(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년04월30일
(11) 등록번호 10-1259654
(24) 등록일자 2013년04월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/12 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7014261
(22) 출원일자(국제) 2005년12월22일
심사청구일자 2010년12월17일
(85) 번역문제출일자 2007년06월22일
(65) 공개번호 10-2007-0089953
(43) 공개일자 2007년09월04일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/013897
(87) 국제공개번호 WO 2006/066929
국제공개일자 2006년06월29일
(30) 우선권주장
0428418.8 2004년12월24일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
WO2004056767 A1
JP소화56079688 A
JP소화54027570 A
JP소화58208270 A
전체 청구항 수 : 총 4 항

(73) 특허권자
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
프레스, 닐, 존
영국 알에이치12 5에이비 웨스트 서섹스 호샴 윔블허스트 로드노바티스 호샴 리서치 센터
콜링우드, 스티븐, 폴
영국 알에이치12 5에이비 웨스트 서섹스 호샴 윔블허스트 로드노바티스 호샴 리서치 센터
(74) 대리인
김영, 장수길

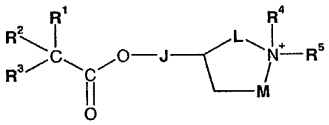
심사관 : 김은영

(54) 발명의 명칭 **M3 길항제로서의 4급 암모늄 염**

(57) 요 약

염 또는 양쪽이온성 형태의 하기 화학식 I의 화합물은 무스카린성 M3 수용체에 의해 매개되는 증상의 치료에 유용하다. 또한, 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 상기 화합물의 제조 방법이 제공된다.

<화학식 I>



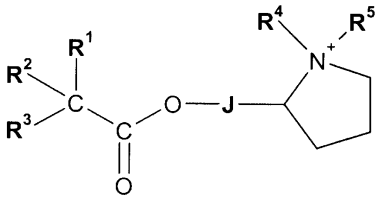
식 중, J, L, M, R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 본 명세서에 명시된 바와 같은 의미를 갖는다.

특허청구의 범위

청구항 1

염 형태의 하기 화학식 I의 화합물.

<화학식 I>



식 중,

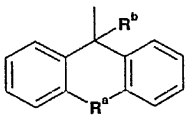
J는 C_1-C_2-알킬렌이고;

R^1은 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 또는 티오페닐이고;

R^2는 히드록시이고;

R^3은 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 또는 티오페닐이고,

이 때 R^1과 R^3은 동일하지 않거나; 또는

$-CR^1R^2R^3$은 함께 화학식  (식 중, R^a는 결합이고, R^b는 히드록시임)의 기를 형성하고;

R^4는 메틸이고;

R^5는 $-CO-NH-R^6$으로 치환된 C_1-알킬이고;

R^6은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 헤테로시클릭기이거나; 또는

J는 C_1-C_2-알킬렌이고;

R^1과 R^3은 모두 페닐이고;

R^2는 히드록시이고;

R^4는 메틸이고;

R^5는 $-CO-NH-R^9$로 치환된 C_1-알킬이고;

R^9는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 헤테로시클릭기이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

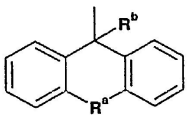
J가 C_1-C_2-알킬렌이고;

R^1이 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 또는 티오페닐이고;

R^2가 히드록시이고;

R^3이 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 또는 티오페닐이고;

이 때 R^1과 R^3은 동일하지 않거나; 또는

$-CR^1R^2R^3$은 함께 화학식  (식 중, R^a는 결합이고, R^b는 히드록시임)의 기를 형성하고;

R^4가 메틸이고;

R^5가 -CO-NH-R^6으로 치환된 C_1-알킬이고;

R^6이 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 헤테로시클릭기이거나; 또는

J가 C_1-C_2-알킬렌이고;

R^1과 R^3이 모두 페닐이고;

R^2가 히드록시이고;

R^4가 메틸이고;

R^5가 -CO-NH-R^9로 치환된 C_1-알킬이고;

R^9가 이속사졸릴인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

(1R/S,2R)-2-((R/S)-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드;

(1R/S,2R)-2-((R/S)-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일-카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드;

(1R/S,2R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드;

(1R/S,2R)-2-((R/S)-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-티오펜-2-일-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드;

(1R/S,2R)-2-((R/S)-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-티오펜-2-일-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드; 및

(1R/S,2R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

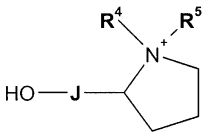
청구항 4

(i) 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 나트륨 염을 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 에스테르-형성 유도체와 반응시키는 단계, 및

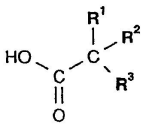
(ii) 염 형태의 생성물을 회수하는 단계

를 포함하는, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법.

<화학식 II>



<화학식 III>



식 중, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 및 J는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

명 세 서

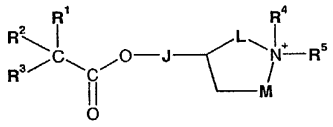
기 술 분 야

[0001] 본 발명은 유기 화합물, 그의 제조 방법, 및 약제로서의 용도에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

[0002] 한 측면에서, 본 발명은 염 또는 양쪽이온성 (zwitterionic) 형태의 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다.

화학식 I

[0003] 

[0004] 식 중,

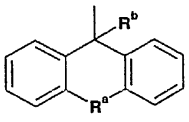
[0005] L 및 M은 각각 (결합 및 $-CH_2-CH_2-$), ($-CH_2-$ 및 $-CH_2-CH_2-$) 또는 ($-CH_2-CH_2-$ 및 $-CH_2-$)이고, J는 C_1-C_2-알킬렌이거나, 또는

[0006] L 및 M은 각각 ($-CH_2-$ 및 $-CH_2-CH_2-$) 또는 ($-CH_2-CH_2-$ 및 $-CH_2-$)이고, J는 결합이고;

[0007] R^1은 C_3-C_{15}-카르보시클릭기, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

[0008] R^2는 수소, 히드록시, 또는 히드록시로 임의로 치환된 C_1-C_4-알킬이고;

[0009] R^3은 C_3-C_{15}-카르보시클릭기, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 12원 헤테로시클릭기이되, R^1과 R^3은 동일하지 않거나; 또는

