

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.⁷
C07D 211/14
C07D 295/096

(11) 공개번호 10-2004-0068202
(43) 공개일자 2004년07월30일

(21) 출원번호	10-2004-7008770		
(22) 출원일자	2004년06월07일		
번역문 제출일자	2004년06월07일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2002/038480	(87) 국제공개번호	WO 2003/050099
(86) 국제출원출원일자	2002년12월02일	(87) 국제공개일자	2003년06월19일

(30) 우선권주장	60/339,523	2001년12월10일	미국(US)
(71) 출원인	오르토 - 맥네일 파마슈티칼, 인코퍼레이티드 미합중국 뉴저지 08869-0602 라리탄 피.오. 박스 300 유. 에스. 루트 #202		
(72) 발명자	아포다카 리차드 미합중국 캘리포니아 92037 라 졸라 #98 비아 소노마 8448 시아오 웨이 미합중국 캘리포니아 92130 샌디에고 카르멜 스프링스 웨이4 043 자블로노브스키 질 에이. 미합중국 캘리포니아 92129 샌디에고 프리포트 로드 13651		
(74) 대리인	최규팔 이은선		

심사청구 : 없음

(54) 페닐알킨

요약

화학식(I)의 치화된 페닐알킨, 그를 포함하는 조성물 및 그의 제조방법 및 히스타민 매개 질환을 치료하기 위한 그의 사용법.

명세서

기술분야

본 발명은 예를 들면, 히스타민 수용체에 의해 매개되는 질환 및 이상의 치료를 위한 페닐알킨, 그의 합성 및 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

히스타민 [2-(이미다졸-4-일)에틸아민]은 전달 물질이다. 히스타민은 다종의 별개의 G-단백질 커플링된 수용체를 통해 생리학적 작용을 나타낸다. 이는 즉각적인 과민반응에서 중요한 작용을 하고 거대 세포로부터 방출된 후 항원 Ig E 항체 상호작용을 한다. 히스타민 on the 혈관구조 및 평활근 시스템에 대한 방출된 히스타민의 작용을 통해 알레르기 반응의 증상이 설명된다. 이들 작용은 HX 수용체에서 발생하고(Ash, A. S. F. 및 Schild, H. O., Br. J. Pharmacol. Chemother. 1966, 27: 427-439) 전형적인 항히스타민(예: 디펜하이드라민)에 의해 차단된다. 히스타민은 또한 벽 세포에 대한 그의 작용을 통해 위산 분비를 조절하는 중요한 조절제이다. 히스타민의 이 효능은 H₂ 수용체를 통해 매개되고(Black, J. W. et al., Nature 1972, 236: 385-390) H₂ 수용체 길항제(예: 시메티딘)에 의해 차단된다. 세 번째 히스타민 수용체-H₃-가 히스타민의 합성 및 방출을 조절하는 중추신경계(CNS)에서 시냅스전 자가수용체로서 최초로 기술되었다(Arrang, J.-M. et al., Nature 1983, 302: 832-837). H₃ 수용체가 세로토닌성, 노르아드레날린성, 도파민성, 콜린성, 및 GABA성(감마-아미노부티르산 포함) 뉴런에 대한 헤테로수용체로서 시냅스전에 위치한다고 최근 입증되었다. 최근 이들 H₃ 수용체는 또한 혈관 평활근과 같은 주변조직에서 확인되었다. 결론적으로 히스타민 H₃ 작용제, 길항제, 및 역 작용제에 대하여 다수의 효능이 있는 치료적 적용이 존재한다(참조: 'Histamine H₃ Receptor-A Target for New Drugs', Leurs, R., 및 Timmerman, H.,(Eds.), Elsevier, 1998; Morisset, S. et al., Nature 2000, 408: 860-864.). 네 번째 히스타민 수용체-H₄-는 최근 Oda, T. 등에 의해 기술되었다(J. Biol. Chem. 2000, 275(47): 36781-36786).

수면/각성(수면/각성) 및 각성/불면증(arousal/vigilance) 질환에서 히스타민 H₃ 작용제의 유효한 용도는 동물 기초 연구에 기초하여 제안되었다(Lin, J.-S. et al., Brain Res. 1990, 523: 325-330; Monti, J. M. et al., Eur. J. Pharmacol. 1991, 205: 283-287). 편두통 치료에서의 그의 용도는 신경성 염증을 저해하는 능력에 기초하여 제안되었다(McLeod, R. L. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1996, 22: 2010). 노르에피네프린 방출의 차단이 이로인한 심근허혈 및 고혈압에서 다른 적용은 보호적인 작용일 수 있다(Imamura, M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994, 271(3): 1259-1266). 히스타민 H₃ 작용제는 기도에서 비-아드레날린성 비-콜린성(NANC) 신경전달을 감소시키고 미세혈관 누출을 감소시키는 그의 능력에 기인하여 천식에 이로울 수 있다(Ichinosse, M. 및 Barnes, P. J., Eur. J. Pharmacol. 1989, 174 : 49-55).

공지된 히스타민 H₃ 길항제(예: 티오퍼아미드)를 사용한 동물에 의한 약물학적 시험에 기초하여 히스타민 H₃ 길항제 및 역 작용제에 대한 수개의 징후가 제안되어 왔다. 이들은 치매, 알츠하이머병(Panula, P. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1995, 21 : 1977), 간질(Yokoyama, H. et al., Eur. J. Pharmacol. 1993, 234: 129-133), 발작수면, 섭식 장애(Machidori, H. et al., Brain Res. 1992, 590 : 180-186), 멀미, 어지럼, 주의력결핍 과다활동장애(ADHD), 학습 및 기억(Barnes, J. C. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1993, 19: 1813), 및 정신분열병(Schlicker, E. 및 Marr, I., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1996, 353 : 290-294)를 포함한다.(참조: Stark, H. et al., Drugs Future 1996, 21(5): 507-520; 및 Leurs, R. et al., Prog. Drug Res. 1995, 45 : 107-165 및 이하 이용되는 문헌) 히스타민 H₃ 길항제는 단독으로 또는 히스타민 H₁ 길항제와의 배합물로 상기도 알레르기 반응 치료에 유용한 것으로 보고되어 있다(U. S. Patent Nos. 5, 217, 986; 5, 352, 707 및 5, 869, 479). 최근, 히스타민 H₃ 길항제(GT-2331)가 확인되었고 Gliatech Inc.(Gliatech Inc. Press Release Nov. 5, 1998; Bioworld Today, March 2, 1999)에 의해 CNS 질환 치료용으로 개발중에 있다.

보고된 바와 같이, 히스타민 H₃ 리간드와 관련된 선행 기술이 포괄적으로 리뷰되고 있다('Histamine H₃ receptor - A Target for New Drugs', Leurs, R., and Timmerman, H.,(Eds.), Elsevier, 1998). 이 문헌에서는 히스타민 H₃ 작용제 및 길항제의 의료 화학에 대하여 리뷰하고 있다(참조: Krause, M. et al., 및 Philips, J. G. 및 Ali, S. M., 각각). 4번 위치에 단일 치환체만을 포함하는 이미다졸 부위의 중요성은 추가 치환의 작용에 대한 부작용과 함께 주시되고 있다. 남은 비치환 부위중 어느 이미다졸 환의 특정 메틸화가 활성을 강력하게 감소시킨다고 보고되었다. 추가의 문헌을 통해 이미다졸 작용기는 고친화성 히스타민 H₃ 수용체 리간드에 필요하다는 가정이 입증되었다(참조: Ali, S. M. et al., J. Med. Chem. 1999, 42 : 903-909, 및 Stark, H. et al., 및 references cited therein). 그러나, 다수의 이미다졸-포함 화합물은 인간에서 주요 히스타민 대사효소인 히스타민 메틸 트랜스퍼라아제(이는 반감기를 단축시키고, 생체 이용성을 저하시킨다)에 대한 기질이다(참조: Rouleau, A. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997, 281(3): 1085-1094). 또한, 이미다졸-포함 약물은 사이토크롬 P450 모노옥시게나제 시스템을 통해 효소 유도 또는 효소 저해에 의한 바람직하지 못한 생체형질변환을 일으킬 수 있다(참조: Kapetanovic, I. M. 및 Kupferberg, H. J., Drug Metab. Dispos. 1984, 12(5): 560-564; Sheets, J. J. 및 Mason, J. I., Drug Metab. Dispos. 1984, 12(5): 603-606; Back, D. J. 및 Tjia, J. F., Br. J. Pharmacol. 1985, 85: 121-126; Lavrijsen, K. et al., Biochem. Pharmacol. 1986, 35(11): 1867-1878; Albengres, E. et al., Drug Safety 1998, 18(2): 83-97). 조기 히스타민 H₃ 수용체 리간드의 혈액뇌장벽의 열악한 침투는 이미다졸 단편과 관련지을 수 있다(Ganellin, C. R. et al., Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.(Weinheim, Ger.) 1998, 331: 395-404).

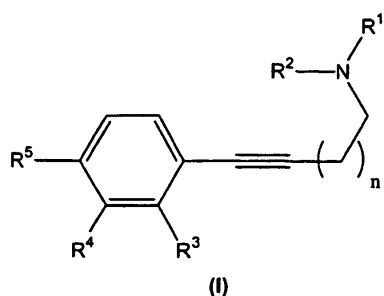
더욱 최근, 수개의 문헌에 히스타민 H₃ 리간드는 이미다졸 부위를 포함하지 않는다고 기술되어 있다(예: Ganellin, C. R. et al.; Walczynski, K. et al., Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.(Weinheim, Ger.) 1999, 332: 389-398; Walczynski, K. et al., Farmaco 1999, 54: 684-694; Linney, I. D. et al., J. Med. Chem. 2000, 43: 2362-2370; Tozer, M. J. 및 Kalindjian, S. B., Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10: 1045-1055; US P에이트 5, 352, 707; PCT Application WO 99/42458; PCT Application WO 02/076925; 및 EP Application 0978512, Feb. 9, 2000)

본 발명의 화합물은 이미다졸 부위, 그의 고유한 책임(inherent liabilities)은 포함하지 않지만 인간 히스타민 H₃ 수용체에 대한 수용체 결합에 의해 측정된 바와 같이 인간 히스타민 H₃ 수용체에서의 효능은 유지하고 있다(참조: Lovenberg, T. W. et al., Mol. Pharmacol. 1999,55 : 1101-1107). 인간 수용체를 사용하는 스크리닝은 인간 질환 치료를 위한 신규한 요법을 확인하는데 중요하다. 통상의 결합 분석, 예를 들면 래트 시냅토솜(Garbag, M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992,263(1) : 304-310), 래트 피지막(West, R. E. et al., Mol. Pharmacol 1990,38 : 610-613), 및 기니픽 뇌(Korte, A. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1990, 168(3): 979-986)를 사용하여 측정한다. 이전에는 단지 제한된 연구가 인간 조직을 사용하여 수행되어 왔지만, 이는 로텐츠 및 영장류의 수용체의 약물 학상의 현저한 차이를 시사한다(West, R. E. et al., Eur. J. Pharmacol. 1999, 377: 233-239).

본 발명자는 이미다졸릴 moiety. 이미다졸 부위의 존재와 관련되는 고유한 문제점을 갖지 않는 히스타민 수용체, 특히 H₃ 수용체의 활성을 조절하는 능력을 갖는 일련의 페닐알킨을 기술한다.

발명의 요약

본 발명은 약제학적으로 활성인 페닐알킨, 그의 제조 방법, 및 그의 사용 방법에 관한 것이다. 본 발명은 하기 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르 또는 그의 아미드를 특징으로 한다:



상기 식에서,

n은 정수 0 내지 1이고;

R¹ 및 R²는 독립적으로 C₁₋₃ 알킬, 알릴, 및 C₃₋₈ 사이클로알킬로부터 선택되거나, 그들이 결합하는 질소와 함께 독립적으로 O, S, 및 N으로부터 선택되는 두개 이하의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하는 비-방향족 4-7원 헤테로사이클릴을 형성하고;

R³, R⁴, 및 R⁵ 중 하나는 G이고, 남은 두개중 하나는 수소이고, 나머지는 수소, 플루오로, 및 클로로로부터 선택되고;

G는 L² Q이고;

L²는 메틸렌이고;

Q는 NR⁸R⁹이거나(여기에서, R⁸은 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 알케닐, 6-9 원 카보사이클릴, 3-12 원 헤테로사이클릴(바람직하게 5-9 또는 5-8-원 헤테로사이클릴), 페닐,(5-9-원 헤테로사이클릴)C₁₋₆ 알킬렌, 및(페닐)C₁₋₆ 알킬렌으로부터 독립적으로 선택되고; R⁹는 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 알케닐, 6-9 원 카보사이클릴, 3-12 원 헤테로사이클릴(바람직하게 5-9 또는 5-8-원 헤테로사이클릴), 페닐,(5-9-원 헤테로사이클릴)C₁₋₆ 알킬렌, 및(페닐)C₁₋₆ 알킬렌으로부터 독립적으로 선택된다);

Q는 포화된 3-13 원 N-결합 헤테로사이클릴이고(N-결합 질소외에도, 3-13 원 헤테로사이클릴은 O, S, 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있다);

여기에서, 화학식(I)의 상기 알킬, 알킬렌, 알케닐, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 카보사이클릴, 및 아릴 그룹은 메톡시, 할로, 아미노, 니트로, 하이드록실, 및 C₁₋₃ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 독립적이고 임의로 치환될 수 있고;

Q의 1-3개의 치환체는(상기한 것 외에도) t-부틸옥시카보닐, 카복사미드, C₁₋₆ 알킬, 5-9-원 헤테로사이클릴, N(C₁₋₆ 알킬)(5-9 원 헤테로사이클릴), NH(5-9 원 헤테로사이클릴), O(5-9 원 헤테로사이클릴),(5-9 원 헤테로사이클릴)C₁₋₃ 알킬렌, 페닐, C₁₋₂-하이드록시알킬렌, C₂₋₆ 알콕시,(C₃₋₆ 사이클로알킬)-O-, 페닐,(페닐)C₁₋₃ 알

킬렌, 및(페닐)C₁₋₃ 알킬렌-O-으로부터 추가로 독립적으로 선택될 수 있고 Q의 사이 치환체 그룹은 트리플루오로 메틸, 할로, 니트로, 시아노, 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체를 가질 수 있다.

본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물; 및 상기 조성물을 제조하거나 제형화시키는 방법을 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 추가로 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 배합물 요법(배합제 또는 상이하게 제조된 활성 제제의 배합물)을 포함할 수 있다.

본 발명은 또한 각 방법이 치료학적 유효량(또는 연대적 유효량)의 본 발명의 화합물 또는 조성물을 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 특정 이상 및 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 기술된 화합물은 그를 필요로 하는 대상에서 수면/각성 및 각성/불면증 질환(예: 불면증 및 시차증후군), 주의력결핍 과다활동장애(ADHD), 학습 및 기억 장애, 인지 장애, 편두통, 신경성 염증, 치매, 경미한 인지 장애(프리-치매), 알츠하이머병, 간질, 발작수면, 섭식 장애, 비만, 멀미, 어지럼, 정신분열병, 물질남용, 양극성 질환, 조증 및 우울증, 및 다른 히스타민 H₃ 수용체 매개 질환, 예로서 상기도 알레르기 반응, 천식, 소양증, 코울혈 및 알레르기성 비염을 포함하는 신경성 질환을 치료 또는 예방하는데 유용하다. 예를 들면, 본 발명은 상기도 알레르기 반응, 천식, 소양증, 코울혈 및 알레르기성 비염을 예방하거나, 그의 진행을 저해하거나 치료하는 방법을 특징으로 한다.

또다른 일면으로, 기술한 화합물은 알레르기성 비염, 코울혈, 및 알레르기성 울혈 치료를 위해 연대적 유효량의 H₃ 길항제를 투여하고 연대적 유효량의 히스타민 H₁ 길항제, 예를 들면, 로라티딘(CLARITINTM), 데스로라티딘(CLARINEXTTM), 펙소페나딘(ALLEGRATM) 및 세티리진(ZYRTECTM)를 투여하는 것을 포함하는 배합 요법에서 사용될 수 있다.

또다른 일면으로, 기술한 화합물은 우울증, 기분장애 또는 정신분열병 치료를 위해 연대적 유효량의 H₃ 길항제를 투여하고 연대적 유효량의 신경전달물질 재-흡수 차단제, 예로서, 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI) 또는 비선택적 세로토닌, 도파민 또는 노르에피네프린 재흡수 저해제, 예로서, 플루옥세틴(PROZACTTM), 세르트란린(ZOLOFTTM), 파록세틴(PAROXETINETM) 및 아미트립티린을 투여하는 것을 포함하는 배합 요법에서 사용될 수 있다.

본 발명의 추가의 특성 및 잇점은 하기의 상세한 설명 및 실시예, 및 청구범위를 통해 자명하게 될 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 히스타민 수용체에 의해 조절된 질환 및 이상의 치료에 유용한 페닐알킨 화합물을 제공한다.

A. 용어

특정 용어는 이하 정의되고 본 명세서를 통해 그의 용도에 의해 정의된다.

본 명세서에서 사용되는 바, '할로' 또는 '할로겐'은 염소, 브롬, 불소, 및 요오드의 1가 라디칼을 의미한다.

본 명세서에서 사용되는 바, 단독 또는 치환체 그룹의 일부로서 사용되는 용어 '알킬'은 직쇄 및 분지쇄 탄소 채를 의미한다. 예를 들면, 알킬 라디칼은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸 및 등을 포함한다. 달리 언급하지 않는 한, '저급'은 1-4개의 탄소 원자의 탄소 채 조성을 의미한다. '알킬렌'은 2가 하이드로카보닐 그룹, 예로서, 메틸렌(CH₂), 에틸렌(-CH₂-CH₂-) 또는 프로필렌(-CH₂CH₂CH₂-), 등을 언급한다.

본 명세서에서 사용되는 바, 달리 언급하지 않으면, '알케닐'은 탄소-탄소 이중 결합을 형성하기 위하여 pi 결합으로 대체된 적어도 2개의 수소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소, 예로서, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 등을 의미한다. 알케닐 그룹이 R⁸ 또는 R⁹ 인 경우, 개방 라디칼(분자중 잔기에 대한 결합 지점)은 알릴에 의해 설명되는 바와 같이 Sp³ 탄소상에 있고, 따라서 이중 결합 또는 결합들은 개방 라디칼에 대하여 적어도 알파(베타가 아니면, 감마 등)이다.

본 명세서에서 사용되는 바, 달리 언급하지 않으면, '알콕시'는 상기 기술된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 그룹중 산소 에테르 라디칼을 언급한다. 예를 들면, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, sec-부톡시, t-부톡시, n-헥실옥시 등을 언급한다.

본 명세서에서 사용되는 바, 달리 언급하지 않으면, '사이클로알킬'은 3- 내지 8-원의 포화된 모노사이클릭 카보사이클릭 환 구조를 언급한다. 적절한 실시예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 언급한다.

본 명세서에서 사용되는 바, 달리 언급하지 않으면, '사이클로알케닐'은 3- 내지 8-원의 부분적으로 불포화된 모노사이클릭, 카보사이클릭 환 구조를 언급하고, 여기에서, 환 구조는 적어도 하나의 이중 결합을 포함한다. 적절한 실시예는 사이클로헥세닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헵테닐, 사이클로옥테닐, 사이클로헥실, 3-디에닐 등을 포함한다.

본 명세서에서 사용되는 바, 달리 언급하지 않으면, '아릴'은 카보사이클릭 방향족 그룹 예로서, 페닐, 나프틸 등을 포함한다. 2가 라디칼은 페닐렌(-C₆H₄-), 바람직하게, 펜-1, 4-디일을 포함하지만, 또한 펜-1,3-디일일 수 있다.

본 명세서에서 사용되는 바, 달리 언급하지 않으면, '아르알킬'은 아릴 그룹으로부터 치환된 어느 알킬 그룹을 의미하고, 예로서, 페닐, 나프틸 등이다. 아르 알킬의 예는 벤질, 펜에틸, 및 페닐프로필을 포함한다.

본 명세서에서 사용되는 바, 달리 언급하지 않으면, '카보사이클릴'은 3-13개의 탄소 원자로 구성된 어느 사이클릭 그룹을 의미하고, 카보사이클이 융합되거나 스피로 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 그룹인 경우, 바람직하게 6-9개의 탄소 원자로 구성된 어느 사이클릭 그룹을 의미한다. 카보사이클은 포화, 비포화, 부분적으로 비포화되거나 방향족이다. 예로서 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬닐을 포함하고; 특정예로 페닐, 벤질, 인단일, 및 바이페닐을 포함한다. 카보사이클은 탄소 또는 수소가 아닌 치환체, 예로서 하이드록시, 할로, 할로메틸, 및 본 명세서에서 제공되는 것과 같은 치환체를 가질 수 있다.

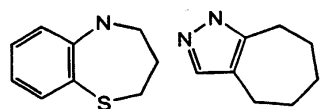
본 명세서에서 사용되는 바, 달리 언급하지 않으면, 용어 '헤테로사이클', '헤테로사이클릴' 및 '헤테로사이클로'는 각 환중 N, O, SO, S O₂, (C=O), 및 S, 및 바람직하게 N, O, 또는 S로 구성된 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로 원자 부위 및 임의로 1 내지 4개의 추가의 헤테로 원자를 포함하는 어느 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-원 모노사이클릭, 8 또는 9 또는 10, 또는 11-원 바이사이클릭 또는 12 또는 13 또는 14-원 트리사이클릭 환 구조를 언급한다. 일례로, 헤테로사이클릴은 1 내지 3 또는 1 내지 2개의 추가의 헤테로 원자를 포함한다. 달리 언급하지 않는 한, 헤테로사이클릴은 포화, 비포화, 부분적으로 비포화되거나 방향족이다. 헤테로사이클릴 그룹은 어느 헤테로 원자 또는 탄소 원자에 결합하여 안정된 구조를 형성한다.