[0010] $-CR^1R^2R^3$은 함께 화학식  (식 중, R^a는 결합, -O-, -S-, $-CH_2-$, -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, 아미노 또는 $-N(CH_3)-$이고, R^b는 수소, 히드록시, 또는 히드록시로 임의로 치환된 C_1-C_4-알킬임)의 기를 형성하고;

[0011] R^4는 C_1-C_4-알킬이고;

[0012] R^5는 $-SO-R^6$, $-S(=O)_2-R^6$, $-CO-R^6$, $-CO-O-R^6$, $-CO-NH-R^6$ 또는 $-R^7$로 치환된 C_1-알킬이거나, 또는

[0013] R^5는 $-O-R^6$, $-S-R^6$, $-SO-R^6$, $-S(=O)_2-R^6$, $-CO-R^6$, $-O-CO-R^6$, $-CO-O-R^6$, $-NH-CO-R^6$, $-CO-NH-R^6$, $-R^7$ 또는 $-R^8$로 치환된 C_2-C_{10}-알킬이거나, 또는

[0014] R^5는 $-R^7$ 또는 $-R^8$로 임의로 치환된 C_2-C_{10}-알케닐 또는 C_2-C_{10}-알키닐이고;

[0015] R^6은 C_3-C_{15}-카르보시클릭기, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 12원 헤테로시클릭기이거나, 또는

[0016] R^6은 C_1-C_{10}-알콕시, $-O-R^7$, C_3-C_{15}-카르보시클릭기, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의로 치환된 C_1-C_{10}-알킬이고;

[0017] R^7은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

[0018] R^8은 C_3-C_{15}-카르보시클릭기이거나; 또는

[0019] L 및 M은 각각 (결합 및 $-CH_2-CH_2-$), ($-CH_2-$ 및 $-CH_2-CH_2-$) 또는 ($-CH_2-CH_2-$ 및 $-CH_2-$)이고, J는 C_1-C_2-알킬렌이거나, 또는

[0020] L 및 M은 각각 ($-CH_2-$ 및 $-CH_2-CH_2-$) 또는 ($-CH_2-CH_2-$ 및 $-CH_2-$)이고, J는 결합이고;

[0021] R^1 및 R^3은 각각 독립적으로, C_3-C_{15}-카르보시클릭기, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

[0022] R^2는 수소, 히드록시, 또는 히드록시로 임의로 치환된 C_1-C_4-알킬이고;

[0023] R^4는 C_1-C_4-알킬이고;

[0024] R^5는 -CO-R^9, -CO-O-R^9 또는 -CO-NH-R^9로 치환된 C_1-알킬이거나, 또는

[0025] R^5는 R^9, -CO-R^9, -CO-O-R^9, -NH-CO-R^9 또는 -CO-NH-R^9로 치환된 C_2-C_{10}-알킬이고,

[0026] R^9는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 12원 헤테로시클릭기이다.

[0027] 본 명세서에서 사용된 용어들은 하기 의미를 갖는다.

[0028] "임의로 치환된"이란 언급된 기가 1개 이상의 위치, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 위치에서, 명시된 기들 중 어느 하나 또는 임의의 조합으로 치환될 수 있음을 의미한다.

[0029] 본원에서 사용된 "할로" 또는 "할로겐"이란 원소 주기율표의 17족 (예전에는 VII족)에 속하는 원소를 나타내며, 예를 들어 불소, 염소, 브롬 또는 요오드일 수 있다.

[0030] 본원에서 사용된 "C_1-C_{10}-알킬"이란 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 알킬을 의미한다.

[0031] 본원에서 사용된 "C_1-C_2-알킬렌"이란 1 또는 2개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌을 의미한다.

[0032] 본원에서 사용된 "C_2-C_{10}-알케닐"이란 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 알케닐을 의미한다.

[0033] 본원에서 사용된 "C_2-C_{10}-알키닐"이란 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 알키닐을 의미한다.

[0034] 본원에서 사용된 "C_1-C_{10}-알콕시"란 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 알콕시를 의미한다.

[0035] 본원에서 사용된 "C_3-C_{15}-카르보시클릭기"란 3 내지 15개의 고리 탄소 원자를 갖는 카르보시클릭기, 예를 들어 1개 이상, 일반적으로는 1개 또는 2개의 C_1-C_4-알킬기로 치환될 수 있는 모노시클릭기, 즉 지환족 모노시클릭기 (예를 들어, C_3-C_8-시클로알킬, 예를 들어 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸) 또는 방향족 모노시클릭기 (예를 들어, 페닐), 또는 1개 이상, 일반적으로는 1개 또는 2개의 C_1-C_4-알킬기로 치환될 수 있는 비시클릭기, 예를 들어 C_8-비시클릭, C_9-비시클릭 또는 C_{10}-비시클릭기 (지환족 또는 방향족 (예를 들어, 인다닐, 인데닐 또는 나프틸)일 수 있음)를 의미한다. C_3-C_{15}-카르보시클릭기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0036] 본원에서 사용된 "C_3-C_8-시클로알킬"이란 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬을 의미한다.

[0037] 본원에서 사용된 "C_1-C_{10}-할로알킬"이란 1개 이상, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 C_1-C_{10}-알킬을 의미한다.

[0038] 본원에서 사용된 "C_1-C_{10}-알킬카르보닐"이란 카르보닐기에 결합된, 상기 정의된 바와 같은 C_1-C_{10}-알킬을 의미한다.

[0039] 본원에서 사용된 "C_1-C_{10}-알킬술포닐"이란 -SO_2-에 결합된, 상기 정의된 바와 같은 C_1-C_{10}-알킬을 의미한다.

[0040] 본원에서 사용된 "질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 12원 헤테로시클릭기"란, 5 내지 12 개의 고리 원자를 가지며, 포화되거나 포화되지 않을 수 있는 모노헤테로시클릭기, 비헤테로시클릭기 또는 트리헤테로시클릭기를 의미한다. 상기 5 내지 12원 헤테로시클릭기는 예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0041] 본원에서 사용된 "아미노카르보닐"이란 질소 원자를 통해 카르보닐기에 부착된 아미노를 의미한다.