모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹의 예는 피롤리디닐, 피롤릴, 인독실, 피라졸릴, 옥세타닐, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 이미다졸이닐, 이미다졸이디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이소옥사졸리닐, 이소옥사졸릴, 티아자올릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 푸릴, 테트라하이드로푸릴,

티에닐, 옥사디아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥사제피닐, 아제피닐, 헥사하이드로아제피닐, 4-피페리디닐, 피리딜, N-옥소-피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 테트라하이드로티오피라닐 설폰, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 설폰사이드, 티오모르폴리닐 설폰, 1, 3-디옥솔란 및 테트라하이드로-1, 1-디옥소티에닐, 디옥산일, 이소티아졸리디닐, 티에타닐, 티이라닐, 트리아지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 아제티디닐 등을 포함한다.

예를 들면, Q가 포화된 3-13 원 N-결합 헤테로사이클릴인 경우, Q는 적어도 하나의 탄소 원자를 포함하여야 하고, 탄소 원자는 Sp³ 하이브리드된다.

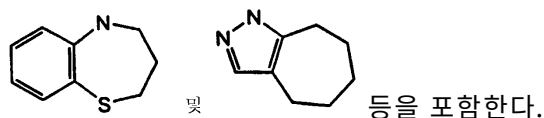
일반적으로 바이사이클릭 헤테로사이클릴의 예는 벤즈티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조옥사지닐, 벤조티에닐, 퀴누클리디닐, 퀴놀리닐, 퀴놀리닐-N-옥사이드, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸릴, 크로모닐, 쿠마리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 피롤로피리딜, 푸로피리디닐(예로서, 푸로 [2,3-c] 피리디닐, 푸로 [3,1-b] 피리디닐), 또는 푸로 [2,3-b] 피리디닐), 디하이드로이소인돌일, 디하이드로퀴나졸리닐(예로서, 3, 4-디하이드로-4-옥소-퀴나졸리닐), 테트라하이드로퀴놀리닐(예로서, 1, 2, 3, 4-테트라하이드로퀴놀리닐), 테트라하이드로이소퀴놀리닐(예로서, 1, 2, 3, 4-테트라하이드로이소퀴놀리닐), 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤조디아지닐, 벤조푸라지닐, 벤조티오피라닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈피라졸릴, 디하이드로벤조푸릴, 디하이드로벤조티에닐, 디하이드로벤조티오피라닐, 디하이드로벤조티오피라닐 설폰, 디하이드로벤조피라닐, 인돌이닐, 이소인돌일, 테트라하이드로인도아졸릴(예로서, 4,5, 6, 7-테트라하이드로인도아졸릴), 이소크로마닐, 이소인돌이닐, 나프틸리디닐, 프탈라지닐, 피페로닐, 푸리닐, 피리도피리딜, 퀴나졸리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티에노푸릴, 티에노피리딜, 티에노티에닐,



등을 포함한다.

트리사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 아크리디닐, 펜옥사지닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 카보졸릴, 페르미니디닐, 펜나트롤리닐, 카볼리닐, 나프토티에닐, 티안트레닐 등을 포함한다.

바람직한 헤테로사이클릴 그룹은 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 피리미디닐, 피리딜, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 아크리디닐, 아제피닐, 헥사하이드로아제피닐, 아제티디닐, 인돌일, 이소인돌일, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 1,2, 3, 4-테트라하이드로퀴놀리닐, 1, 3, 4-트리하이드로이소퀴놀리닐, 4,5, 6, 7-테트라하이드로인다돌릴, 벤조옥사 지닐, 벤조옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴,

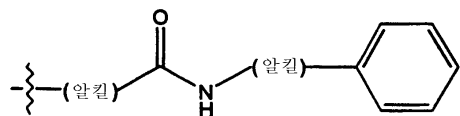


본 명세서에서 사용되는 바, 달리 언급하지 않으면, 용어 '헤테로사이클릴-알킬' 또는 '헤테로사이클릴-알킬렌'은 헤테로사이클-알킬 그룹이 분자의 중앙부에 알킬 부위를 통해 결합되어 있는 헤테로사이클릴 그룹으로 치환된 어느 알킬 그룹을 의미한다. 헤테로사이클릴-알킬 그룹의 적절한 예는 제한하는 것은 아니지만, 피페리디닐메틸, 피롤리디닐메틸, 피페리딘이테틸, 피페라지닐메틸, 피롤릴부틸, 피페리디닐이소부틸, 피리딜메틸, 피리미딜메틸 등을 포함한다.

특정 그룹이 '치환된'(예:, 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴) 경우, 상기 그룹은 상기 치환체 리스트로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체, 바람직하게 1 내지 5개의 치환체, 더욱 바람직하게 1 내지 3개의 치환체, 가장 바람직하게 1 내지 2개의 치환체를 가질 수 있다.

분자내의 특별한 위치에 있는 어느 치환체 또는 변수의 정의는 그 분자내의 다른 곳에서의 정의와 독립적이다. 본 발명의 화합물상의 치환체 및 치환체 패턴은 본 분야의 기술자에 의해 선택될 수 있어 화학적으로 안정하고, 본 분야에 알려진 기술 및 본 명세서에 기술된 방법에 의해 쉽게 합성될 수 있는 화합물을 제공한다고 이해된다.

일반적으로 본 명세서를 통해 사용되는 표준 명명법에, 지정된 축쇄의 말단 부위를 우선 기재한 후, 결합부위쪽으로 인접 작용기를 기재한다. 따라서, 예를 들면, '페닐(알킬)아미도(알)킬' 치환체는 하기 화학식의 그룹을 언급한다:



본 명세서에서 사용되는 용어 '대상'는 치료, 관찰 또는 시험의 목적이 되는 동물, 바람직하게 포유동물, 가장 바람직하게 인간을 언급한다.

본 명세서에서 사용되는 용어 '치료학적 유효량'은 연구원, 수의사, 의사, 또는 다른 의료원에 의해 조사된 조직계, 동물 또는 인간에서 치료하고자 하는 질환 또는 질병의 증상을 경감시키는 것을 포함하는 생물학적 또는 의료학적 반응을 유도해내는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다.

본 명세서에서 사용되는, 용어 '조성물'은 특정 함량의 특정 성분 뿐만 아니라 특정 함량의 특정 성분의 조합으로부터 직접적 또는 간접적으로 생성된 모든 생성물을 포함하는 생성물을 포함한다고 의도된다.

본 명세서, 도식 및 실시예에서 부분적으로 사용되는 예는 하기와 같다:

DBAD = 디-t-부틸 아조디카복실레이트

DCE = 1, 2-디클로로에탄

DCM = 디클로로메탄

DEAD = 디에틸 아조디카복실레이트

DMA = NN-디메틸아세트아미드

DMAP = 4-NN-디메틸아미노-피리딘

DME = 1, 2-디메톡시에탄

DMF = 디메틸포름아미드

DMSO = 디메틸설폭사이드

RT = 실온

TEA = 트리에틸아민

TFA = 트리플루오로아세트산

THF = 테트라하이드로푸란

하기에 본 발명에 의해 제공되는 화합물을 상세히 기술한다.

B. 화합물

본 발명은 예를 들면, 상기 요약부 및 청구범위에서 기술되는 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 특징으로 한다. 바람직한 화합물은

(a) NR¹R²은 함께 피페리디닐, 메틸피페리디닐, 디메틸아미노, 피롤리디닐, 디에틸아미노, 메틸에틸아미노, 에틸프로필아미노, 또는 디프로필아미노를 형성하거나;

(b) NR¹R²은 함께 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 디에틸아미노를 형성하거나;

(c) NR¹R²은 함께 피페리디닐 또는 피롤리디닐을 형성하거나;

(d) R⁴ 및 R⁵ 중 하나는 G이거나;

(e) R⁴는 G이거나;

(f) R⁵는 G이거나;

(g) n은 1거나;(h) Q는 포화된 N-결합 질소-포함 헤테로사이클릴이거나;

(i) Q는 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피페라지닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 티오모르폴리닐, 및 모르폴리닐로부터 선택되거나;

(j) 치환된 Q는 N-(C₁₋₆ 알킬)피페라지닐, N-페닐-피페라지닐, 1, 3, 8-트리아자-스피로[4.5]데실, 및 1, 4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데실로부터 선택되거나;

(k) Q는 아지리딘, 1,4,7-트리옥사-10-아자-사이클로도데칸, 티아졸리딘, 1-페닐-1, 3, 8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온, 피페리딘-3-카복실산 디에틸아미드, 1,2, 3,4, 5, 6-헥사하이드로-[2, 3'] 바이피리디닐, 4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진, 2-피페라진-1-일-피리미딘, 피페리딘-4-카복실산 아미드, 메틸-(2-피리딘-2-일-에틸)-아민, [2-(3, 4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아민, 티오모르폴리닐, 알릴-사이클로펜틸-아민, [2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-메틸-아민, 1-피페리딘-4-일-1, 3-디하이드로-벤조이미다졸-2-온, 2-(피페리딘-4-일옥시)-피리미딘, 피페리딘-4-일-피리딘-2-일-아민, 페닐아민, 및 피리딘-2-일아민으로부터 선택되는 1가 라디칼 아민이거나;

(l) Q는 하이드록실, 카복사아미드, C₁₋₆ 알킬, 5-9 원 또는 6-9 원 헤테로사이클릴, N(C₁₋₆ 알킬)(5-9 원 또는 6-9 원 헤테로사이클릴), NH(5-9 원 또는 6-9 원 헤테로사이클릴), (5-9 원 또는 6-9 원 헤테로사이클릴)C₁₋₃ 알킬렌, 5-9 원 또는 6-9 원 헤테로사이클릴-O-, C₁₋₆ 알콕시, (C₃₋₆ 사이클로알킬)-O-, 페닐, (페닐)C₁₋₃ 알킬렌, 및 (페닐)C₁₋₃ 알킬렌-O- (여기에서, 상기 헤테로사이클릴, 페닐, 및 알킬 그룹 각각은 할로겐, 니트로, 시아노, 및 C₁₋₃ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 N-모르폴리닐 및 N-피페리디닐이거나;

(m) Q는 피리딜, 피리미딜, 푸릴, 티오푸릴, 이미다졸릴, (이미다졸릴)C₁₋₆ 알킬렌, 옥사졸릴, 티아졸릴, 2, 3-디하이드로-인돌일, 벤즈이미다졸릴, 2-옥소벤즈이미다졸릴, (테트라졸릴)C₁₋₆ 알킬렌, 테트라졸릴, (트리아졸릴)C₁₋₆ 알킬렌, 트리아졸릴, (피롤릴)C₁₋₆ 알킬렌, 및 피롤릴로부터 선택되는 5-9 원 또는 6-9 원 헤테로사이클릴 그룹을 포함하는 치환체로 치환되거나;

(n) Q는 치환되거나 치환되지 않은 N-모르폴리닐이거나;

(o) R⁸ 은 수소이거나;

(p) R⁹ 는 할로, 니트로, 시아노, 및 C₁₋₃ 알킬로부터 선택되는 C₁₋₃ 치환체로 임의로 치환된 페닐 또는 5-9 원 방향족 헤테로사이클릴로부터 선택되거나;

(q) R⁹ 는 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 피리딜, 피리미딜, 푸릴, 티오푸릴, 이미다졸릴, (이미다졸릴)C₁₋₆ 알킬렌, 옥사졸릴, 티아졸릴, 2, 3-디하이드로-인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 2-옥소벤즈이미다졸릴, (테트라졸릴)C₁₋₆ 알킬렌, 테트라졸릴, (트리아졸릴)C₁₋₆ 알킬렌, 트리아졸릴, (피롤릴)C₁₋₆ 알킬렌, 및 피롤릴로부터 선택되거나;

(r) R⁹ 는 치환되거나 치환되지 않은 페닐이거나;

(s) R⁹ 는 치환되거나 치환되지 않은 피리딜이거나;

(t) n이 1이고; R¹ 및 R² 는 독립적으로 C₂ 알킬로부터 선택되거나, 그들이 결합하는 질소와 함께 O, S, 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하는 비-방향족 5-6원 헤테로사이클릴이고; R³, R⁴, 및 R⁵ 중 하나는 G이고 나머지 두개는 H이고; G는 L² Q이고; L² 는 메틸렌이고; Q는 NR⁸ R⁹ (여기에서, R⁸ 은 수소, C₁₋₂ 알킬, C₃ 알케닐, 6-9 원 카보사이클, 3-12 원 헤테로사이클릴(바람직하게 5-9 또는 6-9), 페닐, (5-9-원 헤테로사이클릴)C₁₋₆ 알킬렌, 및(페닐)C 알킬렌으로부터 독립적으로 선택되고; R⁹ 는 C₁₋₂ 알킬, C₃ 알케닐, 5-9 원 카보사이클릴, 3-12 원 헤테로사이클릴(예를 들면, 5-9 원 또는 6-9 원 헤테로사이클릴, 및 일부 경우에는 바람직하게 6-원), 페닐, (5-9-원 헤테로사이클릴)C₁₋₆ 알킬렌, 및(페닐)C₁₋₆ 알킬렌로부터 독립적으로 선택되거나; Q는 포화된 3-13 원 N-결합 헤테로사이클릴(바람직하게 5-9 또는 6-9)이거나(여기에서, N-결합 질소외에, 3-13 원 헤테로사이클릴은 O, S, 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있다); 상기 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 및 아릴 그룹 각각은 메톡시, 할로, 아미노, 니트로, 하이드록실, 및 C₁₋₃ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 각각 독립적이고 임의로 치환될 수 있고; Q의 치환체는 추가로 t-부틸옥시카보닐, 카복시아미드, 6-9-원 헤테로사이클릴, NH(6-원 헤테로사이클릴), O(6-원 헤테로사이클릴), 페닐, C₂-하이드록시알킬렌, 하이드록시, 및 벤질로부터 독립적으로 선택될 수 있고, 여기서, Q의 상기 헤테로사이클릴, 페닐, 및 알킬 치환체 그룹 각각은 트리플루오로메틸로 임의로 치환될 수 있는 화합물; 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 또는 아마이드이거나;

(u)(1) NR¹ R² 은 함께 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 디에틸아미노를 형성하고(2) Q는 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 티오모르폴리닐, 및 모르폴리닐로부터 선택되거나;

(v)(1) NR¹ R² 은 함께 피페리디닐 또는 피롤리디닐을 형성하고,(2) n은 1이고 (3) Q는 모르폴리닐 및 피페리디닐로부터 선택되거나;

(w) Q는 모르폴리닐 또는 치환된 모르폴리닐로부터 선택되거나;

(x) NR¹ R² 은 함께 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 디에틸아미노를 형성하고, n은 1이고 Q는 NR⁸ R⁹ 이고 R⁸ 은 H 이고 R⁹ 는 할로, 니트로, 시아노, 및 C₁₋₃ 알킬로부터 선택되는 1-3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐 또는 방향족 5-9 원 헤테로사이클릴이거나;

(y) 상기의 조합물이다.

본 발명의 화합물의 예는

1-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘; 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린; 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린 디하이드로클로라이드; 1-[4-(4-피롤리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘; 디에틸-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-아민; 4-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-티오모르폴린; 4-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-모르폴린; 1-메틸-4-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페라진; 1-[4-(4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; 4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린; 디에틸-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1-{4-[4-(4-벤질-피페리딘-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-피페리딘; 1-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-올; 2-{1-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-2-일}-에탄올; 1-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-데카하이드로-퀴놀린; 1-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 아마이드; 8-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1, 4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데칸; 1-메틸-4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진; 사이클로헥실-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 인단-1-일-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1-페닐-4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진

; 1-벤질-4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진; 4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진-1-카복실산 t-부틸 에스테르; 1-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진; 1-이소프롤-4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진; 1-페닐-8-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-3-카복실산 디에틸아미드; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-[2,3']바이피리디닐; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진; 2-{4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진-1-일}-피리미딘; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 아미드; 메틸-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-(2-피리딘-2-일-에틸)-아민; [2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-티오모르폴린; 알릴-사이클로펜틸-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 10-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1,4,7-트리옥사-10-아자-사이클로도데칸; 1-[4-(3-티아졸리딘-3-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; [2-(1H-인돌-3-일)-에틸]메틸-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1-{1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-일}-1,3-디하이드로-벤조이미다졸-2-온; 페닐-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1-[4-(3-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아자사이클로트리데칸; 디메틸-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-아민; 디메틸-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 페닐-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1-[4-(3-아지리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; 2-{1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-일옥시}-피리미딘; {1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-일}-피리딘-2-일-아민; 4-[4-(3-모르폴린-4-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-모르폴린; 4-[3-(4-티오모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린; 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-티오모르폴린; 4-[4-(3-티오모르폴린-4-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-모르폴린; 4-[3-(4-티오모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤질]-티오모르폴린; 4-{4-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-모르폴린; 4-{4-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-티오모르폴린; 1-메틸-4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-올; 1-[3-(4-모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-올; 1-[3-(4-티오모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-올; 1-{4-[3-(4-메톡시-피페리딘-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-피페리딘; 4-{4-[3-(4-메톡시-피페리딘-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-모르폴린; 및 4-{4-[3-(4-메톡시-피페리딘-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-티오모르폴린을 포함한다.

주가의 화합물은 1- [4- (4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; 1- [3- (4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘; 4- [3- (4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린; 4- [3- (4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린 디하이드로클로라이드; 1- [4- (4-피롤리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘; 1- [4- (4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; 디에틸- [4- (4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1- [4- (4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-올; 2- {1- [4- (4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-2-일}-에탄올; 1- [4- (4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-데카하이드로-퀴놀린; 1- [4- (4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 아마이드; 8- [4- (4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1, 4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데칸; 1-메틸-4- [4- (4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진; 사이클로헥실- [4- (4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 인단-1-일- [4- (4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1- [4- (4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진; 1-이소프로필-4- [4- (4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진; 1-페닐-8- [3- (4-피페리딘-1-일-부트-

1-이닐)-벤질]-1, 3, 8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 아미드; 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-티오모르폴린; 알릴-사이클로펜틸-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 10-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1, 4,7-트리옥사-10-아자-사이클로도데칸; 1-[4-(3-티아졸리딘-3-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; [2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-메틸-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1-{1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-일}-1, 3-디하이드로벤조이미다졸-2-온; 및 1-[4-(3-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘을 포함한다.

더욱 바람직한 화합물은 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)벤질]-모르폴린 및 4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린을 포함하고; 특히 전자를 포함한다.

화합물의 추가의 예는 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘; 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린; 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린 디하이드로클로라이드; 1-페닐-8-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1, 3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-3-카복실산 디에틸아미드; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1, 2, 3, 4,5, 6-헥사하이드로-[2, 3'] 바이피리디닐; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진; 2-{4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진-1-일}-피리미딘; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 아미드; 메틸-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-(2-피리딘-2-일-에틸)-아민; [2-(3, 4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-

벤질]-아민; 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-티오모르폴린; 알릴-사이클로펜틸-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 10-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1, 4,7-트리옥사-10-아자-사이클로도데칸; 1-[4-(3-티아졸리딘-3-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; [2-(1-H-인돌-3-일)-에틸]-메틸-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1-{1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-일}-1, 3-디하이드로-벤조이미다졸-2-온; 페닐-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1-[4-(3-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; 및 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아자사이클로트리데칸을 포함한다.

추가 예는 디메틸-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-아민; 디메틸-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 페닐-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1-[4-(3-아지리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; 2-{1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-일옥시}-피리미딘; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-일}-피리딘-2-일-아민; 4-[4-(3-모르폴린-4-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-모르폴린; 4-[3-(4-티오모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린; 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-티오모르폴린; 4-[4-(3-티오모르폴린-4-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-모르폴린; 4-[3-(4-티오모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤질]-티오모르폴린; 4-[4-(3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐)-부트-3-이닐]-모르폴린; 4-{4-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-티오모르폴린; 1-메틸-4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-올; 1-[3-(4-모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-올; 1-[3-(4-티오모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-올; 1-{4-[3-(4-메톡시-피페리딘-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-피페리딘; 4-{4-[3-(4-메톡시-피페리딘-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-모르폴린; 및 4-{4-[3-(4-메톡시-피페리딘-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-티오모르폴린을 포함한다.

본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 합성 중간체로서 유용한 화합물을 제공한다. 그 자체 스스로 약제학적 활성을 갖거나 갖지 않을 수 있는 화합물은 도식 및 합성예에서 제공되는 것을 포함한다.

본 발명은 또한 H₃-매개 질환 연구에 유용한 양전자방출단층촬영술(PET) 또는 단일광자방출단층촬영술(SPECT)에 의해 검출될 수 있는 동위원소로 표시된 화합물에 주목한다.

본 발명의 화합물을 제조하는 과정에서, 관심의 대상이 되는 어느 화합물상의 감수성 또는 반응성 그룹을 보호하는 것이 필요하고/거나 바람직할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 보호 그룹을 사용하여 변형될 수 있다; 상기 화합물, 전구체, 또는 프로드럭 또한 본 발명의 범주내 포함된다. 이는 통상의 보호 그룹, 예로서, ['Protective Groups in Organic Chemistry', ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; 및 T. W. Greene amp; P. G. M. Wuts, 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3d ed., John Wiley amp; Sons, 1999]에 기술된 것에 의해 수행될 수 있다. 보호 그룹은 본 분야에 공지된 방법을 사용하여 통상적인 일련의 단계에서 제공될 수 있다.

하이드록실 보호 그룹

하이드록실 보호 그룹은 메틸 에테르, 치환된 메틸 에테르, 치환된 에틸 에테르, 치환된 벤질 에테르, 및 실릴 에테르를 포함한다.

치환된 메틸 에테르

치환된 메틸 에테르의 예는 메티옥시메틸, 메틸티오메틸, t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸, 벤질옥시메틸, p-메톡시벤질옥시메틸, (4-메톡시페녹시) 메틸, 구아니아콜메틸, t-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸, 실옥시메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2, 2, 2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시) 메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 테트라하이드로피라닐, 3-브로모테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1-메톡시사이클로헥실, 4-메톡시테트라하이드로피라닐, 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐, 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐 S, S-디옥시도, 1-[(2-클로로4-메틸)페닐] 4-메톡시피페리딘-4-일, 1, 4-디옥산-2-일, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오프라닐 및 2,3, 3a, 4, 5, 6,7, 7 α -옥타하이드로-7, 8, 8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일을 포함한다.

치환된 에틸 에테르

치환된 에틸 에테르의 예는 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시) 에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2, 2, 2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t-부틸, 알릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2, 4-디니트로페닐, 및 벤질을 포함한다.

치환된 벤질 에테르

치환된 벤질 에테르의 예는 p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2, 6-디클로로벤질, p-시아노벤질, p-페닐벤질, 2- 및 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N-옥시도, 디페닐메틸, p, p'-디니트로벤즈하이드릴, 5-디벤조수베릴, 트리페닐메틸, α-나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리스(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모펜아실옥시) 페닐디페닐메틸, 4, 4', 4'-트리스(4, 5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4, 4', 4'-트리스(레볼리노일옥시페닐)메틸, 4,4', 4'-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일메틸)비스(4', 4'-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피네리메틸, 9-아트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-(9-페닐-10-옥소) 아트릴, 1, 3-벤조디티오란-2-일, 및 벤즈이소티아졸릴 S, S-디옥시도를 포함한다.

실릴 에테르

실릴 에테르의 예는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸텍실실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리-p-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴, 및 t-부틸메톡시페닐실릴을 포함한다.

에스테르

에테르외에도, 하이드록실 그룹은 에스테르로 보호될 수 있다. 에스테르의 예는 포름에이트, 벤조일포름에이트, 아세트에이트, 클로로아세트에이트, 디클로로아세트에이트, 트리클로로아세트에이트, 트리플루오로아세트에이트, 메톡시아세트에이트, 트리페닐메톡시아세트에이트, 페녹시아세트에이트, p-클로로페녹시아세트에이트, p-P-페닐아세트에이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트(레부리네이트), 4, 4-(에틸렌디티오) 펜타노에이트, 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4, 6-트리메틸벤조에이트(메시토에이트)

카보네이트

카보네이트의 예는 메틸, 9-플루올레닐메틸, 에틸, 2, 2, 2-트리클로로에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(페닐설폰닐)에틸, 2-(트리페닐포스포니오)에틸, 이소부틸, 비닐, 알릴, p-니트로페닐, 벤질, p-메톡시벤질, 3, 4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, S-벤질 티오카보네이트, 4-에톡시-1-나프틸, 및 메틸 디티오카보네이트를 포함한다.

보조 절단(assisted cleavage)

보조 절단의 예는 2-요오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠설포네이트, 2-(메틸티오메톡시) 에틸 카보네이트, 4-(메틸티오메톡시) 부티레이트, 및 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트를 포함한다.

또다른 여러가지의 (miscellaneous) 에스테르

또다른 여러가지의 에스테르 예는 2, 6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2, 6-디클로로-4-(1, 1,3, 3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1, 1-디 메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티르에이트, 모노숙시노에이트, (E)-2-메틸-2-부테노에이트(티글로에이트), o-(메톡시카보닐)벤조에이트, p-P-벤조에이트, α -나프토에이트, 니트레이트이트, 알킬 N, N, N', N'-테트라메틸포스포로디아미데이트, N-페닐카바메이트, 보레이트, 디메틸포스피노티오일, 및 2,4-디니트로페닐설페네이트를 포함한다.

설포네이트

설포네이트의 예는 설페이트, 메탄설포네이트(메실레이트), 벤질설포네이트, 및 토실레이트를 포함한다.

1, 2- 및 1, 3-디올 보호

사이클릭 아세탈 및 케탈

사이클릭 아세탈 및 케탈의 예는 메틸렌, 에틸리덴, 1-t-부틸에틸리덴, 1-페닐에틸리덴, (4-메톡시페닐)에틸리덴, 2, 2, 2-트리클로로에틸리덴, 아세토니드(이소프로필리덴), 사이클로펜틸리덴, 사이클로헥실리덴, 사이클로헵틸리덴, 벤질리덴, p-메톡시벤질리덴, 2,4-디메톡시벤질리덴, 3, 4-디메톡시벤질리덴, 및 2-니트로벤질리덴을 포함한다.

사이클릭 오르토 에스테르

사이클릭 오르토 에스테르의 예는 메톡시메틸렌, 에톡시메틸렌, 디메톡시메틸렌, 1-메톡시에틸리덴, 1-에톡시에틸리덴, 1,2-디메톡시에틸리덴, α-메톡시벤질리덴, 1-(N,N-디메틸아미노)에틸리덴 유도체, α-(N,N-디메틸아미

노) 벤질리덴 유도체, 및 2-옥사사이클로펜틸리덴을 포함한다.

실릴 유도체

실릴 유도체의 예는 디-t-부틸실리렌 그룹, 및 1,3-(1,1, 3, 3-테트라이소프로필디실옥산닐리덴) 유도체를 포함한다.

아미노 보호 그룹

아미노 보호 그룹은 카바메이트, 아마이드, 및 특정-NH 보호 그룹을 포함한다.

카바메이트의 예는 메틸 및 에틸 카바메이트, 치환된 에틸 카바메이트, 보조 절단 카바메이트, 광분해(photolytic) 절단 카바메이트, 우레아형 유도체, 및 또다른 여러가지의 카바메이트를 포함한다.

카바메이트

메틸 및 에틸 카바메이트의 예는 메틸 및 에틸, 9-플루올레닐메틸, 9-(2-설포) 플루올레닐메틸, 9-(2, 7-디브로모) 플루올레닐메틸, 2,7-디-t-부틸-[9-(10, 10-디옥소-10, 10,10, 10-테트라하이드로티오키산틸)] 메틸, 및 4-메톡시펜아실.

치환된 에틸

치환된 에틸 카바메이트의 예는 2, 2, 2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-페닐에틸, 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸, 1, 1-디메틸-2-할로에틸, 1, 1-디메틸-2, 2-디브로모에틸, 1, 1-디메틸-2, 2, 2-트리클로로에틸, 1-메틸-1-(4-바이페닐일)에틸, 1-(3, 5-디-t-부틸페닐)-1-메틸에틸, 2-(2'-및 4'-피리딜)에틸, 2-(N, N-디사이클로헥실 카복사아미도) 에틸, t-부틸, 1-아다만틸, 비닐, 알릴, 1-이소프로필알릴, 신나밀, 4-니트로신나밀, 8-퀴놀릴, N-하이드록시피페리디닐, 알킬디티오, 벤질, p-메톡시벤질, p-니트로벤질, p-브로모벤질, p-클로로벤질, 2, 4-디클로로벤질, 4-메틸설퍼닐벤질, 9-아트릴메틸 및 디페닐메틸을 포함한다.

보조 절단

보조 절단의 예는 2-메틸티오에틸, 2-메틸설포닐에틸, 2-(p-톨루엔설포닐)에틸, [2-(1, 3-디티아닐)] 메틸, 4-메틸티오페닐, 2, 4-디메틸티오페닐, 2-포스포니오에틸, 2-트리페닐포스포니오이소프로필, 1, 1-디메틸-2-시아노에틸, m-클로로-p-아실옥시벤질, p-(디하이드록시보릴)벤질, 5-벤즈이소옥사졸릴메틸, 및 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸을 포함한다.

광분해 절단

광분해 절단의 예는 m-니트로페닐, 3, 5-디메톡시벤질, o-니트로벤질, 3, 4-디메톡시-6-니트로벤질, 및 페닐(o-니트로페닐)메틸을 포함한다.

우레아형 유도체

우레아형 유도체의 예는 페노티아지닐-(10)-카보닐 유도체, N'-p-톨루엔설포닐아미노카보닐, 및 N'-페닐아미노티오카보닐을 포함한다.

또다른 여러가지의 카바메이트

또다른 여러가지의 카바메이트의 예는 t-아밀, S-벤질 티오카바메이트, p-시아노벤질, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 사이클로프로필메틸, p-데실옥시벤질, 디이소프로필메틸, 2, 2-디메톡시카보닐비닐, o-(N, N-디메틸 카복사아미도) 벤질, 1, 1-디메틸-3-(N, N-디메틸카복사아미도) 프로필, 1, 1-디메틸프로피닐, 디(2-피리딜)메틸, 2-푸라닐메틸, 2-요오도에틸, 이소보르닐, 이소부틸, 이소니코티닐, p-(p'-메톡시페닐아조) 벤질, 1-메틸사이클로부틸, 1-메틸사이클로헥실, 1-메틸-1-사이클로프로필메틸, 1-메틸-1-(3, 5-디메톡시페닐)에틸, 1-메틸-1-(p-페닐 아조페닐)에틸, 1-메틸-1-페닐에틸, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸, 페닐, p-(페닐아조) 벤질, 2, 4, 6-트리-t-부틸페닐, 4-(트리메틸암모늄) 벤질, 및 2, 4, 6-트리메틸벤질을 포함한다.

아미드의 예는 하기를 포함한다:

아미드

N-포르밀, N-아세틸, N-클로로아세틸, N-트리클로로아세틸, N-트리플루오로아세틸, N-페닐아세틸, N-3-페닐프로피오닐, N-피콜리노일, N-3-피리딜카복사아미드, N-벤조일페닐알라닐 유도체, N-벤조일, N-p-페닐벤조일을 포함한다.

보조 절단

N-o-니트로페닐아세틸, N-o-니트로페녹시아세틸, N-아세토아세틸, (N'-디티오벤질옥시카보닐아미노) 아세틸, N-3-(p-하이드록시페닐)프로피오닐, N-3-(o-니트로페닐)프로피오닐, N-2-메틸-2-(o-니트로페녹시) 프로피오닐, N-2-메틸-2-(o-페닐아조페녹시) 프로피오닐, N4-클로로부티르일, N-3-메틸-3-니트로부티르일, N-o-니트로신나모일, N-아세틸메티오닌 유도체, N-o-니트로벤조일, N-o-(벤조일옥시메틸)벤조일, 및 4, 5-디페닐-3-옥사졸린-2-온을 포함한다.

사이클릭 이미드 유도체

N-프탈이미드, N-디티아숙시노일, N-2, 3-디페닐말레오일, N-2,5-디메틸피롤릴, N-1, 1,4, 4-테트라메틸디실릴 아자사이클로펜탄 어덕트, 5-치환된 1, 3-디메틸-1, 3, 5-트리아자사이클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-디벤질-1, 3, 5-트리 아자사이클로헥산-2-온, 및 1-치환된 3,5-디니트로-4-피리도닐을 포함한다.

특정-NH 보호 그룹

특정-NH 보호 그룹의 예는 하기를 포함한다:

N-알킬 및 N-아릴 아민

N-메틸, N-알릴, N-[2-(트리메틸실릴)에톡시] 메틸, N-3-아세톡시프로필, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-피롤린-3-일), 4급 암모늄 염, N-벤질, N-4-메톡시벤질, N-디(4-메톡시페닐)메틸, N-5-디벤조수베릴, N-트리페닐메틸, N-(4-메톡시페닐)디페닐메틸, N-9-페닐플루올레닐, N-2, 7-디클로로-9-플루올레닐메틸렌, N-헤로세닐메틸, 및 N-2-피콜릴아민 N'-옥사이드.

이민 유도체

N-1, 1-디메틸티오메틸렌, N-벤질리덴, N-p-메톡시벤질리덴, N-디페닐메틸렌, N-[(2-피리딜)메시틸] 메틸렌, 및 N-(N', N'-디메틸아미노메틸렌)을 포함한다.

카보닐 보호 그룹

어사이클릭 아세탈 및 케탈

어사이클릭 아세탈 및 케탈의 예는 디메틸, 비스(2,2, 2-트리클로로에틸), 디벤질, 비스(2-니트로벤질) 및 디아세탈을 포함한다.

사이클릭 아세탈 및 케탈

사이클릭 아세탈 및 케탈의 예는 1,3-디옥산, 5-메틸렌-1, 3-디옥산, 5, 5-디브로모-1, 3-디옥산, 5-(2-피리딜)-1, 3-디옥산, 1, 3-디옥솔란, 4-브로모메틸-1, 3-디옥솔란, 4-(3-부테닐)-1, 3-디옥솔란, 4-페닐-1, 3-디옥솔란, 4-(2-니트로 페닐)-1, 3-디옥솔란, 4, 5-디메톡시메틸-1, 3-디옥솔란, O, O'-페닐렌디옥시 및 1, 5-디하이드로-3H-2, 4-벤조디옥세핀을 포함한다.

어사이클릭 디티오 아세탈 및 케탈

어사이클릭 디티오 아세탈 및 케탈의 예는 S, S'-디메틸, S, S'-디에틸, S, S'-디프로필, S, S'-디부틸, S, S'-디펜틸, S, S'-디페닐, S, S'-디벤질 및 S, S'-디아세탈을 포함한다.

사이클릭 디티오 아세탈 및 케탈

사이클릭 디티오 아세탈 및 케탈의 예는 1, 3-디티안, 1, 3-디티올란 및 1,5-디하이드로-3H-2, 4-벤조디티에핀을 포함한다.

어사이클릭 모노티오 아세탈 및 케탈

어사이클릭 모노티오 아세탈 및 케탈의 예는 0-트리메틸실릴-S-알킬, O-메틸-S-알킬 또는-S-페닐 및 0-메틸-S-2-(메틸티오) 에틸을 포함한다.

사이클릭 모노티오 아세탈 및 케탈

사이클릭 모노티오 아세탈 및 케탈의 예는 1,3-옥사티올란을 포함한다.

또다른 여러가지의 유도체

O-치환된 시아노하이드린

O-치환된 시아노하이드린의 예는 0-아세틸, O-트리메틸실릴, 0-1-에톡시에틸 및 0-테트라하이드로피라닐을 포함한다.

치환된 하이드라존

치환된 하이드라존의 예는 N, N-디메틸 및 2,4-디니트로페닐을 포함한다.

옥심 유도체

옥심 유도체의 예는 0-메틸, O-벤질 및 O-페닐티오메틸을 포함한다.

이민

치환된 메틸렌 유도체, 사이클릭 유도체

치환된 메틸렌 및 사이클릭 유도체의 예는 옥사졸리딘, 1-메틸-2-(1'-하이드록시알킬)이미다졸, N, N'-디메틸이미다졸리딘, 2, 3-디하이드로-1, 3-벤조티아졸, 디에틸아민 어덕트, 및 메틸알루미늄 비스(2, 6-디-t-부틸-4-메틸페녹시드)(MAD) 콤플렉스를 포함한다.

디카보닐 화합물의 단일보호

α - 및 β -디케톤의 선택적 보호

α - 및 β -디케톤의 선택적 보호의 예는 엔아민, 에놀 아세테이트, 에놀 에테르, 메틸, 에틸, i-부틸, 피페리디닐, 모르폴리닐, 4-메틸-1, 3-디옥솔라닐, 피롤리디닐, 벤질, S-부틸, 및 트리메틸실릴을 포함한다.

사이클릭 케탈, 모노티오 및 디티오 케탈

사이클릭 케탈, 모노티오 및 디티오 케탈의 예는 비스메틸렌디옥시 유도체 및 테트라메틸비스메틸렌디옥시 유도체를 포함한다.

카복실 보호 그룹

에스테르

치환된 메틸 에스테르

치환된 메틸 에스테르의 예는 9-플루올레닐메틸, 메톡시메틸, 메틸티오메틸, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 메톡시에톡시메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 벤질옥시메틸, 펜아실, p-브로모펜아실, α -메틸펜아실, p-메톡시펜아실, 카복사미도메틸, 및 N-프탈이미도메틸을 포함한다.

2-치환된 에틸 에스테르

2-치환된 에틸 에스테르의 예는 2, 2, 2-트리클로로에틸, 2-할로에틸, 코-클로로알킬, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-메틸티오에틸, 1, 3-디티아닐-2-메틸, 2-(p-니트로페닐설폰)에틸, 2-(p-톨루엔설폰)에틸, 2-(2'-피리딜)에틸, 2-(디페닐포스피노) 에틸, 1-메틸-1-페닐에틸, t-부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 알릴, 3-부텐-1-일, 4-(트리메틸실릴)-2-부텐-1-일, 신나밀, α -메틸신나밀, 페닐, p-(메틸머캅토) 페닐 및 벤질을 포함한다.

치환된 벤질 에스테르

치환된 벤질 에스테르의 예는 트리페닐메틸, 디페닐메틸, 비스(o-니트로페닐)메틸, 9-아트릴메틸, 2-(9, 10-디옥소)아트릴메틸, 5-디벤조수베릴, 1-피네리메틸, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로밀메틸, 2,4, 6-트리메틸벤질, p-브로모벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-메톡시벤질, 2, 6-디메톡시벤질, 4-(메틸설피닐)벤질, 4-설폰벤질, 피페로닐, 4-피콜릴 및 p-P-벤질을 포함한다.

실릴 에스테르

실릴 에스테르의 예는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, i-프로필디메틸실릴, 페닐d, 메틸실릴 및 디-t-부틸메틸실릴을 포함한다.

활성화된 에스테르

활성화된 에스테르의 예는 티올을 포함한다.

또다른 여러가지의 유도체

또다른 여러가지의 유도체의 예는 옥사졸, 2-알킬-1, 3-옥사졸린, 4-알킬-5-옥소-1, 3-옥사졸리딘, 5-알킬-4-옥소-1, 3-디옥솔란, 오르토 에스테르, 페닐 그룹 및 펜타아미노코발트(III) 콤플렉스를 포함한다.

스탄닐 에스테르

스탄닐 에스테르의 예는 트리에틸스탄닐 및 트리-n-부틸스탄닐을 포함한다.

아미드 및 하이드라지드

아미드

아미드의 예는 N, N-디메틸, 피롤리디닐, 피페리디닐, 5, 6-디하이드로페난트리디닐, o-니트로아닐리드, N-7-니트로인돌일, N-8-니트로-1, 2, 3, 4-테트라하이드로퀴놀릴, 및 p-P-벤젠설폰아미드를 포함한다.

하이드라지드

하이드라지드의 예는 N-페닐 및 N, N'-디이소프로필을 포함한다.

본 발명의 이하 기술하는 방법에 따라 제조될 수 있다.

C. 합성

본 발명의 화합물은 하기 도식 1-5 및 실시예 1-76에 기술된 바와 같이, 통상의 유기 방법 및 매트릭스 또는 조합된 화학적 방법에 따라 제조될 수 있다. 본 분야의 기술자는 본 발명의 화합물을 수득하기 위하여 제공되는 도식 및 실시예를 변형하고 조정할 것이다.

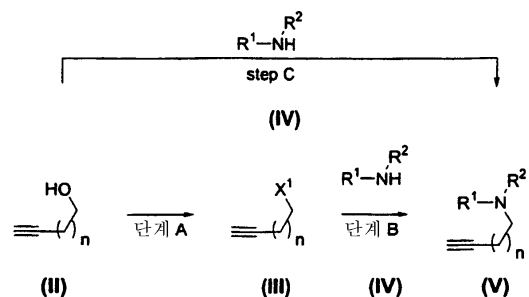
본 분야의 기술자는 본 명세서에 기술된 어느 도식에서 기술되는 중간체 또는 보호된 중간체 화합물을 구입하여 본 발명의 화합물을 합성할 수 있다는 것을 인지할 것이다. 본 분야의 기술자는 도식에서 반응 작용기가 R³에 위치하는 경우, R³의 선택은 단지 일례일 뿐 반응 작용기는 R⁴ 및 R⁵에 존재할 수 있음을 인지할 것이다.

추가로 본 분야의 기술자는 본 발명의 화합물을 제조하는 과정에서, 관심의 대상이 되는 어느 화합물상의 감수성 또는 반응성 그룹을 보호하는 것이 필요하고/거나 바람직할 수 있음을 인지할 것이다. 이는 통상의 보호 그룹, 예로서, ['Protective Groups in Organic Chemistry', ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; 및 T. W. Greene amp; P. G. M. Wuts, 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3d ed., John Wiley amp; Sons, 1999]에 기술된 것에 의해 수행될 수 있다. 보호 그룹은 본 분야에 공지된 방법을 사용하여 통상적인 일련의 단계에서 제공될 수 있다.

본 분야의 기술자는 도식에서 반응 작용기가 R⁵에 위치하는 경우, R⁵의 선택은 단지 일례일 뿐 반응 작용기는 R³ 및 R⁴에 존재할 수 있음을 인지할 것이다.

화학식(V)의 화합물은 도식 1에 제시된 방법에 따라 제조될 수 있다.