[0042] 본원에서 사용된 "C_6-C_{10}-아릴"이란 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 1가 카르보시클릭 방향족 기를 의미하며, 예를 들어 모노시클릭기 (예를 들어, 페닐) 또는 비시클릭기 (예를 들어, 나프틸)일 수 있다.

[0043] 본원에서 사용된 "C_7-C_{15}-아르알킬"이란 상기 정의된 바와 같은 C_6-C_{10}-아릴로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 (예를 들어, C_1-C_5-알킬)을 의미한다.

[0044] 화학식 I의 화합물에 있어서, 다음은 본 발명의 적합하거나 바람직한 측면이다 (이들은 독립적으로, 또는 임의의 조합으로 적용됨).

[0045] R^2는 바람직하게는 히드록시이다. 그러나, R^2가 C_1-C_4-알킬인 경우, R^2는 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다.

[0046] R^b는 바람직하게는 히드록시이다. 그러나, R^b가 C_1-C_4-알킬인 경우, R^b는 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다.

[0047] R^4는 바람직하게는 메틸이다.

[0048] R^5는 바람직하게는 -CO-NH-R^6 (식 중, R^6은 바람직하게는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로시클릭기임)으로 치환된 C_1-알킬이다. 그러나, R^5가 C_2-C_{10}-알킬인 경우, R^5는 바람직하게는 C_2-C_5-알킬, 특히 에틸, 프로필 또는 부틸이다. R^5가 C_2-C_{10}-알케닐인 경우, R^5는 바람직하게는 C_2-C_4-알케닐이다. 또한, R^5가 C_2-C_{10}-알키닐인 경우, R^5는 바람직하게는 C_2-C_8-알키닐, 특히 C_2-C_4-알키닐이다.

[0049] R^6은 바람직하게는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로시클릭기이다. 그러나, R^6이 C_1-C_{10}-알킬인 경우, R^6은 바람직하게는 C_1-C_5-알킬, 특히 메틸 또는 에틸이고, 또한 R^6이 C_1-C_{10}-알콕시로 임의로 치환된 C_1-C_{10}-알킬인 경우, R^6은 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 위치에서 C_1-C_4-알콕시, 특히 메톡시 또는 에톡시로 치환된 C_1-C_5-알킬이다.

[0050] R^1 또는 R^3이 C_3-C_{15}-카르보시클릭기인 경우, R^1 또는 R^3은 바람직하게는 C_3-C_{10}-카르보시클릭기, 예를 들어 C_3-C_8-시클로알킬, 페닐, 인다닐 또는 나프틸, 특히 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 페닐이다.

[0051] R^1 및 R^3은 바람직하게는 비치환 C_3-C_{15}-카르보시클릭기이다. 그러나, R^1 또는 R^3이 치환된 C_3-C_{15}-카르보시클릭기인 경우, 이것은 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 위치에서 할로 (특히, 플루오로), 시아노, 히드록시, 아미노, 니트로, 카르복시, C_1-C_{10}-알킬, C_1-C_{10}-할로알킬, C_1-C_{10}-알콕시, C_1-C_{10}-알킬카르보닐, C_1-C_{10}-알킬-술포닐, $-SO_2NH_2$, -COO-C_6-C_{10}-아릴, -COO-C_7-C_{15}-아르알킬, C_3-C_{15}-카르보시클릭기, 및 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 12원 헤테로시클릭기 중 하나 이상으로 치환된다.

[0052] R^6 또는 R^8이 C_3-C_{15}-카르보시클릭기인 경우, 이것은 바람직하게는 C_3-C_{10}-카르보시클릭기, 예를 들어 C_3-C_8-시클로알킬, 페닐, 인다닐 또는 나프틸, 특히 페닐이다.

[0053] R^6 및 R^8은 바람직하게는 비치환 C_3-C_{15}-카르보시클릭기이다. 그러나, R^6 또는 R^8이 치환된 C_3-C_{15}-카르보시클릭기인 경우, 이것은 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 위치에서 할로 (특히, 플루오로), 시아노, 히드록시, 아미노, 니트로, 카르복시, C_1-C_{10}-알킬, C_1-C_{10}-할로알킬, C_1-C_{10}-알콕시, C_1-C_{10}-알킬카르보닐, C_1-C_{10}-알킬-술포닐, $-SO_2NH_2$, -COO-C_6-C_{10}-아릴, -COO-C_7-C_{15}-아르알킬, C_3-C_{15}-카르보시클릭기, 및 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 12원 헤테로시클릭기 중 하나 이상으로 치환된다.

[0054] R^1, R^3, R^6 또는 R^8이 치환된 C_3-C_{15}-카르보시클릭기인 경우, 이것은 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 위치에서 비

치환 페닐로 치환된다.

[0055] R^1, R^3, R^6 또는 R^8이 할로로 치환된 C_3-C_{15}-카르보시클릭기인 경우, 이것은 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 위치에서 불소, 염소 또는 브롬으로 치환된다.

[0056] R^1, R^3, R^6 또는 R^8이 C_1-C_{10}-할로알킬로 치환된 C_3-C_{15}-카르보시클릭기인 경우, 이것은 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 위치에서 C_1-C_4-할로알킬로 치환된다.

[0057] R^1, R^3, R^6 또는 R^8이 C_1-C_{10}-알킬카르보닐로 치환된 C_3-C_{15}-카르보시클릭기인 경우, 이것은 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 위치에서 C_1-C_4-알킬카르보닐로 치환된다.

[0058] R^1, R^3, R^6 또는 R^8이 C_1-C_{10}-알킬-술포닐로 치환된 C_3-C_{15}-카르보시클릭기인 경우, 이것은 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 위치에서 C_1-C_4-알킬술포닐로 치환된다.

[0059] R^1, R^3, R^6 또는 R^8이 -COO-C_6-C_{10}-아릴로 치환된 C_3-C_{15}-카르보시클릭기인 경우, 이것은 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 위치에서 -COO-C_6-C_8-아릴, 특히 -COO-페닐로 치환된다.

[0060] R^1, R^3, R^6 또는 R^8이 -COO-C_7-C_{15}-아르알킬로 치환된 C_3-C_{15}-카르보시클릭기인 경우, 이것은 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 위치에서 -COO-C_7-C_{10}-아르알킬, 특히 -COO-C_1-C_4-알킬-페닐로 치환된다.

[0061] R^1 또는 R^3이 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 내지 12원 헤테로시클릭기인 경우, R^1 또는 R^3은 바람직하게는 5 내지 9원 헤테로시클릭기이며, 이것은 모노헤테로시클릭기 (예를 들어, 푸릴, 피롤릴, 피롤리디닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피페리디닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 트리아지닐, 옥사지닐 또는 티아졸릴), 또는 비헤테로시클릭기 (예를 들어, 벤즈아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴 및 벤조티아졸릴)일 수 있다. R^1 또는 R^3이 5 내지 9원 헤테로시클릭기인 경우, 이것은 바람직하게는 푸릴, 피롤릴, 트리아졸릴, 티에닐, 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피페리디닐, 피리디닐, 피라지닐, 벤즈아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴 또는 벤조티아졸릴, 특히 티에닐이다. 상기 5 내지 12원 헤테로시클릭기는 예를 들어, 할로, 시아노, 옥소, 히드록시, 카르복시, 니트로, C_1-C_{10}-알킬, C_1-C_{10}-알킬카르보닐, 또는 아미노카르보닐로 임의로 치환된 C_1-C_{10}-알콕시로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 그러나, R^1 또는 R^3이 5 내지 12원 헤테로시클릭기인 경우, 이것은 특히, 비치환 티에닐이다.

[0062] R^6 또는 R^9가 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 내지 12원 헤테로시클릭기인 경우, 이것은 바람직하게는 5 내지 9원 헤테로시클릭기이며, 모노헤테로시클릭기 (예를 들어, 푸릴, 피롤릴, 피롤리디닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피페리디닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 트리아지닐, 옥사지닐 또는 티아졸릴) 또는 비헤테로시클릭기 (예를 들어, 벤즈아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴 및 벤조티아졸릴)일 수 있다. R^6 또는 R^9가 5 내지 9원 헤테로시클릭기인 경우, 이것은 바람직하게는 푸릴, 피롤릴, 트리아졸릴, 티에닐, 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피페리디닐, 피리디닐, 피라지닐, 벤즈아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴 또는 벤조티아졸릴, 특히 티에닐이다. 5 내지 12원 헤테로시클릭기는 예를 들어, 할로, 시아노, 옥소, 히드록시, 카르복시, 니트로, C_1-C_{10}-알킬, C_1-C_{10}-알킬카르보닐, 또는 아미노카르보닐로 임의로 치환된 C_1-C_{10}-알콕시로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 그러나, R^6 또는 R^9가 5 내지 12원 헤테로시클릭기인 경우, 이것은 가장 바람직하게는 이속사졸릴, 피라지닐, 트리아지닐, 피리미디닐, 피리디닐, 피리다지닐, 특히 이속사졸-3-일, 피라진-2-일, [1,3,5]트리아진-2-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일 또는 피리

다진-3-일이다.

[0063] R^7이 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 내지 12원 헤테로시클릭기인 경우, 이것은 바람직하게는 5 내지 9원 헤테로시클릭기이며, 모노헤테로시클릭기 (예를 들어, 푸릴, 피롤릴, 피롤리디닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피페리디닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 트리아지닐, 옥사지닐 또는 티아졸릴) 또는 비헤테로시클릭기 (예를 들어, 벤즈아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴 및 벤조티아졸릴)일 수 있다. R^7이 5 내지 9원 헤테로시클릭기인 경우, 이것은 바람직하게는 푸릴, 피롤릴, 트리아졸릴, 티에닐, 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피페리디닐, 피리디닐, 피라지닐, 벤즈아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴 또는 벤조티아졸릴, 특히 티에닐이다. 상기 5 내지 12원 헤테로시클릭기는 예를 들어, 할로, 시아노, 옥소, 히드록시, 카르복시, 니트로, C_1-C_{10}-알킬, C_1-C_{10}-알킬카르보닐, 또는 아미노카르보닐로 임의로 치환된 C_1-C_{10}-알콕시로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0064] 본 명세서 및 하기 청구의 범위 전반에 걸쳐, 문맥이 달리 요구되지 않는다면, "포함하다"라는 단어 또는 그의 변형체 (예컨대, "포함한다" 또는 "포함하는")는 명시된 정수 또는 구간, 또는 정수 또는 구간들의 군을 포함하지만 여타 임의의 정수 또는 구간, 또는 정수 또는 구간들의 군을 배제하는 것은 아님을 이해할 것이다.

[0065] 바람직한 화합물로는

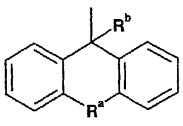
[0066] L 및 M이 (결합 및 $-CH_2-CH_2-$)이고, J가 C_1-C_2-알킬렌이거나, 또는

[0067] L 및 M이 각각 ($-CH_2-$ 및 $-CH_2-CH_2-$) 또는 ($-CH_2-CH_2-$ 및 $-CH_2-$)이고, J가 결합이고;

[0068] R^1이 C_3-C_{15}-카르보시클릭기, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

[0069] R^2가 히드록시이고;

[0070] R^3이 C_3-C_{15}-카르보시클릭기, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 12원 헤테로시클릭기이되, R^1 및 R^3이 동일하지 않거나; 또는

[0071] $-CR^1R^2R^3$이 함께 화학식  (식 중, R^a는 결합이고, R^b는 히드록시임)의 기를 형성하고;

[0072] R^4가 메틸이고;

[0073] R^5가 $-CO-NH-R^6$으로 치환된 C_1-알킬이거나, 또는

[0074] R^5가 $-O-R^6$ 또는 $-R^8$로 치환된 C_2-C_{10}-알킬이고;

[0075] R^6이 C_3-C_{15}-카르보시클릭기, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

[0076] R^8이 C_3-C_{15}-카르보시클릭기이거나; 또는

[0077] L 및 M이 각각 결합 및 $-CH_2-CH_2-$이고, J가 C_1-C_2-알킬렌이거나, 또는

[0078] L 및 M이 각각 ($-CH_2-$ 및 $-CH_2-CH_2-$) 또는 ($-CH_2-CH_2-$ 및 $-CH_2-$)이고, J가 결합이고;

[0079] R^1 및 R^3이 모두 C_3-C_{15}-카르보시클릭기이고;

[0080] R^2가 히드록시이고;

[0081] R^4가 메틸이고;

[0082] R^5가 -CO-NH-R^9로 치환된 C_1-알킬이고;

[0083] R^9가 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 12원 헤테로시클릭기인, 염 또는 양쪽이온성 형태의 화학식 I의 화합물이 포함된다.