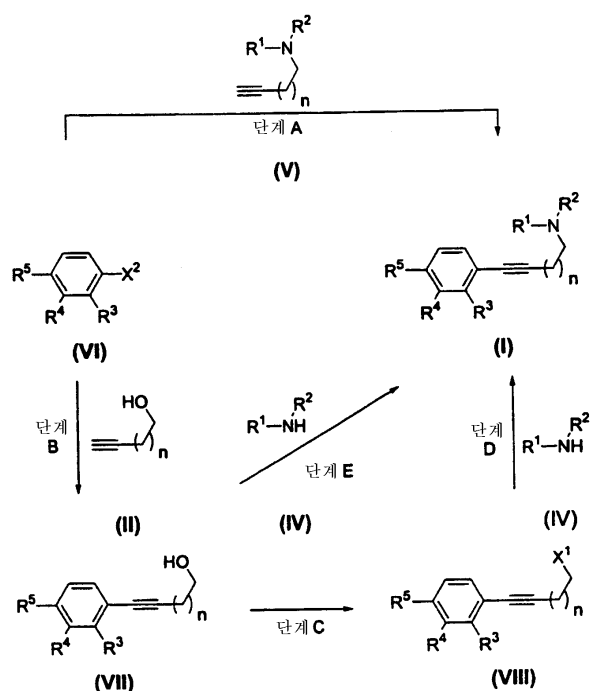
도식 1



화학식(V)의 화합물을 화학식(II)의 화합물로부터 도식 1에 제시된 바와 같이 제조한다. 하이드록실 활성화 조건하에서 하이드록실 작용기를 이탈 그룹 X¹로 전환시킬 수 있는 시약을 화학식(II)의 화합물과 반응시킨다. 바람직한 일면으로, 이탈 그룹 X는 화학식(III)의 화합물을 알킬 또는 아릴설포닐 클로라이드와 용매 예로서, 벤젠, DCM, DCE, THF, 헥산, 또는 펜탄중 염기 예로서, 피리딘 또는 TEA의 존재하 -78°C 내지 50°C의 온도에서 반응시켜 수득된 설포네이트 에스테르이다. 특히 바람직한 일례로, 화학식(II)의 화합물을 p-톨루엔설포닐 클로라이드 또는 메탄설포닐 클로라이드와 DCM중 TEA 존재하에 0°C 내지 실온의 온도에서 반응시킨다. 화학식(V)의 화합물은 화학식(IV)의 화합물을 화학식(III)의 화합물과 친핵성 치환 조건, 순수한 상태 그대로 또는 용매 예로서, 메탄올, 에탄올, 프로파놀, n-부타놀, DMF, 또는 DME중 염 예로서, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 트리에틸아민, 또는 테트라메틸구아니딘의 존재 또는 부재하 0°C 내지 100°C의 온도하에서 반응시켜 화학식(III)의 화합물로부터 수득한다. 본 분야의 기술자는 본 반응에서 용매로서 물을 사용하는 것이 속도를 증가시키고 부산물의 형성을 감소시킬 수 있다는 것을 인지할 것이다. 바람직한 일면으로 용매는 물, 에탄올, 또는 물 및 에탄올 또는 프로파놀의 혼합물이고, 염기는 탄산나트륨 또는 탄산칼륨이거나 부재하고, 온도는 실온 내지 80°C이다. 특히 바람직한 일례로, 용매는 에탄올이고, 외인성 염기는 사용하지 않고 온도는 0°C 내지 실온이다. 화학식(V)의 화합물은 또한 화학식(IV)의 화합물을 트리알킬포스포늄 할라이드 예로서, (시아노메틸)트리메틸포스포늄 요오드 및, 염기 예로서, 디PEA 용매 예로서, 프로피오니트릴의 존재하에 90°C에서 반응시켜 화학식(II)의 화합물로부터 수득할 수 있다.

화학식(I)의 화합물은 도식 2에 제시된 방법에 따라 제조할 수 있다.

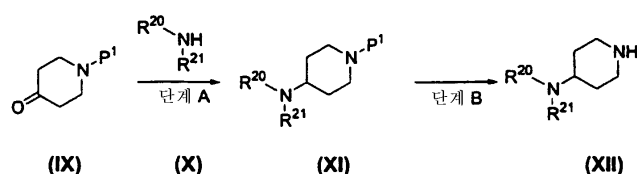
도식 2



화학식(I)의 화합물은 도식 2에 제시된 바와 같이 화학식(VI)의 화합물로부터 제조된다. 화학식(VI)의 화합물(여기에서, 그룹 X^2 는 이탈 그룹 예로서, 트리플루오로메탄설포네이트, 요오다이드, 브로마이드, 또는 클로라이드이다)을 화학식(II)의 화합물과 Sonogashira 조건하에 팔라듐-포함 엔티티 예로서, 탄소상의 팔라듐, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$, $Pd(P^tBu_3)_2$, $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3 / Pd(P^tBu_3)_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PhCN)_2Cl_2$, 및 $PdCl_2$ 및 염기 예로서, 트리에틸아민, DIEA, 디-이소-프로필아민, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 또는 탄산세슘 용매 예로서, THF, DME, 디옥산, DCE, DCM, 톨루엔, 및 아세토니트릴의 존재하에 0°C 내지 100°C의 온도에서 반응시킨다. 본 분야의 기술자는 서브화학량의 구리염 예로서, CuI 또는 $CuBrMe_2S$ 및 포스핀 리간드 예로서, PPh_3 또는 $P(tBu)_3$ 의 사용이 필요할 수 있다는 것을 인지할 것이다. 본 분야의 기술자는 추가로 물을 용매로서 사용하는 것인 반응을 가속화시킬 수 있고, 부산물의 형성을 막을 수 있다는 것을 인지할 것이다. 바람직한 일면으로, 팔라듐 공급원은 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3 / Pd(P^tBu_3)_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 또는 탄소상의 팔라듐이고, 염기는 트리에틸아민 또는 탄산칼륨이며, 용매는 THF, DME 및 물의 혼합물이고, 및 온도는 실온 내지 80°C이다. 특히 바람직한 일례로, 팔라듐 공급원은 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 이고, 염기는 트리에틸아민, 용매는 THF, 촉매량의 CuI 또는 $CuBrMe_2S$ 가 사용되고 반응 온도는 실온이다. 화학식(I)의 화합물은 도식 1, 단계 A 및 B와 유사하게, 또는 도식 1 단계 C와 유사하게 화학식(VII)의 화합물로부터 수득된다. 화학식(I)의 화합물은 또한 화학식(VI)의 화합물로부터 화학식(V)의 화합물과의 Sonogashira 조건하의 반응을 통해 직접 수득할 수 있다.

화학식(XII)의 화합물은 도식 3에 제시된 방법에 따라 제조할 수 있다.

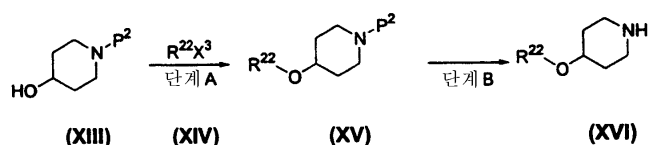
도식 3



화학식(XII)의 화합물을 도식 3에 제시된 바와 같이 화학식(IX)의 화합물로부터 제조한다. 본 분야의 기술자는 화학식(IX)의 화합물에 대한 적절한 보호 그룹 P^1 을 선택할 수 있을 것이다. 화학식(IX)의 화합물을 화학식(X)의 화합물과 환원성 아민화 조건하에 환원제, 예로서, $NaBH(OAc)_3$, 용매, 예로서, DCE 또는 THF의 존재하에 0°C 내지 80°C의 온도에서 반응시킨다. 본 분야의 기술자는 산, 예로서, 아세트산을 가하여 반응을 가속화시키고 부산물 형성은 감소시킬 수 있다는 것을 인지할 것이다. 특히 바람직한 일례로, 화학식(IX)의 화합물을 화학식(X)의 화합물과 $NaBH(OAc)_3$ 및 DCE중 아세트산의 존재하에 실온에서 반응시킨다. 화학식(XII)의 화합물은 본 분야의 기술자에게 공지되어 있는 조건하에서 보호 그룹 P^1 을 제거하여 화학식(XI)의 화합물로부터 수득한다.

화학식(XVI)의 화합물을 도식 4에 제시된 방법에 따라 제조할 수 있다.

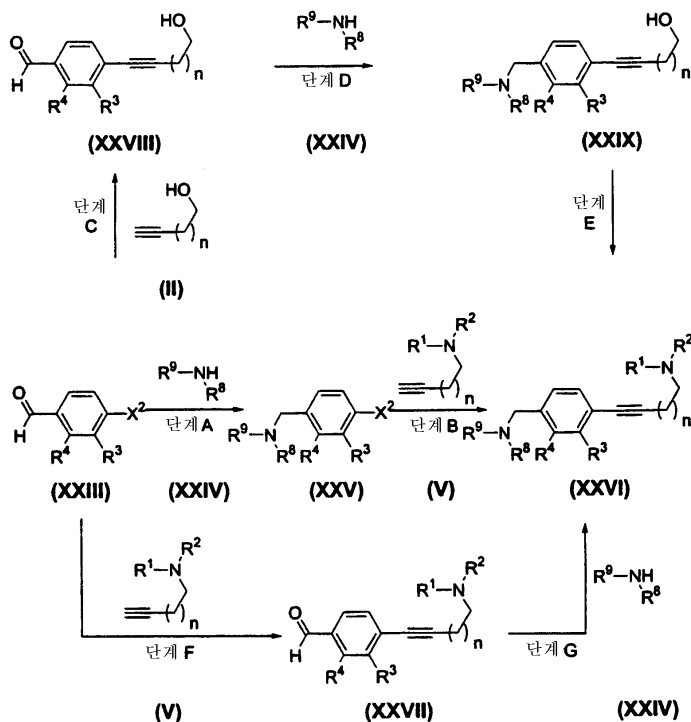
도식 4



화학식(XVI)의 화합물을 도식 4에 제시된 바와 같이 화학식(XIII)의 화합물로부터 제조한다. 본 분야의 기술자는 화학식(XIII)의 화합물에 대한 적절한 보호 그룹 P^2 를 선택할 수 있을 것이다. 화학식(XIII)의 화합물을 화학식(XIV)의 화합물(여기에서, X^3 은 이탈 그룹, 예로서, 할로겐 또는 활성화된 에스테르이다)와 함께, 염기, 예로서, 수소화나트륨, 수소화칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, DBU, 트리에틸아민, 또는 부틸리튬의 존재하에, 용매 예로서, DMF, THF, 톨루엔, DMAC, 또는 아세토니트릴중에서, 실온 내지 140°C의 온도에서 반응시킨다. 다르게는, 화학식(XIII)의 화합물을 화학식(XIV)의 화합물(X^3 은 하이드록실이고 R^{22} 는 방향족 그룹이다)과 Mitsunobu 조건하에서 반응시킨다. 화학식(XVI)의 화합물은 본 분야의 기술자에게 익숙한 조건하에서 보호 그룹 $p2$ 를 제거하여 화학식(XV)의 화합물로부터 수득한다.

화학식(XXVI)의 화합물을 도식 5에 제시한 방법에 따라 제조할 수 있다.

도식 5



화학식(XXVI)의 화합물을 도식 5에 제시한 방법에 따라 화학식(XXIII)의 화합물로부터 제조한다. 화학식(XXIII)의 화합물에서 그룹 X²는 도식 2에 기술된 바와 같은 이탈 그룹이다. 화학식(XXVIII)의 화합물은 화학식(XXIII)의 화합물을 화학식(II)의 화합물과 도식 2, 단계 A에 기술한 바와 같은 Sonogashira 조건하에서 반응시켜 수득한다. 화학식(XXIX)의 화합물은 화학식(XXVIII)의 화합물을 화학식(XXIV)의 화합물과 도식 3, 단계 A에 기술된 환원성 아민화 조건하에서 반응시켜 수득한다. 본 분야의 기술자는 예로서, 화학식(A)의 화합물과 같이 2차 아민 작용기를 포함하는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로사이클은 화학식(XXIV)의 화합물을 대신하여 사용될 수 있음을 인지할 것이다. 화학식(XXVI)의 화합물은 화학식(XXIX)의 화합물을 도식 1, 단계 C 또는 도식 1, 단계 A 및 B에 기술된 조건하에서 반응시켜 수득한다. 다르게는, 화학식(XXV)의 화합물은 도식 3, 단계 A에 기술된 환원성 아민화 조건하에서 화학식(XXIII)의 화합물을 반응시켜 수득한다. 화학식(XXVI)의 화합물은 도식 2, 단계 A에 기술된 Sonogashira 조건하에서 화학식(XXV)의 화합물을 화학식(V)의 화합물과 반응시켜 수득한다. 다르게는, 화학식(XXVII)의 화합물은 도식 2, 단계 A에 기술된 Sonogashira 조건하에서 화학식(XXIII)의 화합물을 화학식(V)의 화합물과 반응시켜 수득한다. 화학식(XXVI)의 화합물은 도식 3, 단계 A에 기술된 환원성 아민화 조건하에서 화학식(XXVII)의 화합물을 화학식(XXIV)의 화합물을 반응시켜 수득한다.

D. 제조, 투여, 및 요법

기술된 화합물은 단독으로 또는(예를 들면, 히스타민 H₁ 수용체 길항제와의) 배합물로 그를 필요로 하는 대상에서 수면/각성 및 각성/불면증 질환(예: 불면증 및 시차증후군), 주의력결핍 과다활동장애(ADHD), 학습 및 기억 장애, 인지 장애, 편두통, 신경성 염증, 치매, 경미한 인지 장애(프리-치매), 알츠하이머병, 간질, 발작수면, 섭식 장애, 비만, 멀미, 어지럼, 정신분열병, 물질남용, 양극성 질환, 조증 및 우울증, 및 다른 히스타민 H₃ 수용체 매개 질환, 예로서 상기도 알레르기 반응, 천식, 소양증, 코울혈 및 알레르기성 비염을 포함하는 신경성 질환을 치료 또는 예방하는데 유용하다.

1. 제조 및 투여

본 발명의 화합물 또는 조성물을 제조하고 통상적인 투여 루트, 제한하는 것은 아니지만, 정맥내, 경구, 피하, 근육내, 진피내 및 비경구 투여에 의해 대상에게 투여할 수 있다.

의약으로서 사용하기 위해, 본 발명의 화합물의 염은 비-독성의 '약제학적으로 허용가능한 염'을 언급한다. 그러나 다른 염도 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조에 유용할 수 있다. 본 화합물의 적절한 약제학적으로 허용가능한 염은 산 부가염을 포함하고, 예를 들면, 이는 약제학적으로 허용가능한 산, 예로서, 염산, 황산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 벤조산, 시트르산, 타르타르산, 카본산 또는 인산 용액과 화합물 용액을 혼합하여 형성될 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물이 산 부위를 포함하는 경우, 그의 적절한 약제학적으로 허용가능한 염은 알칼리 염, 예로서, 나트륨 또는 칼륨 염; 알칼리토 염, 예로서, 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적절한 염기 리간드로 형성된 염, 예로서, 4급 암모늄 염을 포함할 수 있다.

따라서, 대표적인 약제학적으로 허용가능한 염은 하기를 포함한다: 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카보네이트, 바이설페이트, 바이타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 칼슘 에데테이트, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 클라부라네이트, 시트레이트, 디하이드로클로라이드, 에데테, 에티실레이트, 에스톨레이트, 에실에이트, 푸마레이트, 글루탐에이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레소르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이소티오네에이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레아트, 만델레이트, 메실에이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트이트, 메틸설페이트, 무세이트, 납실레이트, 니트레이트이트, N-메틸글루카민 암모늄 염, 올레이트, 파모에이트(엠보네), 팔미테이트, 판토테네이트, 포스페이트이트/디포스페이트이트, 폴리갈락투로네이트이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 설페이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드 및 발레르에이트를 포함한다.

본 발명은 본 발명의 화합물의 프로드럭을 그 범주내 포함한다. 일반적으로 프로드럭은 생체내에서 요구되는 화합물로 용이하게 전환될 수 있는 화합물의 기능성 유도체일 것이다. 따라서, 본 발명의 치료방법에서, 용어 '투여'는 구체적으로 기술하는 화합물 또는 구체적으로 기술하지 않지만 대상에게 투여된 후 생체내에서 특정 화합물로 전환되는 화합물을 사용하여 기술된 다양한 질환을 치료하는 것을 포함하여야 한다. 적절한 프로드럭 유도체의 선별 및 제조에 대한 통상의 방법은 예를 들면, ['Design of Prodrugs', ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기술되어 있다. 염외에도, 본 발명은 에스테르, 아마이드 및 기술한 화합물의 보호되거나 유도화된 다른 형태를 제공한다.

본 발명에 따른 화합물이 적어도 하나의 입체 중심을 갖는 경우, 따라서 이들은 에난티오머로서 존재할 수 있다. 화합물이 두 개 이상의 입체 중심을 갖는 경우, 이들은 또한 디아스테레오머로 존재할 수 있다. 모든 이성체 및 그의 혼합물도 본 발명의 범주내 포함된다는 것을 이해하여야 한다. 또한, 화합물 경우 일부 결정 형태가 다형체로 존재할 수 있고, 그대로 본 발명에 포함된다. 또한, 일부 화합물은 물과의 용매화물(즉, 수화물) 또는 혼한 유기 용매와의 용매화물을 형성할 수 있고, 이러한 용매화물은 또한 본 발명의 범위내에 포함된다.

본 발명은 또한 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의로 추가의 약제학적 제제 예로서, H1 길항제 또는 SSRIs와 하나의 이상의 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 바람직하게, 이들 조성물은 경구 투여의 경우, 정제, 환제, 캡셀제, 산제, 과립제, 로젠지, 멸균 비경구 용액 또는 현탁제, 계량 에어졸 또는 액체 스프레이, 드롭제, 앰플, 자동 주입 장치 또는 좌제, 비강제, 설하, 안내, 경피, 비경구, 직장, 질내, 흡입 또는 취입 수단과 같은 단위 복용형이다. 또한, 조성물은 일주 1회 또는 1개월에 1회 투여하기에 적합한 형태로 존재할 수 있으며; 예를 들어 활성 화합물의 불용성 염, 예컨대 데카노에이트 염이 근육내 주사에 적합한 제제를 제공하는데 적합할 수 있다. 정제와 같은 고체 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 주요 활성 성분을 약제학적 담체, 예를 들어 통상적인 정제와 성분, 예를 들어 전분, 락토오스, 수크로오스, 소르비톨, 활석, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 디칼슘 포스페이트 또는 구아검, 및 다른 약제학적 희석제와 함께 혼합하여, 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 균질 혼합물을 포함하는 고체형 프리포물레이션 조성물을 제조한다. 이들 프리포물레이션 조성물을 균질한 것으로 언급할 때, 활성 성분은 조성물 전체에 고르게 분산되어, 조성물이 정제, 환제 및 캡슐과 같은 동등하게 효과적인 투여량 형태로 쉽게 분할 될 수 있다는 것을 의미한다. 이 고체 프리포물레이션 조성물은 이어서 본 발명의 활성 성분의 5 내지 1000 mg을 함유하는 상기 기술된 형태의 단위 투여 형태로 분할된다. 예를 들면, 5 mg, 7 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 120 mg, 150 mg, 등을 포함한다. 신규의 조성물을 함유하는 정제 또는 환제는 장기간 작용하는 잇점을 제공하는 단위 제형을 제공하기 위하여 피복되거나 다르게 혼합될 수 있다. 예를 들면, 정제 또는 환제는 내부 투여 성분 및 외부 투여 성분을 포함 할 수 있고, 후자는 전자상의 인벨럽 형태이다. 두 개의 성분은 위에서 분해되는 것을 저지하고, 내부 성분이 본래대로 십이지장으로 통과하게하거나 방출이 지연되게 하는 장(enteric) 층에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질이 이러한 장 층 또는 장용제피복으로 사용될 수 있고, 이러한 물질은 다수의 중합체 물질, 예를 들어 셀락, 세틸 알코올 및 셀룰로즈 아세테이트이다.

본 발명의 화합물 및 조성물을 경구적으로 또는 주사에 의해 투여하기 위해 혼입될 수 있는 액체 형태는, 제한되는 것은 아니지만, 수용액, 적절하게는 향미처리된 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 및 목화씨유, 참깨유, 코코넛유 또는 땅콩유와 같은 식용유를 갖는 향미처리된 유제, 및 엘릭서르, 유사한 약제학적 비히클을 포함한다. 수성 현탁액용의 적절한 현탁화제는 합성 및 천연 검, 예를 들어 아카시아, 아가, 알기네이트, 덱스트란, 소듐 카복시메틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 폴리비닐-피롤리돈 또는 젤라틴 등을 포함한다.

본 화합물의 제조 방법으로 입체 이성체의 혼합물이 생성되는 경우, 이들 이 성체는 통상의 기술, 예로서 분취용 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다. 따라서, 화합물은 라세미 혼합물로서 제조될 수 있거나, 에난티오머특이(enantio specific) 합성 또는 분할에 의해 각개의 에난티오머로서 제조될 수 있다. 화합물은 예를 들면, 광학 활성산, 예로서(-)-디-p-톨루오일-d-타르타르산 및/또는(+)-디-p-톨루오일-l-타르타르산을 사용하는 염 형성에 의해 디아스테레오머쌍을 형성한 후, 유리 염기의 분별 결정 및 재생산과 같은 표준 기술에 의해 라세미 혼합물을 그의 성분 라세메이트로 분할할 수 있다. 라세미 혼합물은 또한 디아스테레오머 에스테르 또는 아마이드 형성 후, 크로마토그래피 분리 및 키랄 부속물의 제거에 의해 분할될 수 있다. 다르게는, 화합물은 키랄 HPLC 칼럼을 사용하여 분할될 수 있다.

유리하게도, 본 발명의 화합물은 하루에 한번 투여할 수 있고, 또는 하루에 2회, 3회 또는 4회로 나누어서 투여할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 조성이 본 분야에 숙련자에게 잘 알려진 적절한 비강내 비히클의 국부적 사용을 통한 비강내 형태, 또는 경피 피부 패치를 통해서 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여하려 할 때, 치료 투여량의 투여는 물론 투여량 요법에서 간헐적 보다 계속적이다.

예를 들면, 정제 또는 캡슐제 형태의 경구 투여를 위해 활성 약물 성분을 경구용의 비독성 약제학적으로 허용가능한 불활성 담체, 예를 들어 에탄올, 글리세롤, 물등과 함께 혼합할 수 있다. 또한, 원하는 경우 또는 필요한 경우, 적절한 결합제, 활택제, 붕해제 및 착색제 등을 혼합물내에 혼입시킬 수 있다. 적절한 결합제는, 제한되는 것은 아니지만, 전분, 젤라틴, 천연 수가, 예로서, 글루코오스 또는 벡타 락토오스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검 예로서 아카시아 검, 구아검, 트라가칸트 검, 소듐 스테아레이트, 마그네슘스테아레이트, 소듐 올레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 염화나트륨 등을 포함한다. 붕해제는 제한하지 않고, 전분, 메틸 셀룰로즈, 아가, 벤토나이트, 크산틴 검 등을 포함한다.

본 발명의 화합물은 작은 단일 박막 비지클, 큰 단일 박막 비지클, 다중 박막 비지클과 같은 리포솜 전달 시스템 형태로 또한 투여될 수 있다. 리포솜은 콜레스테롤, 스테아릴아민, 포스파티딜콜린등과 같은 다양한 인지질로부터 형성될 수 있다.

본 발명의 화합물은 화합물 분자가 커플링된 개별적 담체로서 모노클로날 항체를 사용하여 또한 전달될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 표적가능한 약제 담체로서의 가용성 중합체와 커플링될 수 있다. 이러한 중합체는, 제한되는 것은 아니지만, 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리하이드록시프로필메타크릴아미드페놀, 폴리하이드록시-에틸아스팔트아미드페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥시데폴리리신을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 약제의 방출 조절을 달성하는데에 유용한 생분해성 중합체의 부류, 예를 들어 폴리락트산, 폴리에피실론카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 하이드로겔의 가교 결합된 또는 앰피파틱(amphipathic) 블록 고중합체 및 그의 혼합물에 커플링될 수 있다.

본 발명의 화합물은 ADHD 치료가 필요할 때마다 상기 조성물중 어느 것으로, ADHD 치료가 필요할 때마다 본 분야에서 입증된 투여 요법에 따라 투여될 수 있다.

바람직하게, 범위는 약 0.02mg/Kg(체중)/일 내지 약 100mg/Kg(체중)/일, 특히 약 0.05mg/Kg(체중)/일 내지 약 10 mg/Kg(체중)/일일 수 있다. 본 발명의 화합물은 하루에 1 내지 4회 요법으로 투여될 수 있다.

투여되는 적절한 투여량은 본 분야에 숙련자에 의해 쉽게 결정될 수 있으며, 사용되는 특별한 화합물, 투여 방식, 제제의 세기, 및 질병 증상의 진전에 따라 변한다. 또한, 대상의 연령, 체중, 및 다이어트 및 투여 시간을 포함하는 치료하려는 특별한 대상과 관련된 인자가 적절한 치료 수준으로 투여량을 조정하는 것을 필요하게 한다.

2. 배합 요법

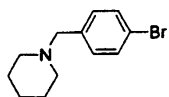
기술된 화합물은 다른 치료제, 예를 들면, H₁ 수용체 길항제, H₂ 수용체 길항제, 및 신경전달물질 조절제 예로서, SSRIs 및 비-선택적 세로토닌 재흡수 저해제(NSSRIs)와의 배합물에서 유용하다.

동일한 조성물로 제조되는 바와 상관없이, 기술한 약제학적 조성물 또는 기술한 약제 배합물에 대한 치료 및 예방 목적을 위한 유효량을 측정하는 방법은 본 분야에 공지되어 있다. 치료적 목적을 위해, 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 '연대적 유효량'은 연구원, 의사, 또는 다른 의료원에 의해 조사된 조직계, 동물 또는 인간에서 치료하고자 하는 질환 또는 질병의 증상을 경감시키는 것을 포함하는 생물학적 또는 의도학적 반응을 유도해 내는 단독 또는 배합물로서의 각 활성 화합물 또는 약제의 양을 의미한다. 예방학적 목적(즉, 질환의 개시 또는 진행을 저해함)을 위해, 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 '연대적 유효량'은 하나 이상의 히스타민 수용체를 조절하여 연구원, 의사, 또는 다른 의료원에 의해 조사된 조직계, 동물 또는 인간에서 치료하고자 하는 질환의 개시 또는 진행을 저해하는 단독 또는 배합물로서의 각 활성 화합물 또는 약제의 양을 의미한다. 따라서, 본 발명은 예를 들면, (a) 각 약물이 치료학적 또는 예방학적 유효량으로 독립적으로 투여되거나; (b) 배합물중 적어도 하나의 약물이 단독으로 투여되면 서브-치료학적 또는 서브-예방학적 양으로 투여되지만, 본 발명에 따라 제 2 또는 추가의 약물과 함께 배합되어 투여되는 경우에는 치료학적 또는 예방학적 양으로 투여되거나; (c) 두개의 약물은 단독으로 투여되면 서브-치료학적 또는 서브-예방학적 양으로 투여되지만, 함께 투여될 때는 치료학적 또는 예방학적 양으로 투여된다. 3개 이상의 약물의 배합물도 유사하게 가능하다. 배합 요법은 모든 활성제를 포함하는 단일 제제의 공동-투여; 실질적으로 하나 이상의 제제의 공동 투여; 및 별개도 제조된 2개 이상의 활성제를 투여를 포함한다.

실시에

실시예

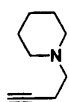
실시예 1



1-(4-브로모-벤질)-피페리딘

4-브로모벤즈알데히드(5 g), 피페리딘(2.9 mL), 및 DCE(65 mL)중 아세트산(1.5 mL) 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(6.9 g)로 처리하였다. 27 h후, 생성된 혼합물을 포화된 수성 중탄산나트륨(50 mL)로 처리하고 DCM (2x50 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 건조시키고(황산마그네슘) 증발시켰다. 잔류물을 Kugelrohr 증류시켜(160°C, 5 mm Hg) 얻은 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(5.9 g).

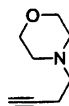
실시예 2



1-부트-3-이닐-피페리딘

에탄올(70 mL)중 톨루엔-4-설폰산 부트-3-이닐 에스테르(45.0 g) 및 피페리딘(40 mL) 용액을 물(70 mL)중 탄산칼륨(27.8 g) 용액으로 처리하였다. 혼합물을 2h동안 80°C으로 가열하고, RT로 냉각시키고 DCM(3x100 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기상을 건조시키고(황산마그네슘), 증발시켰다. 잔류물을 증류시켜(110°C, 30 mm Hg) 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(17.3 g).

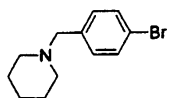
실시예 3



4-부트-3-이닐-모르폴린

모르폴린을 사용하여 실시예 2와 유사하게 제조할 수 있다.

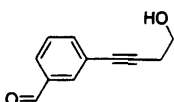
실시예 4



4-부트-3-이닐-티오모르폴린

티오모르폴린을 사용하여 실시예 2와 유사하게 제조할 수 있다.

실시예 5

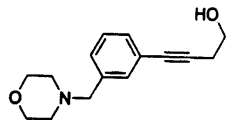


3-(4-하이드록시-부트-1-이닐)-벤즈알데히드

1-L의 3-목(목) 둥근 바닥 플라스크에 마그네틱 교반 막대, 질소 주입기를 포함하는 축합기, 및 두개의 마개를 장치하였다. 베셀을 3-브로모벤즈알데히드(18.5 g), 3-부틴-1-올(10.5 g), 트리에틸아민(100 mL), 및 THF(100 mL)으

로 충전시켰다. 이어서 이 혼합물에 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1.4 g) 및 $\text{CuBrMe}_2 \cdot \text{S}$ (0.405 g)을 가하였다. 가열 맨틀을 사용하여 환류시키지 반응 혼합물을 가열하였다. 4 h후 TLC를 통해 브로마이드가 완전히 소비되었음을 나타냈을 때, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1-L의 둥근 바닥 플라스크로 옮기고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 250 mL의 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 용액을 물 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 여액으로부터 제거하여 여액은 황색의 표제 화합물을 수득하였다(16.8 g).

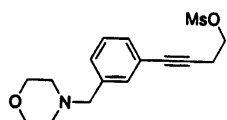
실시예 6



4-(3-모르폴린-4-일메틸-페닐)-부트-3-인-1-올

1-L의 3-목 둥근 바닥 플라스크에 마그네틱 교반 막대, 질소 주입기를 포함하는 축합기, 및 두개의 마개를 장치하였다. 플라스크를 실시예 5의 산물(14.6 g) 및 디클로로메탄(250 mL)로 충전하였다. 모르폴린(8.85 mL)를 가한 후 이 잘 교반된 반응 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(32 g)을 4개의 동량의 분량으로 가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 수성 NaOH (10% w/v, 75 mL)를 가하고 반응 혼합물을 1-L의 분별 깔때기로 옮긴 후 물(100 mL)에 가하였다. 층을 분리한 후, 수성 상을 디클로로메탄(100 mL)으로 1회 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 염수(30 mL)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 여액으로부터 제거하여 황색 오일로서 산물을 수득하였다. 조 산물을 실리카겔 패드(에틸 아세테이트/헥산; 7: 3)를 통해 여가하여 정제시켜 표제 화합물을 얻은 황색 오일로서 수득하였다(13.7 g).

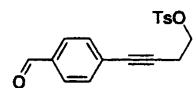
실시예 7



메탄설폰산 4-(3-모르폴린-4-일메틸-페닐)-부트-3-이닐 에스테르

500-mL의 1-목 둥근 바닥 플라스크에 마그네틱 교반 막대 및 질소 주입기를 포함하는 고무 격막을 장치시켰다. 베셀을 실시예 6의 산물(13.6 g), 디클로로메탄(100 mL) 및 트리에틸아민(8.43 mL)로 충전시켰다. 반응 혼합물을 0°C로 얼음 배스에서 냉동시키고 디클로로메탄(10 mL)중 메탄설폰일 클로라이드(6.93 g) 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 냉각물을 제거하고 반응 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 1 h후 TLC를 통해 완전히 전환된 것이 나타났을 때, 50 mL 빙수를 가하고 반응 혼합물을 500-mL 분별 깔때기로 옮겼다. 유기 추출물을 분리하고 수성 NaHCO_3 , 염수로 세척하고, 및 MgSO_4 상에서 건조시켰다. 여과후, 용매를 감압하에 증발시켜(회전식 증발기, 30°C) 표제 화합물을 얻은 황색 검으로서 수득하였다(17.5 g).

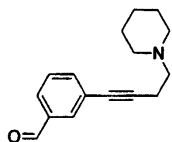
실시예 8



톨루엔-4-설폰산 4-(4-포르밀-페닐)-부트-3-이닐 에스테르

물(250 mL) 및 DME(250 mL)중 4-브로모벤즈알데히드(25.0 g), 탄산칼륨(46.6 g), 요오드화구리(I)(1.0 g), 트리페닐포스핀(2.8 g), 탄소상의 10% 팔라듐(288 mg) 혼합물을 실온에서 30 min동안 교반하고 3-부틴-1-올(25 mL)을 가하였다. 생성된 혼합물을 90°C에서 16 h동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고 Celite 패트들 통해 여과하였다. 패트를 DCM(3x50 mL)으로 세척하고 여액을 물(100 mL)로 희석하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(2x400 mL)로 추출하고 혼합된 유기상을 물(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔(2x100 mL)과 공비하여 갈색 고체(2.1 g)를 수득하였다. 0°C에서 DCM(100 mL)중 이 고체 및 트리 에틸아민(7.1 mL) 용액에 p-톨루엔 설폰일 클로라이드를 가하였다. 생성된 혼합물을 2.5h 기간동안 실온으로 가온하고, 물(10 mL)로 희석하고 DCM(2x300 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물(2x40 mL) 및 염수(40 mL)로 세척한 후 건조시키고(황산마그네슘) 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(10-20% 에틸아세테이트/헥산) 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다(6.7 g).

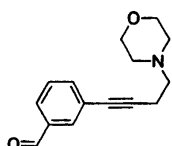
실시예 9



3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤즈알데히드

물(10 mL) 및 DME(5 mL)중 3-브로모벤즈알데히드(0.58 mL), 탄산칼륨(1.73 g), 요오드화구리(I)(38 mg), 트리페닐포스핀(105 mg), 탄소상의 10% 팔라듐(220 mg) 혼합물을 실온에서 20 min동안 교반하고 DME(5 mL)중 실시예 2의 산물(1.7 g) 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 16 h동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, Celite 패드를 통해 여과하였다. 패드를 DCM(5x20 mL)으로 세척한 후 여액을 물(30 mL)로 희석하였다. 수성 상을 DCM(2 x30 mL)으로 추출하고 혼합된 유기 상을 건조시키고(황산마그네슘) 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0-3% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 표제 화합물을 얻은 황색 오일로서 수득하였다(734 mg).

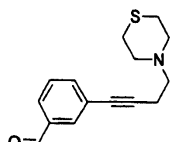
실시예 10



3-(4-모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤즈알데히드

실시예 3의 산물을 사용하여 실시예 9와 유사하게 제조할 수 있다.

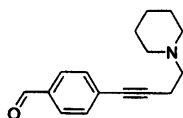
실시예 11



3-(4-티오모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤즈알데히드

실시예 3의 산물을 사용하여 실시예 9와 유사하게 제조할 수 있다.

실시예 12



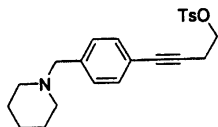
4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤즈알데히드

방법 A: 1-부타놀(20 mL)중 실시예 8의 산물(8.0 g) 용액에 피페리딘(2.4 mL) 이어서 탄산나트륨(1.3 g) 및 요오드화칼륨(81 mg)을 가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 16 h동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물(200 mL)로 희석하고 DCM(2x400 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(6-8% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 갈색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(4.6 g의 표제 화합물 및 1-[4-(4-디부톡시메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘의 1:1 혼합물).

방법 B: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.57 g, 0.81 mmol, 0.01 동량) 및 CuI (0.31 g, 1.6 mmol, 0.02 동량), THF(180 mL) 및 Et_3N (90 mL, 0.64 mol, 8.0 동량) 혼합물에 N_2 하에서 가하였다. N_2 스팀을 15분동안 용액을 통해 버블링하고 1-부트-3-이닐-피페리딘(11.7 g, 85 mmol, 1.05 동량)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 h동안 교반하였

다. 백색 침전물(Et_3N HBr)을 여과하여 회수하고 EtOAc로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축시키고 생성된 잔류 물을 EtOAc에 다시 용해시켰다. EtOAc 용액을 1 M NaOH(수성)로 2회 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시킨 후 짧은 실리카겔 패드(핵산중 5% Et_3N 로 중화됨)상에 직접 부은 후 EtOAc로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 산물을 암갈색 오일로서 수득하고(18.1 g, 75 mmol, 92%), 추가로 정제하지 않고 사용하였다(순도 > 95% HPLC 의함). MS(전기분사) : $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ON}$ 에 대한 산출된 질량, 241.1; m/z 관측치, 242.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

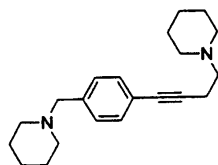
실시예 13



톨루엔-4-설폰산 4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐 에스테르

DCM(100 mL)중 실시예 8의 산물(2.0 g), 피페리딘(0.91 mL), 및 아세트산(0.42 mL) 용액을 실온에서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(1.95 g)로 처리하였다. 16h후, 생성된 혼합물을 10% 수성 수산화나트륨(30 mL)으로 처리하였다. 수성 상을 DCM(2x300 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 건조시키고(황산마그네슘) 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM(100 mL)으로 희석하고 실리카겔 패드에 통과시켰다. 패드를 DCM(3x200 mL)으로 세척하였다. 혼합된 여액을 감압하에 농축시켜, 표제 화합물을 갈색 오일로서 수득하였다(2.3 g).

실시예 14



1- [4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-오닐]-피페리딘

$$K_i = 1.6 \text{ nM}$$

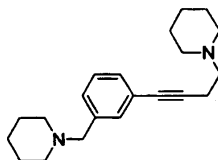
물(2 mL) 및 DME(1 mL)중 실시예 1의 산물(254 mg), 탄산칼륨(346 mg), 요오드화구리(I)(7.6 mg), 트리페닐포스핀(21 mg), 탄소상의 10% 팔라듐(43 mg) 용액을 실온에서 30 min동안 교반하고 DME(1 mL)중 실시예 2 산물(343 mg) 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 16 h동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, Celite 패드를 통해 여과하였다. 패드를 DCM(3x3 mL)으로 세척하고 여액을 물(3 mL)로 희석하였다. 수성 상을 DCM(2x3 mL)으로 추출하고 혼합된 유기상을 건조시키고(황산마그네슘) 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(2. 5%-5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(88 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.33 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.8

Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.68-2.56 (m, 4H), 2.50-2.43 (m, 4H), 2.39-2.30 (m, 4H),

1.64-1.52 (m, 8H), 1.48-1.38 (m, 4H).

실시예 15



1- [3- (4-피페리딘-1-일-부트-1-일)-벤질]-피페리딘

$$K_i = 0.8 \text{ nM}$$

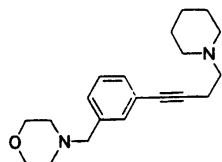
DCE(2 mL)중 실시예 9 산물(193 mg) 및 피페리딘(0.09 mL) 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(254 mg)로 처리하였다. 16 h후, 생성된 혼합물을 10% 수성 수산화칼륨(2 mL)으로 처리하고 DCM(2x3 mL)으로 추출하였다.

혼합된 유기상을 건조시키고(황산마그네슘) 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0-8% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 표제 화합물을 얻은 황색 오일로서 수득하였다(65 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

7.35 (br s, 1H), 7.28-7.21 (m, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.67-2.57 (m, 4H), 2.50-2.43 (m, 4H), 2.39-2.31 (m, 4H), 1.63-1.53 (m, 8H), 1.48-1.38 (m, 4H).

실시예 16



4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린

K_i = 0.8 nM

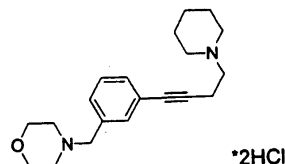
방법 A: DCE(2 mL)중 실시예 9 산물(193 mg) 및 모르폴린(0.08 mL) 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(254 mg)으로 처리하였다. 16 h후, 생성된 혼합물을 10% 수성 수산화칼륨(2 mL)으로 처리하고 DCM(2x3 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 건조시키고(황산마그네슘) 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0-8% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 표제 화합물을 얻은 황색 오일로서 수득하였다(188 mg).

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.36 (br s, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.51-2.40 (m, 8H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.48-1.41 (m, 2H).

방법 B: A 500-mL의 3-목 둥근 바닥 플라스크에 마그네틱 교반 막대, 추가의 깔때기, 온도계, 및 질소 주입기를 포함하는 고무 격막을 장치시켰다. 베셀을 피페리딘(54 mL) 및 무수 에탄올(25 mL)로 충전시켰다. 용액을 얼음 배쓰에서 0°C로 냉각시키고 무수 에탄올(30 mL)중 실시예 7 산물(17.5 g) 용액을 가하였다. 얼음 배쓰를 제거하고 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 14 h후 반응물은 완전하게 HPLC로 평가할 때, 반응 혼합물을 500 mL 둥근 바닥 플라스크로 옮기고 감압하에 농축시켜 감압하에 건조시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ (300 mL)에 용해시키고, 5% 수성 NaOH(75 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 오일(20 g)을 수득하고 HPLC 및 ¹H NMR에 의해 85: 15의 표제 화합물 및 4-(3-펜트-4-엔-1-이닐-벤질)-모르폴린을 포함한다고 측정되었다.

실시예 17



4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린 디하이드로클로라이드

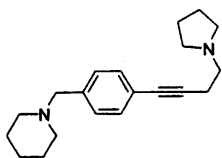
3-L의 3-목 둥근 바닥 플라스크를 실시예 16, 방법 B의 산물(77.0 g, 0.25 mol)로 충전시켰다. 무수 EtOH(385 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 교반하고 얼음 배쓰에서 -0°C로 냉각시켰다. 디옥산중 HCl(4 N, 126.5 mL)를 0.5h에 걸쳐 적가하였다. 얼음 배쓰를 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 2 h동안 교반하였다. 점성 반응 혼합물을 500 mL의 추가의 깔때기에 가한 후 에테르(500 mL)를 포함하는 3-L의 3-목 둥근 바닥 플라스크에 천천히 일정한 줄기로 가하고 플라스크 내용물을 교반하였다. 추가의 깔때기를 무수 EtOH(115 mL)로 세정하고 이어서 에테르 용액에 가하였다. 에테르(500 mL)을 깔때기를 통해 천천히 일정한 줄기로 가하였다. 이로써 얻은 황갈색의 침전물이 형성되었다. 현탁액을 실온에서 12 h동안 교반하였다. 추가의 에테르(500 mL)를 가하고 현탁액을 0°C로 냉각시키고 3시간동안 교반하면서 상기 온도로 유지시켰다. 산물을 중간 다공성 글래스 프리트(medium porosity glass frit)를 사용하여 흡입 여과에 의해 회수하였다(천천히 여과하였다). 필터 케이크를 깨고 무수 EtOH/Et₂O(1: 3, 2x75 mL)으로 세척하였다. 산물을 하우스 진공(house vacuum)하, 연속하여 35°C에서 24 h동안 진공 오븐에서 건조시켰다. 디하이드로클

로라이드 염을 회백색 분말(80.7 g)로서 수득하였다. HPLC 및 ^1H -NMR에 의해 산물의 순도는 > 95%임이 나타났다. 추가의 깔때기, 환류 축합기 및 교반기가 장치된 2-L의 3목 둥근 바닥 플라스크를 조 디하이드로클로라이드 염(80.0 g)으로 충전시켰다. 무수 EtOH(160 mL)를 가하고 생성된 현탁액을 $\sim 50^\circ\text{C}$ 으로 가온시켰다. 에테르(320 mL)를 추가의 깔때기를 통해 천천히 줄기로 가하였다. 가열을 중단하고 현탁액을 $\sim 4\text{h}$ 에 걸쳐 교반하면서 천천히 실온으로 냉각시켰다. 플라스크를 얼음 배스에서 냉각시키고, 교반하고 $0-5^\circ\text{C}$ 에서 $\sim 3\text{h}$ 동안 유지시켰다. 침전물을 중간 다공성 글래스 프리트를 사용하여 흡입 여과에 의해 회수하였다(천천히 여과하였다). 필터 케이크를 깨고 냉 EtOH/Et₂O(1: 2, 2x75 mL)으로 세척하였다. 산물을 진공에서 35°C 에서 건조시켰다. 표제 화합물을 회백색 분말로서 수득하였다(76.2).