[0084] 특히 바람직한 화합물로는

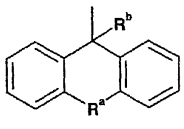
[0085] L 및 M이 (결합 및 $-CH_2-CH_2-$)이고, J가 C_1-C_2-알킬렌이거나, 또는

[0086] L 및 M이 각각 ($-CH_2-$ 및 $-CH_2-CH_2-$) 또는 ($-CH_2-CH_2-$ 및 $-CH_2-$)이고, J가 결합이고;

[0087] R^1이 C_3-C_{10}-카르보시클릭기, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 9원 헤테로시클릭기이고;

[0088] R^2가 히드록시이고;

[0089] R^3이 C_3-C_{10}-카르보시클릭기, 바람직하게는 페닐 또는 C_3-C_6-시클로알킬, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 9원 헤테로시클릭기이되, R^1과 R^3이 동일하지 않거나; 또는

[0090] $-CR^1R^2R^3$이 함께 화학식  (식 중, R^a는 결합이고, R^b는 히드록시임)의 기를 형성하고;

[0091] R^4가 메틸이고;

[0092] R^5가 -CO-NH-R^6으로 치환된 C_1-알킬이거나, 또는

[0093] R^5가 -O-R^6 또는 -R^8로 치환된 C_2-C_4-알킬이고;

[0094] R^6이 C_3-C_{10}-카르보시클릭기, 바람직하게는 페닐, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 9원 헤테로시클릭기이고;

[0095] R^8이 C_3-C_{10}-카르보시클릭기, 바람직하게는 페닐이거나; 또는

[0096] L 및 M이 각각 결합 및 $-CH_2-CH_2-$이고, J가 C_1-C_2-알킬렌이거나, 또는

[0097] L 및 M이 각각 ($-CH_2-$ 및 $-CH_2-CH_2-$) 또는 ($-CH_2-CH_2-$ 및 $-CH_2-$)이고, J가 결합이고;

[0098] R^1 및 R^3이 모두 C_3-C_{10}-카르보시클릭기, 바람직하게는 페닐이고;

[0099] R^2가 히드록시이고;

[0100] R^4가 메틸이고;

[0101] R^5가 -CO-NH-R^9로 치환된 C_1-알킬이고;

[0102] R^9가 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 9원 헤테로시클릭기, 바람직하게는 이속사졸릴, 피라지닐 또는 트리아지닐인, 염 또는 양쪽이온성 형태의 화학식 I의 화합물이 포함된다.

[0103] 화학식 I의 화합물은 4급 암모늄 염이다. 적합한 반대이온은 예를 들어, 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 술페이트, 포스페이트, 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 말레에이트, 말레에이트, 숙시네이트, 벤조에이트, p-클로로벤조에이트, 디페닐-아세테이트 또는 트리페닐아세테이트, o-히드록시벤조에이트, p-히드록시벤조에이트, 1-히드록시나프탈렌-2-카르복실레이트, 3-히드록시나프탈렌-2-카르복실레이트, 메탄술포네이트 및 벤젠술포네이트를 비롯한 제약상 허용되는 반대이온이다.

[0104] 염기 중심을 함유하는 화학식 I의 화합물은 산부가염, 특히 제약상 허용되는 산부가염을 형성할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 산부가염으로는 무기산, 예를 들어 할로겐화수소산, 예를 들어 플루오르화수소산, 염산, 브롬화수소산 또는 요오드화수소산, 질산, 황산, 인산; 및 유기산, 예를 들어 지방족 모노카르복실산 (예를 들어, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산 및 부티르산), 지방족 히드록시산 (예를 들어, 락트산, 시트르산, 타르타르산 또는 말산), 디카르복실산 (예를 들어, 말레산 또는 숙신산), 방향족 카르복실산 (예를 들어, 벤조산, p-클로로벤조산, 디페닐아세트산 또는 트리페닐아세트산), 방향족 히드록시산 (예를 들어, o-히드록시벤조산, p-히드록시벤조산, 1-히드록시나프탈렌-2-카르복실산 또는 3-히드록시나프탈렌-2-카르복실산), 및 술폰산 (예를 들어, 메탄술폰산 또는 벤젠술폰산)의 염이 포함된다. 이러한 염은 공지된 염-형성 절차에 의해 화학식 I의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0105] 또한, 산성의 기, 예를 들어 카르복실기를 함유하는 화학식 I의 화합물은 염기, 특히 제약상 허용되는 염기, 예를 들어 당업계에 잘 알려져 있는 염기들과의 염을 형성할 수 있고, 적합한 염으로는 금속 염, 특히 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염 (예를 들어, 나트륨 염, 칼륨 염, 마그네슘 염 또는 칼슘 염), 또는 암모니아 또는 제약상 허용되는 유기 아민 또는 헤테로시클릭 염기 (예를 들어, 에탄올아민, 벤질아민 또는 피리딘)과의 염이 포함된다. 이러한 염은 공지된 염-형성 절차에 의해 화학식 I의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0106] 본 발명의 화합물은 1개 이상의 키랄 중심을 포함하고, 따라서 상기 화합물은 개별적인 광학 활성의 이성질체 형태 또는 이들의 혼합물 (예를 들어, 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물)로서 존재한다. 본 발명은 개별적인 광학 활성의 R 및 S 이성질체, 및 이들의 혼합물 (예를 들어, 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물)을 포함한다. 본 발명의 특히 바람직한 화합물은 단일 이성질체, 즉 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체이다. 놀랍게도, 이들 단일 이성질체를 이용하는 경우, 소정의 혼합물 중 가장 효능있는 성분이 선별될 수 있고, 놀랍게도 상기 단일 이성질체가 M3 수용체에서의 개선된 체류 시간을 제공하여 긴 작용 지속 시간을 갖는 전달제를 제공할 수 있으며, 이로 인해 하루에 한 번 투여하기에 특히 적합하다.