^1H NMR (400 MHz,

MeOH): 1.56 (bm, 1 H), 1.82-1.85 (m, 3 H), 1.96-1.99 (m, 2 H), 2.99-3.07 (m, 4 H), 3.17-3.24 (m, 2 H), 3.30-3.41 (m, 6 H), 3.62 (bd, J = 12.7 Hz, 2 H), 3.79 (bt, J = 12.6 Hz, 2 H), 4.01 (bd, J = 12.5 Hz, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 7.46-7.69 (m, 1 H), 7.53-7.56 (m, 2 H), 7.25 (m, 1 H).

실시예 18



1-[4-(4-피롤리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘

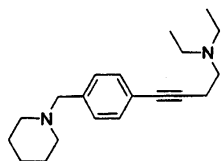
$K_i = 2.0\text{ nM}$

1: 1 에탄올/물(6 mL)중 실시예 13 산물(199 mg), 피롤리딘(0.084 mL), 및 탄산칼륨(69 mg) 혼합물을 80°C 에서 16 h동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(10 mL)로 희석시키고 DCM(2x100 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0-5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 표제 화합물을 얻은 황색 오일로서 수득하였다(60 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H),

7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 6H), 2.35 (br s, 4H), 1.82-1.78 (m, 4H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.45-1.40 (m, 2H).

실시예 19



디에틸-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-아민

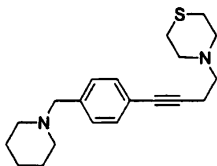
$K_i = 2.4\text{ nM}$

1: 1 에탄올/물(6 mL)중 실시예 13 산물(199 mg), 디에틸아민(0.104 mL) 및 탄산칼륨(69 mg) 혼합물을 80°C 에서 16 h동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(10 mL)로 희석시키고 DCM(2x100 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0-5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 표제 화합물을 얻은 황색 오일로서 수득하였다(21 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H),

7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 6H), 2.35 (bs, 4H), 1.82-1.78 (m, 3H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.44-1.39 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

실시예 20



4-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-티오모르폴린

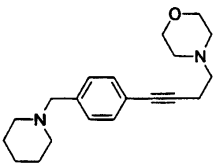
$K_i = 6.0 \text{ nM}$

1: 1 에탄올/물(6 mL)중 실시예 13 산물(199 mg), 티오모르폴린(0.062 mL) 및 탄산칼륨(69 mg) 혼합물을 80°C에서 16 h동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(10 mL)로 희석시키고 DCM(2x100 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0-5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 표제 화합물을 얻은 황색 오일로서 수득하였다(27 mg).

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

7.32 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.83-2.80 (m, 4H), 2.74-2.68 (m, 6H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.35 (br s, 4H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.44-1.39 (m, 2H).

실시예 21



4-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-모르폴린

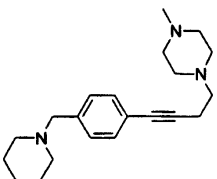
$K_i = 15 \text{ nM}$

1: 1 에탄올/물(6 mL)중 실시예 13 산물(199 mg), 모르폴린(0.052 mL) 및 탄산칼륨(69 mg) 혼합물을 80°C에서 16 h동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(10 mL)로 희석시키고 DCM(2x100 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0-5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 표제 화합물을 얻은 황색 오일로서 수득하였다(40 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.32 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H),

7.23 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.73 (t, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.72-2.58 (m, 4H), 2.54 (t, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 4H), 2.35 (br s, 4H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.44-1.40 (m, 2H).

실시예 22



1-메틸-4-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페라진

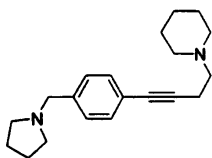
$K_i = 21 \text{ nM}$

1: 1 에탄올/물(6 mL)중 실시예 13 산물(199 mg), 1-메틸피페라진(0.067 mL) 및 탄산칼륨(69 mg) 혼합물을 80°C 에서 16 h 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(10 mL)로 희석시키고 DCM(2x100 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0-5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 표제 화합물을 얻은 황색 오일로서 수득하였다(13 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.32

(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.71-2.46 (m, 12H), 2.35 (br s, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 2H).

실시예 23



1-[4-(4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘

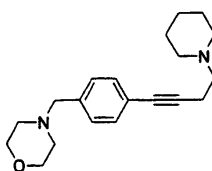
K_i = 1.4 nM

DCM(2 mL)중 실시예 12 산물(241 mg), 피롤리딘(0.125 mL) 및 아세트산(0.067 mL) 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(318 mg)로 실온에서 처리하였다. 16 h 후, 생성된 혼합물을 10% 수성 수산화나트륨(10 mL)으로 처리하였다. 수성 상을 DCM(2x100 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘) 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0.5-5.5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(73 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J =

8.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.50-2.45 (m, 8H), 1.79-1.76 (m, 4H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H).

실시예 24



4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린

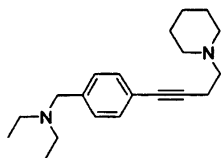
K_i = 5.5 nM

DCM(2 mL)중 실시예 12 산물(241 mg), 모르폴린(0.131 mL) 및 아세트산(0.067 mL) 용액을 실온에서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(318 mg)로 처리하였다. 16 h 후, 생성된 혼합물을 10% 수성 수산화나트륨(10 mL)으로 처리하였다. 수성 상을 DCM(2x100 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘) 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0.5-5.5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다(53 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.2

Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.50-2.41 (m, 8H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.48-1.42 (m, 2H).

실시예 25



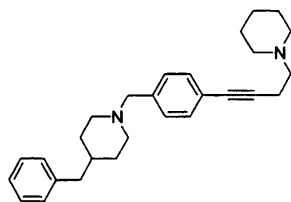
디에틸 - [4 - (4 - 피페리딘 - 1 - 일 - 부트 - 1 - 이닐) - 벤질] - 아민

$K_i = 1.1 \text{ nM}$

DCM(2 mL)중 실시예 12 산물(241 mg), 디에틸아민(0.155 mL) 및 아세트산(0.067 mL) 용액을 실온에서 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(318 mg)로 처리하였다. 16 h후, 생성된 혼합물을 10% 수성 수산화나트륨(10 mL)로 처리하였다. 수성 상을 DCM(2x100 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기 상을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0.5-5.5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(61 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.33 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.52-2.45 (m, 8H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 6H).

실시예 26



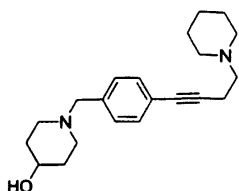
1 - {4 - [4 - (4 - 벤질 - 피페리딘 - 1 - 일메틸) - 페닐] - 부트 - 3 - 이닐} - 피페리딘

$K_i = 2.9 \text{ nM}$

DCM(2 mL)중 실시예 12 산물(241 mg), 4-벤질피페리딘(0.264 mL) 및 아세트산(0.067 mL) 용액을 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(318 mg)로 실온에서 처리하였다. 16 h후, 생성된 혼합물을 10% 수성 수산화나트륨(10 mL)로 처리하였다. 수성 상을 DCM(2x100 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기 상을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0.5-5.5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(80 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.32 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.28-7.15 (m, 5H), 7.12 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.83-2.80 (d, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.68-2.56 (m, 4H), 2.52 (d, 7.0 Hz, 2H), 2.46 (br s, 4H), 1.87 (t, $J = 9.9 \text{ Hz}$, 2H), 1.62-1.57 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 3H), 1.34-1.24 (m, 2H)

실시예 27



1 - [4 - (4 - 피페리딘 - 1 - 일 - 부트 - 1 - 이닐) - 벤질] - 피페리딘 - 4 - 올

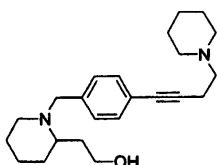
$K_i = 1.7 \text{ nM}$

DCM(2 mL)중 실시예 12 산물(241 mg), 4-하이드록시피페리딘(152 mg) 및 아세트산(0.067 mL) 용액을 소듐 트리

아세트시보로하이드라이드(318 mg)로 실온에서 처리하였다. 16 h후, 생성된 혼합물을 10% 수성 수산화나트륨(10 mL)로 처리하였다. 수성 상을 DCM(2x100 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0.5-5.5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(60 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.75-2.57 (m, 6H), 2.47 (br s, 4H), 2.13 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 5H), 1.47-1.41 (m, 3H).

실시예 28



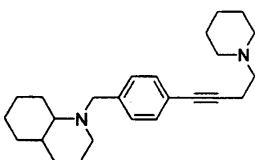
2-{1-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-2-일}-에탄올

$K_i = 0.4$ nM

DCM(2 mL)중 실시예 12 산물(241 mg), 2-피페리딘에탄올(194 mg) 및 아세트산(0.067 mL) 용액을 실온에서 소듐 트리아세트시보로하이드라이드(318 mg)로 처리하였다. 16 h후, 생성된 혼합물을 10% 수성 수산화나트륨(10 mL)으로 처리하였다. 수성 상을 DCM(2x100 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘) 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0.5-5.5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(9 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.15 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.43 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.74-2.57 (m, 7H), 2.47 (br s, 5H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.97-1.25 (m, 11H)

실시예 29



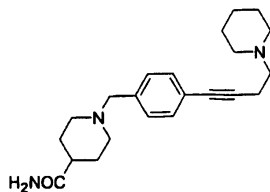
1-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-데카하이드로-퀴놀린

$K_i = 0.8$ nM

DCM(2 mL)중 실시예 12 산물(241 mg), 데카하이드로퀴놀린(0.224 mL) 및 아세트산(0.067 mL) 용액을 실온에서 소듐 트리아세트시보로하이드라이드(318 mg)로 처리하였다. 16 h후, 생성된 혼합물을 10% 수성 수산화나트륨(10 mL)으로 처리하였다. 수성 상을 DCM(2x100 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0.5-5.5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(29 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.68-2.57 (m, 5H), 2.47 (br s, 5H), 2.23-2.18 (m, 1H), 1.95-0.83 (m, 18H).

실시예 30



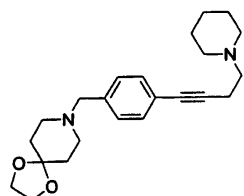
1-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 아마이드

$K_i = 1.6 \text{ nM}$

DCM(2 mL)중 실시예 12 산물(241 mg), 이소니페코트아미드(192 mg) 및 아세트산(0.067 mL) 용액을 실온에서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(318 mg)로 처리하였다. 16 h후, 생성된 혼합물을 10% 수성 수산화나트륨(10 mL)으로 처리하였다. 수성 상을 DCM(2x100 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘) 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0.5-5.5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(87 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.33 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.67-2.57 (m, 4H), 2.51-2.45 (m, 8H), 1.77-1.71 (m, 5H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 2H).

실시예 31



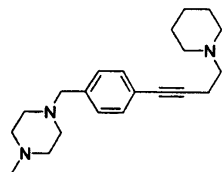
8-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1,4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데칸

$K_i = 1.8 \text{ nM}$

DCM(2 mL)중 실시예 12 산물(241 mg), 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(0.192 mL) 및 아세트산(0.067 mL) 용액을 실온에서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(318 mg)로 처리하였다. 16 h후, 생성된 혼합물을 10% 수성 수산화나트륨(10 mL)으로 처리하였다. 수성 상을 DCM(2x100 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0.5-5.5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(108 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.33 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 5.45 (br s, 1H), 5.31 (br s, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.47 (br s, 4H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.79-1.57 (m, 7H), 1.47-1.41 (m, 2H).

실시예 32



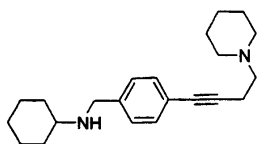
1-메틸-4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진

$K_i = 0.7 \text{ nM}$

DCM(2 mL)중 실시예 12 산물(241 mg), 1-메틸피페라진(0.166 mL) 및 아세트산(0.067 mL) 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(318 mg)으로 실온에서 처리하였다. 16 h후, 생성된 혼합물을 10% 수성 수산화나트륨(10 mL)으로 처리하였다. 수성 상을 DCM(2x100 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0.5-5.5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(65 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.47 (br s, 12H), 2.28 (s, 3H), 1.62-1.57 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H).

실시예 33



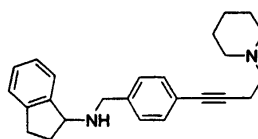
사이클로헥실 - [4 - (4 - 피페리딘 - 1 - 일 - 부트 - 1 - 이닐) - 벤질] - 아민

$K_i = 0.5 \text{ nM}$

DCM(2 mL)중 실시예 12 산물(241 mg), 사이클로헥실아민(0.172 mL), 및 아세트산(0.067 mL) 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(318 mg)로 실온에서 처리하였다. 16 h후, 생성된 혼합물을 10% 수성 수산화나트륨(10 mL)으로 처리하였다. 수성 상을 DCM(2x100 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0.5-5.5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(95 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.49-2.40 (m, 5H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.29-1.05 (m, 6H).

실시예 34



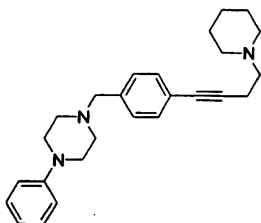
인단 - 1 - 일 - [4 - (4 - 피페리딘 - 1 - 일 - 부트 - 1 - 이닐) - 벤질] - 아민

$K_i = 1.3 \text{ nM}$

DCM(2 mL)중 실시예 12 산물(241 mg), 1-아미노인디안(0.192 mL) 및 아세트산(0.067 mL) 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(318 mg)로 실온에서 처리하였다. 16 h후, 생성된 혼합물을 10% 수성 수산화나트륨(10 mL)으로 처리하였다. 수성 상을 DCM(2x100 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0.5-5.5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(118 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.37-7.28 (m, 8H), 4.27 (t, 6.6 Hz, 1H), 3.88 (d, 5.6 Hz, 2H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.49-2.57 (m, 5H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H).

실시예 35



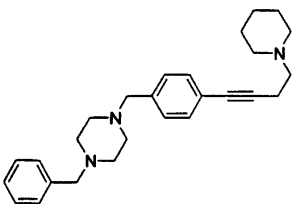
1-페닐-4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진

$K_i = 7.0 \text{ nM}$

DCM(2 mL)중 실시예 12 산물(241 mg), 1-페닐피페라진(0.229 mL) 및 아세트산(0.067 mL) 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(318 mg)로 실온에서 처리 하였다. 16 h후, 생성된 혼합물을 10% 수성 수산화나트륨(10 mL)으로 처리하였다. 수성 상을 DCM(2x100 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0.5-5.5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(38 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.17 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.09-7.05 (m, 4H), 6.74 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 6.67 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.01 (t, 4.9 Hz, 4H), 2.50-2.39 (m, 8H), 2.29 (br s, 4H), 1.45-1.37 (m, 4H), 1.30-1.23 (m, 2H).

실시예 36



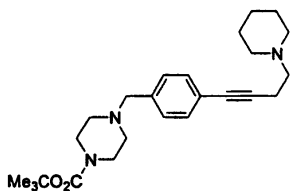
1-벤질-4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진

$K_i = 9.0 \text{ nM}$

DCM(2 mL)중 실시예 12 산물(241 mg), 1-벤질피페라진(0.261 mL) 및 아세트산(0.067 mL) 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(318 mg)로 실온에서 처리하였다. 16 h후, 생성된 혼합물을 10% 수성 수산화나트륨(10 mL)으로 처리하였다. 수성 상을 DCM(2x100 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0.5-5.5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(136 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.38-7.21 (m, 9H), 3.51 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.68-2.56 (m, 4H), 2.46 (br s, 10H), 1.62-1.56 (m, 6H), 1.47-1.42 (m, 2H).

실시예 37



4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진-1-카복실산 t-부틸 에스테르

$K_i = 15 \text{ nM}$

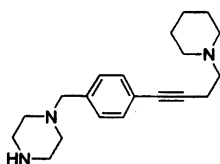
DCM(2 mL)중 실시예 12 산물(241 mg), t-부틸 1-피페라진카복실레이트(559 mg) 및 아세트산(0.067 mL) 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(318 mg)로 실온에서 처리하였다. 16 h후, 생성된 혼합물을 10% 수성 수산화나트륨(10 mL)으로 처리하였다. 수성 상을 DCM(2x100 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘 및 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0.5-5. 5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(218 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H),

7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.43-3.40 (m, 4H), 2.68-2.57 (m, 4H),

2.47 (br s, 4H), 2.36 (br s, 4H), 1.64-1.57 (m, 6H), 1.45 (s, 9H).

실시예 38



1-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진

K_i = 1.3 nM

1,4-디옥산(7 mL)중 실시예 37 산물(184 mg) 용액을 1,4-디옥산중 4 N HCl 으로 실온에서 16 h동안 처리하였다. 용매를 증발시키고 생성된 혼합물을 10% 수성 수산화나트륨(10 mL)으로 처리하였다. 수성 상을 DCM(2x100 mL) 중 10% 메탄올로 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(1-6% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(97 mg).

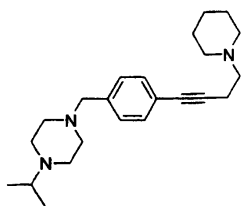
¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.47 (s,

2H), 2.91 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.69-2.58 (m, 4H), 2.48-2.43 (m, 8H), 1.64-1.58

(m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H).

실시예 39



1-이소프로필-4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진

K_i = 1.3 nM

DCM(3 mL)중 실시예 38 산물(74 mg), 아세톤(5 mL) 및 아세트산(0.014 mL) 용액을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(67 mg)로 실온에서 처리하였다. 16 h후, 생성된 혼합물을 10% 수성 수산화나트륨(10 mL)으로 처리하였다. 수성 상을 DCM(2x100 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기 상을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여(0.5-5. 5% 2 M 메탄올 암모니아/DCM) 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(65 mg).

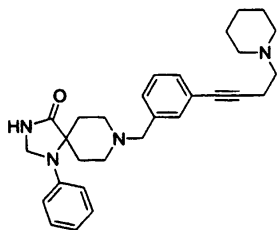
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.68-2.47 (m,

16H), 1.66 (br s, 1H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz,

2H).

실시예 40



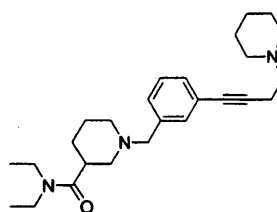
1-페닐-8-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온

$K_i = 2.0 \text{ nM}$

1-페닐-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온을 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.41(s, 1H), 7.32-7.21(m, 5H), 6.94-6.85(m, 2H), 4.73(s, 2H), 3.54(s, 2H), 2.84-2.58(m, 10H), 2.47(bs, 4H), 1.65(d, 23.2 Hz, 2H), 1.62-1.58(m, 4H), 1.47-1.43(m, 2H).

실시예 41

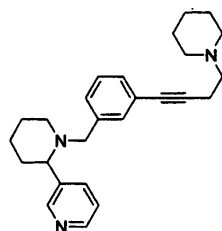


1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-3-카복실산 디에틸아미드 $K_i = 3.0 \text{ nM}$

피페리딘-3-카복실산 디에틸아미드를 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.36(s, 1H), 7.28-7.21(m, 3H), 3.46(s, 2H), 3.38-3.25(m, 4H), 2.87-2.81(m, 2H), 2.75-2.57(m, 5H), 2.46-2.42(m, 4H), 2.19(t, $J = 11.1 \text{ Hz}$, 1H), 1.99-1.94(m, 1H), 1.77-1.42(m, 10H), 3.94(t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.07(t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H).

실시예 42



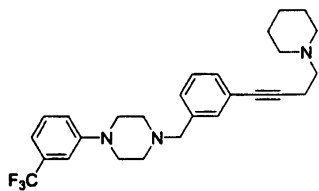
1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-[2,3']바이피리디닐

$K_i = 11 \text{ nM}$

1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-[2,3']바이피리디닐을 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.64 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.50-8.48 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.81-7.12(m, 5H), 3.64(d, $J = 13.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.17-3.13(m, 1H), 2.94(d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.79(d, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.60-2.58(m, 4H), 2.47(bs, 4H), 1.96-1.90(m, 1H), 1.82-1.75(m, 2H), 1.66-1.39(m, 10H).

실시예 43



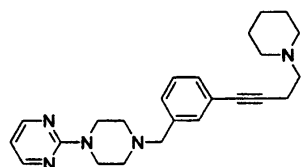
1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진

$$K_i = 91 \text{ nM}$$

1-(3-트리플루오로메틸-페닐)피페라진을 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.39(s, 1H), 7.35-7.22(m, 4H), 7.10-7.03(m, 3H), 3.52(s, 2H), 3.24(t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.69-2.58(m, 8H), 2.47(bs, 4H), 1.63-1.58(m, 4H), 1.47-1.42(m, 2H).

실시예 44



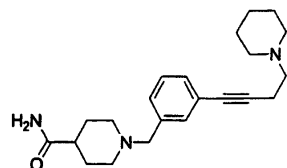
2-{4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진-1-일}-피리미딘

$$K_i = 9.0 \text{ nM}$$

2-피페라진-1-일-피리미딘를 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

¹H
NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.29(d, J = 4.7Hz, 2H), 7.39(s, 1H), 7.31-7.22(m, 3H),
6.46(t, J = 4.8Hz, 1H), 3.82(t, J = 5.1Hz, 4H), 3.50(s, 2H), 2.68-2.58(m, 4H),
2.50-2.47(m, 8H), 1.72-1.57(m, 4H), 1.47-1.41(m, 2H).

실시예 45



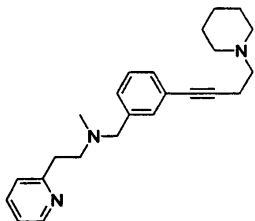
1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 아미드

$$K_i = 2.0 \text{ nM}$$

피페리딘-4-카복실산 아미드를 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.29(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.31-7.23(m, 3H), 4.38-4.31(m, 1H), 3.52(s, 2H), 3.02(d, 2H), 2.70-2.55(m, 4H), 2.48-2.42(m, 8H), 2.19-2.13(m, 2H), 1.81-1.78(m, 2H), 1.63-1.60(m, 2H), 1.46-1.45(m, 2H).

실시예 46



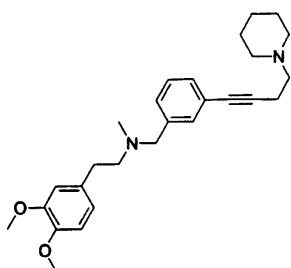
메틸 - [3 - (4 - 피페리딘 - 1 - 일 - 부트 - 1 - 이닐) - 벤질] - (2 - 피리딘 - 2 - 일 - 에틸) - 아민

$K_i = 4.0 \text{ nM}$

메틸 - (2 - 피리딘 - 2 - 일 - 에틸) - 아민을 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.53-8.51(m, 1H), 7.61-7.56(m, 1H), 7.30-7.09(m, 6H), 3.51(s, 2H), 3.02-2.98(m, 2H), 2.82-2.78(m, 2H), 2.68-2.57(m, 4H), 2.47(bs, 4H), 2.26(s, 3H), 1.63-1.57(m, 4H), 1.47-1.42(m, 2H).

실시예 47



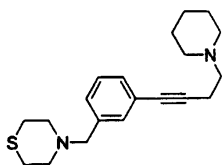
[2 - (3, 4 - 디메톡시 - 페닐) - 에틸] - 메틸 - [3 - (4 - 피페리딘 - 1 - 일 - 부트 - 1 - 이닐) - 벤질] - 아민

$K_i = 3.0 \text{ nM}$

[2 - (3, 4 - 디메톡시 - 페닐) - 에틸] - 메틸 - 아민을 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.36(s, 1H), 7.29-7.20(m, 3H), 6.80-6.71(m, 3H), 3.86(s, 6H), 3.51(s, 2H), 2.78-2.75(m, 2H), 2.68-2.57(m, 6H), 2.46(bs, 4H), 2.26(s, 3H), 1.63-1.59(m, 4H), 1.47-1.44(m, 2H).

실시예 48



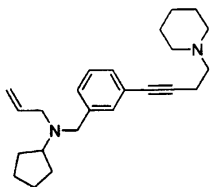
4 - [3 - (4 - 피페리딘 - 1 - 일 - 부트 - 1 - 이닐) - 벤질] - 티오모르폴린

$K_i = 1.0 \text{ nM}$

티오모르폴린을 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.34(s, 1H), 7.29-7.20(m, 3H), 3.46(s, 2H), 2.69-2.57(m, 12H), 2.47(s, 4H), 1.63-1.57(m, 4H), 1.47-1.42(m, 2H).

실시예 49



알릴 - 사이클로펜틸 - [3 - (4 - 피페리딘 - 1 - 일 - 부트 - 1 - 이닐) - 벤질] - 아민

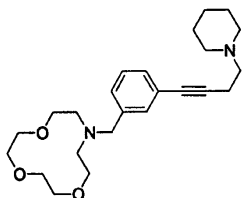
$K_i = 2.0 \text{ nM}$

알릴 - 사이클로펜틸 - 아민을 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CDCl_3): 7.37(s, 1H), 7.26-7.18(m, 3H), 5.94-5.84(m, 1H), 5.16-5.09(m, 2H), 3.57(s, 2H), 3.13-3.07(m, 3H), 2.69-2.57(m, 4H), 2.47(bs, 4H), 1.81-1.75(m, 2H), 1.67-1.43(m, 12H).

실시예 50



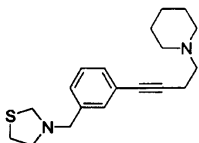
10 - [3 - (4 - 피페리딘 - 1 - 일 - 부트 - 1 - 이닐) - 벤질] - 1, 4,7 - 트리옥사 - 10 - 아자 - 사이클로도데칸

$K_i = 2.0 \text{ nM}$

1, 4,7 - 트리옥사 - 10 - 아자 - 사이클로도데칸을 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.38(s, 1H), 7.30-7.19(m, 3H), 3.72-2.69(m, 8H), 3.64-3.62(m, 6H), 2.74(t, $J = 4.9\text{Hz}$, 4H), 2.68-2.58(m, 4H), 2.47(bs, 4H), 1.63-1.57(m, 4H), 1.47-1.43(m, 2H).

실시예 51



1 - [4 - (3 - 티아졸리딘 - 3 - 일메틸 - 페닐) - 부트 - 3 - 이닐] - 피페리딘

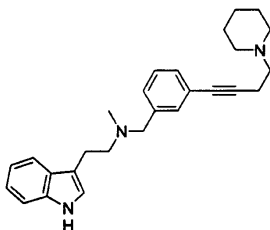
$K_i = 1.0 \text{ nM}$

티아졸리딘을 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

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

CDCl_3): 7.41(s, 1H), 7.32-7.23(m, 3H), 4.05(s, 2H), 3.51(s, 2H), 3.09(t, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 2.95(t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 2.88-2.58(m, 4H), 2.47(bs, 4H), 1.63-1.58(m, 4H), 1.47-1.43(m, 2H).

실시예 52



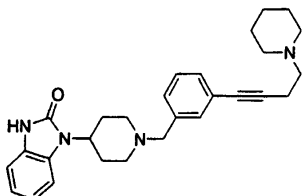
[2-(1 H -인돌 -3 -일) -에틸] -메틸 -[3 -(4 -피페리딘 -1 -일 -부트 -1 -이닐) -벤질] -아민

$K_i = 2.0 \text{ nM}$

[2-(1 H -인돌 -3 -일) -에틸] -메틸 -아민을 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.11(s, 1H), 7.55(d, 1H), 7.36-7.01(m, 8H), 3.54(s, 2H), 3.00-2.96(m, 2H), 2.75-2.58(m, 6H), 2.48(bs, 4H), 2.32(s, 3H), 1.63-1.59(m, 4H), 1.47-1.43(m, 2H).

실시예 53



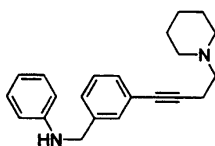
1 -{1 -[3 -(4 -피페리딘 -1 -일 -부트 -1 -이닐) -벤질] -피페리딘 -4 -일} -1, 3 -디하이드로벤조이미다졸 -2 -온

$K_i = 1.0 \text{ nM}$

1 -피페리딘 -4 -일 -1, 3 -디하이드로 -벤조이미다졸 -2 -온을 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.35(s, 1H), 7.29-7.21(m, 3H), 5.41(d, 30.1Hz, 2H), 3.45(s, 2H), 2.90(d, $J = 11.7\text{Hz}$, 2H), 2.68-2.57(m, 4H), 2.68-2.57(m, 4H), 2.47(bs, 4H), 2.19-2.11(m, 1H), 2.02-1.96(m, 2H), 1.88-1.63(m, 4H), 1.62-1.57(m, 4H), 1.47-1.42(m, 2H).

실시예 54

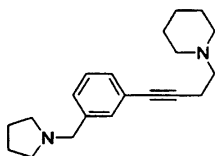


페닐 -[3 -(4 -피페리딘 -1 -일 -부트 -1 -이닐) -벤질] -아민 $K_i = 110 \text{ nM}$

아닐린을 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.41(s, 1H), 7.40-7.24(m, 3H), 7.19-7.15(m, 2H), 6.72(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 6.63-6.61(m, 2H), 4.29(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 4.03(bs, 1H), 2.68-2.57(m, 4H), 2.46(bs, 4H), 2.18(s, 1H), 1.62-1.57(m, 4H), 1.47-1.44(m, 2H).

실시예 55



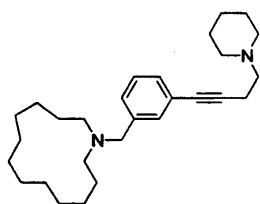
1-[4-(3-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘

$K_i = 1.0 \text{ nM}$

피롤리딘을 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.37(s, 1H), 7.28-7.22(m, 3H), 3.56(s, 2H), 2.68-2.57(m, 4H), 2.51-2.46(m, 8H), 1.79-1.76(m, 4H), 1.70-1.57(m, 4H), 1.47-1.43(m, 2H).

실시예 56



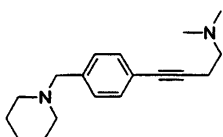
1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아자사이클로트리데칸

$K_i = 13 \text{ nM}$

아자사이클로트리데칸을 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.37(s, 1H), 7.28-7.19(m, 3H), 3.43(s, 2H), 2.50(bs, 4H), 2.36-2.33(m, 8H), 1.65-1.38(m, 26H).

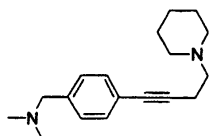
실시예 57



디메틸-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-아민

디메틸아민 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 19와 유사하게 제조하였다.

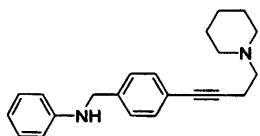
실시예 58



디메틸-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민

디메틸아민 하이드로클로라이드 실시예 23과 유사하게 제조하였다.

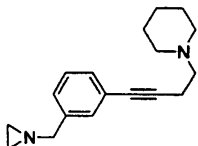
실시예 59



페닐 - [4 - (4 - 피페리딘 - 1 - 일 - 부트 - 1 - 이닐) - 벤질] - 아민

아닐린을 사용하여 실시예 23과 유사하게 제조하였다.

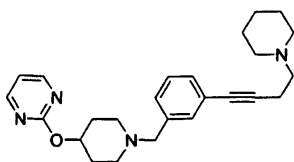
실시예 60



1 - [4 - (3 - 아지리딘 - 1 - 일메틸 - 페닐) - 부트 - 3 - 이닐] - 피페리딘

아지리딘 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 15과 유사하게 제조하였다.

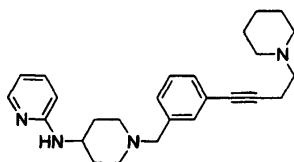
실시예 61



2 - {1 - [3 - (4 - 피페리딘 - 1 - 일 - 부트 - 1 - 이닐) - 벤질] - 피페리딘 - 4 - 일옥시} - 피리미딘

2 - (피페리딘 - 4 - 일옥시)피리미딘을 사용하여 실시예 15과 유사하게 제조하였다.

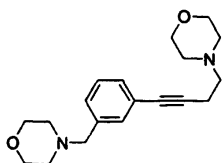
실시예 62



{1 - [3 - (4 - 피페리딘 - 1 - 일 - 부트 - 1 - 이닐) - 벤질] - 피페리딘 - 4 - 일} - 피리딘 - 2 - 일 - 아민

피페리딘 - 4 - 일 - 피리딘 - 2 - 일아민을 사용하여 실시예 15과 유사하게 제조하였다.

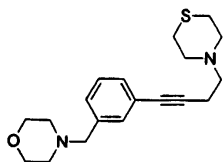
실시예 63



4 - [4 - (3 - 모르폴린 - 4 - 일메틸 - 페닐) - 부트 - 3 - 이닐] - 모르폴린

실시예 10의 산물 및 모르폴린을 사용하여 실시예 15과 유사하게 제조하였다.

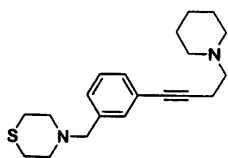
실시예 64



4-[3-(4-티오모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린

실시에 11 산물 및 모르폴린을 사용하여 실시에 15과 유사하게 제조하였다.

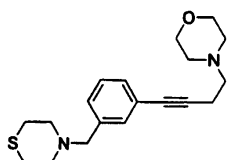
실시에 65



4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-티오모르폴린

티오모르폴린을 사용하여 실시에 15과 유사하게 제조하였다.

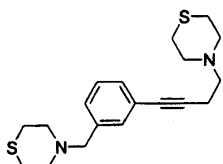
실시에 66



4-[4-(3-티오모르폴린-4-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-모르폴린

실시에 10 산물 및 티오모르폴린을 사용하여 실시에 15과 유사하게 제조하였다.

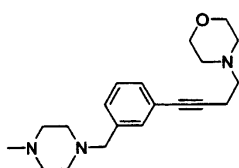
실시에 67



4-[3-(4-티오모르폴린-4-yl-부트-1-이닐)-벤질]-티오모르폴린

실시에 11 산물 및 티오모르폴린을 사용하여 실시에 15과 유사하게 제조하였다.

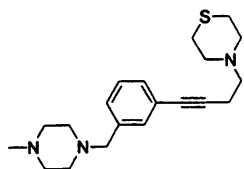
실시에 68



4-{4-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-모르폴린

실시에 10 산물 및 1-메틸피페라진을 사용하여 실시에 15과 유사하게 제조하였다.

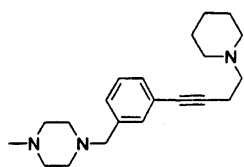
실시에 69



4-{4-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-티오모르폴린

실시예 11 산물 및 1-메틸피페라진을 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

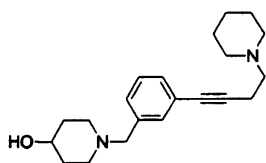
실시예 70



1-메틸-4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진

1-메틸피페라진을 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

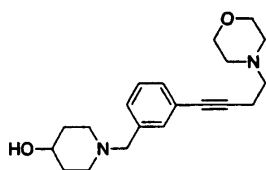
실시예 71



1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-올

피페리딘-4-올을 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

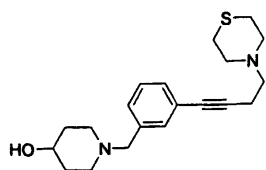
실시예 72



1-[3-(4-모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-올

실시예 10 산물 및 피페리딘-4-올을 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

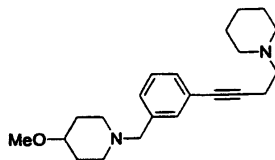
실시예 73



1-[3-(4-티오모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-올

실시예 11 산물 및 피페리딘-4-올을 사용하여 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

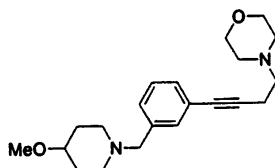
실시예 74



1-{4-[3-(4-메톡시-피페리딘-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-피페리딘

4-메톡시피페리딘을 사용하여 실시예 15과 유사하게 제조하였다.

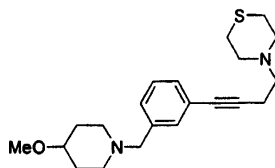
실시예 75



4-{4-[3-(4-메톡시-피페리딘-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-모르폴린

실시예 10 산물 및 4-메톡시피페리딘을 사용하여 실시예 15과 유사하게 제조하였다.

실시예 76



4-{4-[3-(4-메톡시-피페리딘-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-티오모르폴린

실시예 11 산물 및 4-메톡시피페리딘을 사용하여 실시예 15과 유사하게 제조하였다.

실시예 77

생물학적 방법

시험관내

인간 히스타민 수용체를 사용한 세포의 형질감염

형질감염 2일전 SK-N-MC 세포의 융합된 단층을 포함하는 10 cm 조직 배양액 디쉬를 분리하였다. 멸균 기술을 사용하여 배지를 제거하고 트립신을 추가하여 세포를 분리시켰다. 세포중 1/5을 새로운 10cm 디쉬에 놓았다. 세포를 37°C 인큐베이터에서 5% CO₂ 함께 10% 우태아혈청을 포함하는 최소 필수 배지에서 배양하였다. 이틀 후 세포는 대략 80% 융합되었다. 트립신을 사용하여 디쉬로부터 이들을 제거하고 임상 원심분리하여 펠릿화하였다. 이어서 펠릿을 400 gL 완전 배지에서 재현탁시키고 전극 사이의 간격이 0.4cm인 일렉트로포레이션 큐벳으로 이동시켰다. 수 퍼코일 H3 수용체 cDNA 1 마이크로그램을 세포에 가하고 혼합하였다. 일렉트로포레이션을 위한 전압을 0.25 kV로 세팅하고, 캐패시턴스를 960 F로 세팅하였다. 일렉트로포레이션후 세포를 10 mL 완전 배지로 희석하고 4개의 10 cm 디쉬에 플레이팅하였다. 일렉트로포레이션의 효능에서 변이성 때문에, 4개의 상이한 농도의 세포를 플레이팅하였다. 사용된 비율은 4번째 디쉬에 첨가된 세포 나머지와 함께 1: 20, 1: 10, 1: 5이었다. 선택 배지를 가하기 24시간 전에 세포를 회복시켰다(600 pg/mL G418을 포함하는 완전 배지). 10일 후 디쉬를 생존한 세포 콜로니에 대하여 분석하였다. 잘 분리된 콜로니를 사용하였다. 각 콜로니로부터의 세포를 분리하고 시험하였다. 아데닐레이트 사이클레이즈 저해에 대하여 유효하게 커플링하기 때문에 SK-N-MC 세포를 사용하였다. 히스타민에 대한 반응으로 아데닐레이트 사이클레이즈를 가장 강력하게 저해하는 클론을 추가의 연구에 사용하였다.

[³H]-N-메틸히스타민 결합

히스타민 H₃ 수용체-발현 SK-N-MC 세포로부터의 세포 펠릿을 20 mM TrisHCl/0.5 mM EDTA중에서 균질화하였다. 800 g 스핀으로부터의 상등액을 회수하고 다시 30,000 g에서 30 min동안 원심분리하였다. 펠릿을 50 mM 트리스/5 mM EDTA(pH 7.4)중에서 다시 균질화하였다. 45 min동안 25°C에서 막을 0.8 nM [³H]-N-메틸히스타민 +/- 시험 화합물과 함께 인큐베이션시키고 GF/C 유리 섬유 필터상에서 신속하게 여과하고(0.3 % 폴리에틸렌이민으로 침전) 얼음 냉각 완충액으로 4번 세척하여 수거하였다. 필터를 건조시키고, 4 mL 섬광 액체 첨가제에 넣고 액체 섬광 계수기에서 계수하였다. 비특이성 결합을 10 M 히스타민으로 정의으로 정의하였다. psi값은 식 $K_i = (IC_{50}) / (1 + ([L] / (K_d)))$ 에 따라 $K_d = 800$ pM 및 리간드 농도([L]) = 800 pM에 기초하여 산출하였다.

생체내

랫에서의 H₃ 수용체 길항제의 경구 흡수 및 혈액뇌장벽 침투 프로파일의 확인

시험관내 시스템에서 랫를 사용하여 단일 볼루스 경구 투여후 다양한 H₃ 히스타민 수용체 길항제의 혈액뇌장벽 침투 프로파일 및 키네틱을 측정하였다.

암컷 Sprague Dawley 랫트(~300 그램(체중))을 기관 기준에 따라 하우징하고 연구하기 앞서 적어도 7일전에 순응시켰다. 각 H₃ 길항제는 경구 투여를 위해 1 mg/mL의 농도로 0.5% 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스중에서 제조하였다. 10 mL/kg(10 mg/kg)의 단일 경구 투여량으로 시험 화합물을 8마리의 각 동물에 투여하였다. 남은 투여 용액은 분석을 위해 보존하였다. 8마리의 각 오리지널 그룹중 2마리의 동물을 CO₂ 질식을 통해 t = 1, 6, 24, 및 48 h째 안락사시켰다. 각 동물을 안락사시킨 후, 0.1 mL의 혈액을 침자 천자를 통해 샘플링하고 그의 뇌는 두개공을 절단하여 제거하고 건조 얼음상의 프리-중량된 50mL의 원뿔 튜브에 놓았다.

혈액을 0.3 mL의 6% 트리클로로아세트산에 가하고 산성화된 샘플을 와동시키고 원심분리하였다(미세원심분리기에서 5분간 14,000 rpm). 분석하기 위하여 맑은 상등액을 유지시켰다. 냉동 뇌의 중량을 측정하고 6% 트리클로로아세트산중에 균질화하고(조직의 습식 중량 = 3 mUg) 원심분리하였다. 분석하기 위하여 맑은 상등액을 유지시켰다. 혈액 및 뇌 샘플로부터의 상등액을 선택적 반응 모니터링을 사용하는 질량 스펙트럼 검출을 포함하는 액체 크로마토그래피에 의해 분석하였다(LC-MS/MS). LC 방법은 Phenomenex Polar RP 칼럼(2 x 50 mm) 및 물 및 아세트니트릴(아세트산중 1%, 둘모두)의 용매의 선형 구배를 사용하였다.

H₃ 수용체 길항제 농도 대 혈액 및 뇌에 대한 시간의 그래프를 LC-MS/MS로부터 형성하였다. 뇌 또는 혈액에서 H₃ 수용체 길항제 평균 잔여 시간(MRT)은 1차 모멘트 곡선하 면적(AUMC) 대 농도 시간 곡선하 면적(AUC)의 비: AUMC/AUC로부터 산출되었다. 혈액뇌장벽 인덱스를 $AUC_{\text{뇌}} / AUC_{\text{혈액}}$ 으로부터 계산하였다.