[0107] 본 발명의 특히 바람직한 특정 화합물은 하기 실시예에 기재된 것들이다.

[0108] 또한, 염 또는 양쪽이온성 형태의 화학식 I의 바람직한 특정 화합물의 예로는

[0109] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피라진-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0110] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-4-일-프로필)-피페리디늄;

[0111] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0112] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-5-일-프로필)-피페리디늄;

[0113] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리딘-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0114] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리딘-4-일-프로필)-피페리디늄;

[0115] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리딘-3-일-프로필)-피페리디늄;

[0116] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-(3-이속사졸-3-일-프로필)-1-메틸-피페리디늄;

[0117] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피라진-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0118] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-4-일-에틸)-피페리디늄;

[0119] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0120] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-5-일-에틸)-피페리디늄;

[0121] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리딘-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0122] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리딘-4-일-에틸)-피페리디늄;

[0123] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리딘-3-일-에틸)-피페리디늄;

[0124] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-(2-이속사졸-3-일-에틸)-1-메틸-피페리디늄;

[0125] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-[(5-메틸-이속사졸-3-일카르바모일)-메틸]-피페리디늄;

[0126] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(피라진-2-일카르바모일메틸)-피페리디늄;

[0127] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(피리다진-3-일카르바모일메틸)-피페리디늄;

[0128] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-([1,3,5]트리아진-2-일카르바모일메틸)-피페리디늄;

[0129] (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(피리미딘-4-일카르바모일메틸)-피페리디늄;

[0130] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-페닐-프로필)-피페리디늄

[0131] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피라진-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0132] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-4-일-프로필)-피페리디늄;

[0133] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0134] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-5-일-프로필)-피페리디늄;

[0135] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리딘-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0136] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리딘-4-일-프로필)-피페리디늄;

[0137] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리딘-3-일-프로필)-피페리디늄;

[0138] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-(3-이속사졸-3-일-프로필)-1-메틸-피페리디늄;

[0139] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-페네틸-피페리디늄;

[0140] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피라진-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0141] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-4-일-에틸)-피페리디늄;

[0142] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0143] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-5-일-에틸)-피페리디늄;

[0144] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리딘-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0145] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리딘-4-일-에틸)-피페리디늄;

[0146] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리딘-3-일-에틸)-피페리디늄;

[0147] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-(2-이속사졸-3-일-에틸)-1-메틸-피페리디늄;

[0148] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-[(5-메틸-이속사졸-3-일카르바모일)-메틸]-피페리디늄;

[0149] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(피라진-2-일카르바모일메틸)-피페리디늄;

[0150] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(피리다진-3-일카르바모일-메틸)-피페리디늄;

[0151] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-([1,3,5]트리아진-2-일카르바모일-메틸)-피페리디늄;

[0152] (R)-3-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(피리미딘-4-일카르바모일-메틸)-피페리디늄;

[0153] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-페닐-프로필)-피페리디늄;

[0154] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피라진-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0155] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-4-일-프로필)-피페리디늄;

[0156] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0157] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-5-일-프로필)-피페리디늄;

[0158] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리딘-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0159] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리딘-4-일-프로필)-피페리디늄;

[0160] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리딘-3-일-프로필)-피페리디늄;

[0161] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-(3-이속사졸-3-일-프로필)-1-메틸-피페리디늄;

[0162] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-페네틸-피페리디늄;

[0163] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피라진-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0164] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-4-일-에틸)-피페리디늄;

[0165] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0166] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-5-일-에틸)-피페리디늄;

[0167] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리딘-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0168] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리딘-4-일-에틸)-피페리디늄;

[0169] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리딘-3-일-에틸)-피페리디늄;

[0170] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-(2-이속사졸-3-일-에틸)-1-메틸-피페리디늄;

[0171] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-[(5-메틸-이속사졸-3-일카르바모일)-메틸]-피페리디늄;

[0172] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(피라진-2-일카르바모일메틸)-피페리디늄;

[0173] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(피리다진-3-일카르바모일-메틸)-피페리디늄;

[0174] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-([1,3,5]트리아진-2-일카르바모일-메틸)-피페리디늄;

[0175] (R)-3-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(피리미딘-4-일카르바모일-메틸)-피페리디늄;

[0176] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(3-페닐-프로필)-피페리디늄;

[0177] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(3-피라진-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0178] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-4-일-프로필)-피페리디늄;

[0179] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0180] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-5-일-프로필)-피페리디늄;

[0181] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(3-피리딘-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0182] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(3-피리딘-4-일-프로필)-피페리디늄;

[0183] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(3-피리딘-3-일-프로필)-피페리디늄;

[0184] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-(3-이속사졸-3-일-프로필)-1-메틸-피페리디늄;

[0185] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-페네틸-피페리디늄;

[0186] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(2-피라진-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0187] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-4-일-에틸)-피페리디늄;

[0188] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0189] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-5-일-에틸)-피페리디늄;

[0190] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(2-피리딘-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0191] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(2-피리딘-4-일-에틸)-피페리디늄;

[0192] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(2-피리딘-3-일-에틸)-피페리디늄;

[0193] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-(2-이속사졸-3-일-에틸)-1-메틸-피페리디늄;

[0194] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-[(5-메틸-이속사졸-3-일-카르바모일)-메틸]-피페리디늄;

[0195] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(피라진-2-일카르바모일메틸)-피페리디늄;

[0196] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(피리다진-3-일카르바모일메틸)-피페리디늄;

[0197] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-([1,3,5]트리아진-2-일카르바모일-메틸)-피페리디늄;

[0198] (R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(피리미딘-4-일카르바모일메틸)-피페리디늄;

[0199] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피라진-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0200] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-4-일-프로필)-피페리디늄;

[0201] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0202] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-5-일-프로필)-피페리디늄;

[0203] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리딘-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0204] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리딘-4-일-프로필)-피페리디늄;