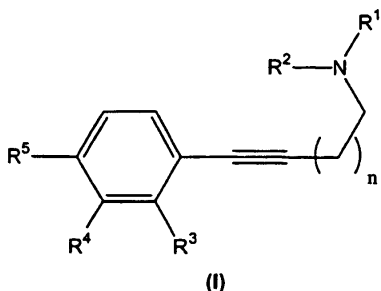
F 다른 실험

본 발명의 특성 및 잇점은 본 발명과 관련되는 설명, 실시예, 일례, 및 청구범위와 관련하여 당업자에게 이해될 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 주요 특성 및 잇점과 관련하여 기술된 것에 기초하여 변이 및 조절될 수 있고 이는 본 분야의 기술자의 능력내에 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르 또는 그의 아미드:



상기 식에서,

n은 정수 0 내지 1이고;

R¹ 및 R²는 독립적으로 C₁₋₃ 알킬, 알릴, 및 C₃₋₈ 사이클로알킬로부터 선택되거나, 그들이 결합하는 질소와 함께 독립적으로 O, S, 및 N으로부터 선택되는 두개 이하의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하는 비-방향족 4-7원 헤테로사이클릴을 형성하고;

R³, R⁴, 및 R⁵ 중 하나는 G이고, 남은 두개중 하나는 수소이고, 나머지는 수소, 플루오로, 및 클로로로부터 선택되고;

G는 L² Q이고;

L²는 메틸렌이고;

Q는 NR⁸R⁹이거나(여기에서, R⁸은 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 알케닐, 6-9 원 카보사이클릴, 3-12 원 헤테로사이클릴, 페닐, (5-9-원 헤테로사이클릴)C₁₋₆ 알킬렌, 및 (페닐)C₁₋₆ 알킬렌으로부터 독립적으로 선택되고; R⁹는 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 알케닐, 6-9 원 카보사이클릴, 3-12 원 헤테로사이클릴, 페닐, (5-9-원 헤테로사이클릴)C₁₋₆ 알킬렌, 및 (페닐)C₁₋₆ 알킬렌으로부터 독립적으로 선택된다);

Q는 포화된 3-13 원 N-결합 헤테로사이클릴이고(여기에서, N-결합 질소외에도, 3-13 원 헤테로사이클릴은 O, S, 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있다);

여기에서, 화학식(I)의 상기 알킬, 알킬렌, 알케닐, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 카보사이클릴, 및 아릴 그룹은 메톡시, 할로, 아미노, 니트로, 하이드록실, 및 C₁₋₃ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 독립적이고 임의로 치환될 수 있고;

Q의 1-3개의 치환체는(상기한 것 외에도) t-부틸옥시카보닐, 카복사미드, C₁₋₆ 알킬, 5-9-원 헤테로사이클릴, N(C₁₋₆ 알킬)(5-9 원 헤테로사이클릴), NH(5-9 원 헤테로사이클릴), O(5-9 원 헤테로사이클릴), (5-9 원 헤테로사이클릴)C₁₋₃ 알킬렌, 페닐, C₁₋₂-하이드록시알킬렌, C₂₋₆ 알콕시, (C₃₋₆ 사이클로알킬)-O-, 페닐, (페닐)C₁₋₃ 알킬렌, 및 (페닐)C₁₋₃ 알킬렌-O-로부터 추가로 독립적으로 선택될 수 있고 Q의 상기 치환체 그룹은 트리플루오로메틸, 할로, 니트로, 시아노, 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체를 가질 수 있다.

청구항 2.

제 1항에 있어서, NR¹R²이 함께 피페리디닐, 메틸피페리디닐, 디메틸아미노, 피롤리디닐, 디에틸아미노, 메틸에틸아미노, 에틸프로필아미노, 또는 디프로필아미노를 형성하는 화합물.

청구항 3.

제 2항에 있어서, NR¹R²이 함께 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 디에틸아미노를 형성하는 화합물.

청구항 4.

제 3항에 있어서, NR¹R²이 함께 피페리디닐 또는 피롤리디닐을 형성하는 화합물.

청구항 5.

제 1항에 있어서, R⁴ 및 R⁵ 중 하나는 G인 화합물.

청구항 6.

제 5항에 있어서, R⁴는 G인 화합물.

청구항 7.

제 5항에 있어서, R⁵는 G인 화합물.

청구항 8.

제 1항에 있어서, n은 1인 화합물.

청구항 9.

제 1항에 있어서, Q는 포화된 N-결합 질소-포함 헤테로사이클릴인 화합물.

청구항 10.

제 9항에 있어서, Q는 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피페라지닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 티오모르폴리닐, 및 모르폴리닐로부터 선택되는 화합물.

청구항 11.

제 10항에 있어서, 치환된 Q는 N-(C₁₋₆ 알킬)피페라지닐, N-페닐-피페라지닐, 1, 3, 8-트리아자-스피로[4.5]데실, 및 1, 4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데실로부터 선택되는 화합물.

청구항 12.

제 9항에 있어서, Q는 아지리딘, 1,4,7-트리옥사-10-아자-사이클로도데칸, 티아졸리딘, 1-페닐-1, 3, 8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온, 피페리딘-3-카복실산 디에틸아미드, 1,2, 3,4, 5, 6-헥사하이드로-[2, 3'] 바이피리디닐, 4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진, 2-피페라진-1-일-피리미딘, 피페리딘-4-카복실산 아미드, 메틸-(2-피리딘-2-일-에틸)-아민, [2-(3, 4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아민, 티오모르폴리닐, 알릴-사이클로펜틸-아민, [2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-메틸-아민, 1-피페리딘-4-일-1, 3-디하이드로-벤조이미다졸-2-온, 2-(피페리딘-4-일옥시)-피리미딘, 피페리딘-4-일-피리딘-2-일-아민, 페닐아민, 및 피리딘-2-일아민으로부터 선택되는 1가 라디칼 아민인 화합물.

청구항 13.

제 11항에 있어서, Q는 하이드록실, 카복시아미드, C₁₋₆ 알킬, 5-9 원 헤테로사이클릴, N(C₁₋₆ 알킬)(5-9 원 또는 6-9 원 헤테로사이클릴), NH(5-9 원 헤테로사이클릴), (5-9 원 헤테로사이클릴)C₁₋₃ 알킬렌, 5-9 원 헤테로사이클릴-O-, C₁₋₆ 알콕시, (C₃₋₆ 사이클로알킬)-O-, 페닐, (페닐)C₁₋₃ 알킬렌, 및 (페닐)C₁₋₃ 알킬렌-O- (여기에서, 상기 헤테로사이클릴, 페닐, 및 알킬 그룹 각각은 할로겐, 니트로, 시아노, 및 C₁₋₃ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 N-모르폴리닐 및 N-피페리디닐인 화합물.

청구항 14.

제 11항에 있어서, Q는 피리딜, 피리미딜, 푸릴, 티오푸릴, 이미다졸릴, (이미다졸릴)C₁₋₆ 알킬렌, 옥사졸릴, 티아졸릴, 2, 3-디하이드로-인돌일, 벤즈이미다졸릴, 2-옥소벤즈이미다졸릴, (테트라졸릴)C₁₋₆ 알킬렌, 테트라졸릴, (트리아졸릴)C₁₋₆ 알킬렌, 트리아졸릴, (피롤릴)C₁₋₆ 알킬렌, 및 피롤릴로부터 선택되는 C₁₋₆ 헤테로사이클릴 그룹을 포함하는 치환체로 치환되는 화합물.

청구항 15.

제 14항에 있어서, Q는 치환되거나 치환되지 않은 N-모르폴리닐인 화합물.

청구항 16.

제 1항에 있어서, R⁸은 수소인 화합물.

청구항 17.

제 16항에 있어서, R⁹는 할로, 니트로, 시아노, 및 C₁₋₃ 알킬로부터 선택되는 C₁₋₃ 치환체로 임의로 치환된 페닐 또는 5-9 원 방향족 헤테로사이클릴로부터 선택되는 화합물.

청구항 18.

제 17항에 있어서, R⁹는 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 피리딜, 피리미딜, 푸릴, 티오푸릴, 이미다졸릴, (이미다졸릴)C₁₋₆ 알킬렌, 옥사졸릴, 티아졸릴, 2, 3-디하이드로-인돌일, 벤즈이미다졸릴, 2-옥소벤즈이미다졸릴, (테트라졸릴)C₁₋₆ 알킬렌, 테트라졸릴, (트리아졸릴)C₁₋₆ 알킬렌, 트리아졸릴, (피롤릴)C₁₋₆ 알킬렌, 및 피롤릴로부터 선택되는 화합물.

청구항 19.

제 14항에 있어서, R⁹는 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 화합물.

청구항 20.

제 18항에 있어서, R⁹는 치환되거나 치환되지 않은 피리딜인 화합물.

청구항 21.

제 1항에 있어서, n이 1이고;

R¹ 및 R²는 독립적으로 C₂ 알킬로부터 선택되거나, 그들이 결합하는 질소와 함께 O, S, 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하는 비-방향족 5-6원 헤테로사이클릴이고;

R³, R⁴, 및 R⁵ 중 하나는 G이고 나머지 두개는 H이고;

G는 L² Q이고;

L²는 메틸렌이고;

Q는 NR⁸R⁹ (여기에서, R⁸은 수소, C₁₋₂ 알킬, C₃ 알케닐, 6-9 원 카보사이클, 3-12 원 헤테로사이클릴, 페닐, (5-9-원 헤테로사이클릴)C₁₋₆ 알킬렌, 및(페닐)C₂ 알킬렌으로부터 독립적으로 선택되고; R⁹는 C₁₋₂ 알킬, C₃ 알케닐, 6-9 원 카보사이클릴, 3-12 원 헤테로사이클릴, 페닐, (5-9-원 헤테로사이클릴)C₂ 알킬렌, 및(페닐)C₂ 알킬렌으로부터 독립적으로 선택되거나;

Q는 포화된 3-13 원 N-결합 헤테로사이클릴(여기에서, N-결합 질소외에, 3-13 원 헤테로사이클릴은 O, S, 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있다);

상기 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 및 아릴 그룹 각각은 메톡시, 할로, 아미노, 니트로, 하이드록실, 및 C₁₋₃ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 각각 독립적이고 임의로 치환될 수 있고;

Q의 치환체는 추가로 t-부틸옥시카보닐, 카복사아미드, 6-9-원 헤테로사이클릴, NH(6-원 헤테로사이클릴), O(6-원 헤테로사이클릴), 페닐, C₂-하이드록시알킬렌, 하이드록시, 및 벤질로부터 독립적으로 선택될 수 있고, 여기서, Q의 상기 헤테로사이클릴, 페닐, 및 알킬 치환체 그룹 각각은 트리플루오로메틸로 임의로 치환될 수 있는 화합물; 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 또는 아미드.

청구항 22.

제 1항에 있어서,

(a) NR¹R²은 함께 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 디에틸아미노를 형성하고

(b) Q는 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 티오모르폴리닐, 및 모르폴리닐로부터 선택되는 화합물.

청구항 23.

제 1항에 있어서, (1) NR¹R²은 함께 피페리디닐 또는 피롤리디닐을 형성하고, (2) n은 1이고 (3) Q는 모르폴리닐 및 피페리디닐로부터 선택되는 화합물.

청구항 24.

제 23항에 있어서,

Q는 모르폴리닐 또는 치환된 모르폴리닐로부터 선택되는 화합물.

청구항 25.

제 1항에 있어서, NR¹R²은 함께 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 디에틸아미노를 형성하고, n은 1이고 Q는 NR⁸R⁹이고 R⁸은 H이고 R⁹는 할로, 니트로, 시아노, 및 C₁₋₃ 알킬로부터 선택되는 1-3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐 또는 방향족 5-9 원 헤테로사이클릴인 화합물.

청구항 26.

제 1항에 있어서, 1-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘; 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린; 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린 디하이드로클로라이드; 1-[4-(4-피롤리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘; 디에틸-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-아민; 4-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-티오모르폴린; 4-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-모르폴린; 1-메틸-4-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페라진; 1-[4-(4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; 4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린; 디에틸-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1-{4-[4-(4-벤질-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘}; 1-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-올; 2-{1-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-2-일}-에탄올; 1-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-데카하이드로-퀴놀린; 1-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 아미드; 8-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1, 4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데칸; 1-메틸-4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진; 사이클로헥실-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]

-아민; 인단-1-일-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1-페닐-4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진; 1-벤질-4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진; 4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진-1-카복실산 t-부틸 에스테르; 1-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진; 1-이소프로필-4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진; 1-페닐-8-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1, 3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-3-카복실산 디에틸아미드; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1, 2, 3,4, 5,6-헥사하이드로-[2, 3']바이피리디닐; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진; 2-{4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진-1-일}-피리미딘; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 아미드; 메틸-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-(2-피리딘-2-일-에틸)-아민; [2-(3, 4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-티오모르폴린; 알릴-사이클로펜틸-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 10-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1, 4,7-트리옥사-10-아자-사이클로도데칸; 1-[4-(3-티아졸리딘-3-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; [2-(1H-인돌-3-일)-에틸]메틸-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1-{1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-일}-1, 3-디하이드로-벤조이미다졸-2-온; 페닐-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1-[4-(3-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아자사이클로트리데칸; 디메틸-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-아민; 디메틸-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 페닐-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1-[4-(3-아지리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; 2-{1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-일옥시}-피리미딘; {1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-일}-피리딘-2-일-아민; 4-[4-(3-모르폴린-4-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-모르폴린; 4-[3-(4-티오모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린; 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-티오모르폴린; 4-[4-(3-티오모르폴린-4-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-모르폴린; 4-[3-(4-티오모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤질]-티오모르폴린; 4-{4-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-모르폴린; 4-{4-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-티오모르폴린; 1-메틸-4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-올; 1-[3-(4-모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-올; 1-[3-(4-티오모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-올; 1-{4-[3-(4-메톡시-피페리딘-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-피페리딘; 4-{4-[3-(4-메톡시-피페리딘-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-모르폴린; 및 4-{4-[3-(4-메톡시-피페리딘-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-티오모르폴린으로부터 선택되는 화합물.

청구항 27.

제 1항에 있어서, 1-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘; 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린; 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린 디하이드로클로라이드; 1-[4-(4-피롤리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘; 1-[4-(4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; 디에틸-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)벤질]-피페리딘-4-올; 2-{1-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-2-일}-에탄올; 1-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-데카하이드로-퀴놀린; 1-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 아미드; 8-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1, 4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데칸; 1-메틸-4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진; 사이클로헥실-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 인단-1-일-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진; 1-이소프로필-4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진; 1-페닐-8-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1, 3, 8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 아미드; 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-티오모르폴린; 알릴-사이클로펜틸-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 10-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1, 4,7-트리옥사-10-아자-사이클로도데칸; 1-[4-(3-티아졸리딘-3-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; [2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-메틸-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1-{1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-일}-1, 3-디하이드로벤조이미다졸-2-온; 및 1-[4-(3-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘으로부터 선택되는 화합물.

청구항 28.

제 1항에 있어서, 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)벤질]-모르폴린 및 4-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린로부터 선택되는; 특히, 전자인 화합물.

청구항 29.

제 1항에 있어서, 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)벤질]-모르폴린의 구조를 갖는 화합물.

청구항 30.

제 1항에 있어서, 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘; 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)

-벤질]-모르폴린; 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린 디하이드로클로라이드; 1-페닐-8-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1, 3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-3-카복실산 디에틸아미드; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1, 2, 3, 4,5, 6-헥사하이드로-[2, 3'] 바이피리디닐; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진; 2-{4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진-1-일}-피리미딘; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 아미드; 메틸-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-(2-피리딘-2-일-에틸)-아민; [2-(3, 4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-티오모르폴린; 알릴-사이클로펜틸-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 10-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-1, 4,7-트리옥사-10-아자-사이클로도데칸; 1-[4-(3-티아졸리딘-3-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; [2-(1 H-인돌-3-일)-에틸]-메틸-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1-{1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-일}-1, 3-디하이드로-벤조이미다졸-2-온; 페닐-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1-[4-(3-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; 및 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아자사이클로트리데칸로부터 선택되는 화합물.

청구항 31.

제 1항에 있어서, 디메틸-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-아민; 디메틸-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 페닐-[4-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-아민; 1-[4-(3-아지리딘-1-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-피페리딘; 2-{1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-일옥시}-피리미딘; {1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-일}-피리딘-2-일-아민; 4-[4-(3-모르폴린-4-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-모르폴린; 4-[3-(4-티오모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤질]-모르폴린; 4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-티오모르폴린; 4-[4-(3-티오모르폴린-4-일메틸-페닐)-부트-3-이닐]-모르폴린; 4-[3-(4-티오모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤질]-티오모르폴린; 4-{4-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-모르폴린; 4-{4-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-티오모르폴린; 1-메틸-4-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페라진; 1-[3-(4-피페리딘-1-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-올; 1-[3-(4-모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-올; 1-[3-(4-티오모르폴린-4-일-부트-1-이닐)-벤질]-피페리딘-4-올; 1-{4-[3-(4-메톡시-피페리딘-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-피페리딘; 4-{4-[3-(4-메톡시-피페리딘-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-모르폴린; 및 4-{4-[3-(4-메톡시-피페리딘-1-일메틸)-페닐]-부트-3-이닐}-티오모르폴린으로부터 선택되는 화합물.

청구항 32.

제 1항, 제 5항, 제 21항, 제 22항, 제 28항, 또는 제 29항의 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물

청구항 33.

제 1항, 제 5항, 제 21항, 제 22항, 제 28항, 또는 제 29항에 있어서, PET 또는 SPECT에 의해 검출될 수 있도록 동위원소로 표지된 화합물.

청구항 34.

유효량의 제 1항, 제 5항, 제 21항, 제 22항, 제 28항, 또는 제 29항의 화합물을 히스타민 H₃ 수용체 활성을 저해할 필요가 있는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 히스타민 H₃ 수용체 활성을 저해하는 방법.

청구항 35.

치료학적 유효량의 제 1항, 제 5항, 제 21항, 제 22항, 제 28항, 또는 제 29항의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 히스타민 H₃ 수용체 활성에 의해 조절되는 질환 또는 이상을 갖는 대상을 치료하는 방법.

청구항 36.

제 35항에 있어서, 질환 또는 이상이 수면/각성(sleep/wake) 질환, 각성/불면증(arousal/vihilance) 질환, 편두통, 천식, 치매, 경미한 인지 장애(프리-치매), 알츠하이머병, 간질, 발작수면, 섭식 장애, 멀미, 어지럼, 주의력결핍 과다활동장애, 학습 장애, 기억 장애, 정신분열병, 코울혈, 알레르기성 비염, 상기도 알레르기 반응으로부터 선택되는 방법.

청구항 37.

(a) 연대적 유효량의 히스타민 H₃ 수용체 길항제 화합물을 대상에게 투여하고, (b) 연대적 유효량의 제 1항, 제 5항, 제 21항, 제 22항, 제 28항 또는 제 29항의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 연대적 치료학적 유효량의 화합물을 제공하는 히스타민 H₁ 수용체 및 히스타민 H₃ 수용체로부터 선택되는 적어도 하나의 수용체에 의해 조절되는 질환 또는 이상을 치료하는 방법.

청구항 38.

제 38항에 있어서, 히스타민 H_1 수용체 길항제 및 제 1항, 제 5항, 제 21항, 제 22항, 제 28항 또는 제 29항의 화합물이 동일한 투여 형태로 존재하는 방법.

청구항 39.

(a) 연대적 유효량의 히스타민 H_2 수용체 길항제 화합물을 대상에게 투여하고, (b) 연대적 유효량의 제 1항, 제 5항, 제 21항, 제 22항, 제 28항 또는 제 29항의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 연대적 치료학적 유효량의 화합물을 제공하는 히스타민 H_1 수용체 및 히스타민 H_2 수용체로부터 선택되는 적어도 하나의 수용체에 의해 조절되는 질환 또는 이상을 치료하는 방법.

청구항 40.

제 39항에 있어서, 히스타민 H_1 수용체 길항제 및 제 1항, 제 5항, 제 21항, 제 22항, 제 28항 또는 제 29항의 화합물이 동일한 투여 형태로 존재하는 방법.

청구항 41.

치료학적 유효량의 제 1항, 제 5항, 제 21항, 제 22항, 제 28항 또는 제 29항의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 수면/각성 질환, 발작수면, 및 각성/불면증 질환으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 질환 또는 이상을 치료하는 방법.

청구항 42.

치료학적 유효량의 제 1항, 제 5항, 제 21항, 제 22항, 제 28항 또는 제 29항의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 주의력결핍 과다활동장애(ADHD)를 치료하는 방법

청구항 43.

치료학적 유효량의 제 1항, 제 5항, 제 21항, 제 22항, 제 28항 또는 제 29항의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 치매, 경미한 인지 장애(프리-치매), 인지 장애, 정신분열병, 우울증, 조증, 양극성 질환, 및 학습 및 기억 장애로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 질환 또는 이상을 치료하는 방법.

청구항 44.

치료학적 유효량의 제 1항, 제 5항, 제 21항, 제 22항, 제 28항 또는 제 29항의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 상기도 알레르기 반응, 코울혈, 또는 알레르기성 비염으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 질환 또는 이상을 치료하는 방법.

청구항 45.

^{18}F -표지된 제 1항, 제 5항, 제 21항, 제 22항, 또는 제 28항의 화합물을 양전자방출단층촬영술(PET) 분자 프로브로서 사용하는 것을 포함하는, 히스타민 H_3 수용체에 의해 매개되는 질환을 연구하는 방법.