[0205] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리딘-3-일-프로필)-피페리디늄;

[0206] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-(3-이속사졸-3-일-프로필)-1-메틸-피페리디늄;

[0207] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피라진-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0208] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-4-일-에틸)-피페리디늄;

[0209] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0210] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-5-일-에틸)-피페리디늄;

[0211] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리딘-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0212] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리딘-4-일-에틸)-피페리디늄;

[0213] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리딘-3-일-에틸)-피페리디늄;

[0214] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-(2-이속사졸-3-일-에틸)-1-메틸-피페리디늄;

[0215] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-[(5-메틸-이속사졸-3-일카르바모일)-메틸]-피페리디늄;

[0216] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(피리다진-3-일카르바모일메틸)-피페리디늄;

[0217] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-([1,3,5]트리아진-2-일카르바모일메틸)-피페리디늄;

[0218] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(피리미딘-4-일카르바모일메틸)-피페리디늄;

[0219] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-페닐-프로필)-피페리디늄;

[0220] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피라진-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0221] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-4-일-프로필)-피페리디늄;

[0222] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0223] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-5-일-프로필)-피페리디늄;

[0224] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리딘-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0225] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리딘-4-일-프로필)-피페리디늄;

[0226] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리딘-3-일-프로필)-피페리디늄;

[0227] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-(3-이속사졸-3-일-프로필)-1-메틸-피페리디늄;

[0228] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-페네틸-피페리디늄;

[0229] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피라진-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0230] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-4-일-에틸)-피페리디늄;

[0231] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0232] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-5-일-에틸)-피페리디늄;

[0233] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리딘-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0234] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리딘-4-일-에틸)-피페리디늄;

[0235] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리딘-3-일-에틸)-피페리디늄;

[0236] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-(2-이속사졸-3-일-에틸)-1-메틸-피페리디늄;

[0237] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-[(5-메틸-이속사졸-3-일카르바모일)-메틸]-피페리디늄;

[0238] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(피리다진-3-일카르바모일메틸)-피페리디늄;

[0239] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-([1,3,5]트리아진-2-일카르바모일-메틸)-피페리디늄;

[0240] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(피리미딘-4-일카르바모일메틸)-피페리디늄;

[0241] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-페닐-프로필)-피페리디늄;

[0242] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피라진-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0243] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-4-일-프로필)-피페리디늄;

[0244] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0245] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-5-일-프로필)-피페리디늄;

[0246] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리딘-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0247] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리딘-4-일-프로필)-피페리디늄;

[0248] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-피리딘-3-일-프로필)-피페리디늄;

[0249] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-(3-이속사졸-3-일-프로필)-1-메틸-피페리디늄;

[0250] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-페네틸-피페리디늄;

[0251] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피라진-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0252] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-4-일-에틸)-피페리디늄;

[0253] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0254] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-5-일-에틸)-피페리디늄;

[0255] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리딘-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0256] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리딘-4-일-에틸)-피페리디늄;

[0257] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-피리딘-3-일-에틸)-피페리디늄;

[0258] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-(2-이속사졸-3-일-에틸)-1-메틸-피페리디늄;

[0259] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-[(5-메틸-이속사졸-3-일카르바모일)-메틸]-피페리디늄;

[0260] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(피리다진-3-일카르바모일메틸)-피페리디늄;

[0261] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-([1,3,5]트리아진-2-일카르바모일-메틸)-피페리디늄;

[0262] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(피리미딘-4-일카르바모일메틸)-피페리디늄;

[0263] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(3-페닐-프로필)-피페리디늄;

[0264] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(3-피라진-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0265] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-4-일-프로필)-피페리디늄;

[0266] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0267] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(3-피리미딘-5-일-프로필)-피페리디늄;

[0268] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(3-피리딘-2-일-프로필)-피페리디늄;

[0269] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(3-피리딘-4-일-프로필)-피페리디늄;

[0270] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(3-피리딘-3-일-프로필)-피페리디늄;

[0271] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-(3-이속사졸-3-일-프로필)-1-메틸-피페리디늄;

[0272] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-페네틸-피페리디늄;

[0273] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(2-피라진-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0274] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-4-일-에틸)-피페리디늄;

[0275] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0276] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(2-피리미딘-5-일-에틸)-피페리디늄;

[0277] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(2-피리딘-2-일-에틸)-피페리디늄;

[0278] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(2-피리딘-4-일-에틸)-피페리디늄;

[0279] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(2-피리딘-3-일-에틸)-피페리디늄;

[0280] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-(2-이속사졸-3-일-에틸)-1-메틸-피페리디늄;

[0281] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-[(5-메틸-이속사졸-3-일카르바모일)-메틸]-피페리디늄;

[0282] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(피라진-2-일카르바모일메틸)-피페리디늄;

[0283] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(피리다진-3-일카르바모일메틸)-피페리디늄;

[0284] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-([1,3,5]트리아진-2-일카르바모일메틸)-피페리디늄;

[0285] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-메틸-1-(피리미딘-4-일카르바모일메틸)-피페리디늄;

[0286] 4-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄;

[0287] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-페닐-프로필)-피롤리디늄;

[0288] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피라진-2-일-프로필)-피롤리디늄;

[0289] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피리미딘-4-일-프로필)-피롤리디늄;

[0290] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피리미딘-2-일-프로필)-피롤리디늄;

[0291] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피리미딘-5-일-프로필)-피롤리디늄;

[0292] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피리딘-2-일-프로필)-피롤리디늄;

[0293] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피리딘-4-일-프로필)-피롤리디늄;

[0294] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피리딘-3-일-프로필)-피롤리디늄;

[0295] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-(3-이속사졸-3-일-프로필)-1-메틸-피롤리디늄;

[0296] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-페네틸-피롤리디늄;

[0297] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피라진-2-일-에틸)-피롤리디늄;

[0298] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피리미딘-4-일-에틸)-피롤리디늄;

[0299] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피리미딘-2-일-에틸)-피롤리디늄;

[0300] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피리미딘-5-일-에틸)-피롤리디늄;

[0301] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피리딘-2-일-에틸)-피롤리디늄;

[0302] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피리딘-4-일-에틸)-피롤리디늄;

[0303] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피리딘-3-일-에틸)-피롤리디늄;

[0304] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-(2-이속사졸-3-일-에틸)-1-메틸-피롤리디늄;

[0305] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-[(5-메틸-이속사졸-3-일카르바모일)-메틸]-피롤리디늄;

[0306] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(피라진-2-일카르바모일-메틸)-피롤리디늄;

[0307] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(피리다진-3-일카르바모일-메틸)-피롤리디늄;

[0308] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-([1,3,5]트리아진-2-일카르바모일메틸)-피롤리디늄;

[0309] (R)-2-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(피리미딘-4-일카르바모일메틸)-피롤리디늄;

[0310] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-페닐-프로필)-피롤리디늄;

[0311] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피라진-2-일-프로필)-피롤리디늄;

[0312] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피리미딘-4-일-프로필)-피롤리디늄;

[0313] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피리미딘-2-일-프로필)-피롤리디늄;

[0314] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피리미딘-5-일-프로필)-피롤리디늄;

[0315] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피리딘-2-일-프로필)-피롤리디늄;

[0316] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피리딘-4-일-프로필)-피롤리디늄;

[0317] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피리딘-3-일-프로필)-피롤리디늄;

[0318] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-(3-이속사졸-3-일-프로필)-1-메틸-피롤리디늄;

[0319] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-페네틸-피롤리디늄;

[0320] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피라진-2-일-에틸)-피롤리디늄;

[0321] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피리미딘-4-일-에틸)-피롤리디늄;

[0322] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피리미딘-2-일-에틸)-피롤리디늄;

[0323] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피리미딘-5-일-에틸)-피롤리디늄;

[0324] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피리딘-2-일-에틸)-피롤리디늄;

[0325] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피리딘-4-일-에틸)-피롤리디늄;

[0326] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피리딘-3-일-에틸)-피롤리디늄;

[0327] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-(2-이속사졸-3-일-에틸)-1-메틸-피롤리디늄;

[0328] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-[(5-메틸-이속사졸-3-일-카르바모일)-메틸]-피롤리디늄;

[0329] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(피라진-2-일카르바모일-메틸)-피롤리디늄;

[0330] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(피리다진-3-일-카르바모일메틸)-피롤리디늄;

[0331] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-([1,3,5]트리아진-2-일-카르바모일메틸)-피롤리디늄;

[0332] (R)-2-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(피리미딘-4-일-카르바모일메틸)-피롤리디늄;

[0333] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피라진-2-일-프로필)-피롤리디늄;

[0334] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피리미딘-4-일-프로필)-피롤리디늄;

[0335] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피리미딘-2-일-프로필)-피롤리디늄;

[0336] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피리미딘-5-일-프로필)-피롤리디늄;

[0337] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피리딘-2-일-프로필)-피롤리디늄;

[0338] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피리딘-4-일-프로필)-피롤리디늄;

[0339] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(3-피리딘-3-일-프로필)-피롤리디늄;

[0340] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-(3-이속사졸-3-일-프로필)-1-메틸-피롤리디늄;

[0341] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피라진-2-일-에틸)-피롤리디늄;

[0342] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피리미딘-4-일-에틸)-피롤리디늄;

[0343] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피리미딘-2-일-에틸)-피롤리디늄;

[0344] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피리미딘-5-일-에틸)-피롤리디늄;

[0345] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피리딘-2-일-에틸)-피롤리디늄;

[0346] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피리딘-4-일-에틸)-피롤리디늄;

[0347] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(2-피리딘-3-일-에틸)-피롤리디늄;

[0348] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-(2-이속사졸-3-일-에틸)-1-메틸-피롤리디늄;

[0349] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-[(5-메틸-이속사졸-3-일카르바모일)-메틸]-피롤리디늄;

[0350] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(피라진-2-일카르바모일메틸)-피롤리디늄;

[0351] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(피리다진-3-일카르바모일메틸)-피롤리디늄;

[0352] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-([1,3,5]트리아진-2-일카르바모일-메틸)-피롤리디늄;

[0353] (R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-메틸-1-(피리미딘-4-일카르바모일메틸)-피롤리디늄;

[0354] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-(3-페닐-프로필)-피롤리디늄;

[0355] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-(3-피라진-2-일-프로필)-피롤리디늄;

[0356] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-(3-피리미딘-4-일-프로필)-피롤리디늄;

[0357] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-(3-피리미딘-2-일-프로필)-피롤리디늄;

[0358] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-(3-피리미딘-5-일-프로필)-피롤리디늄;

[0359] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-(3-피리딘-2-일-프로필)-피롤리디늄;

[0360] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-(3-피리딘-4-일-프로필)-피롤리디늄;

[0361] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-(3-피리딘-3-일-프로필)-피롤리디늄;

[0362] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-(3-이속사졸-3-일-프로필)-1-메틸-피롤리디늄;

[0363] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-페네틸-피롤리디늄

[0364] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-(2-피라진-2-일-에틸)-피롤리디늄;

[0365] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-(2-피리미딘-4-일-에틸)-피롤리디늄;

[0366] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-(2-피리미딘-2-일-에틸)-피롤리디늄;

[0367] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-(2-피리미딘-5-일-에틸)-피롤리디늄;

[0368] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-(2-피리딘-2-일-에틸)-피롤리디늄;

[0369] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-(2-피리딘-4-일-에틸)-피롤리디늄;

[0370] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-(2-피리딘-3-일-에틸)-피롤리디늄;

[0371] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-(2-이속사졸-3-일-에틸)-1-메틸-피롤리디늄;

[0372] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-[(5-메틸-이속사졸-3-일카르바모일)-메틸]-피롤리디늄;

[0373] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-(피라진-2-일카르바모일메틸)-피롤리디늄;

[0374] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-(피리다진-3-일카르바모일-메틸)-피롤리디늄;

[0375] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-([1,3,5]트리아진-2-일카르바모일메틸)-피롤리디늄;

[0376] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-메틸-1-(피리미딘-4-일카르바모일메틸)-피롤리디늄; 및

[0377] (R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄

[0378] 이 포함된다.

[0379] 또한, 본 발명은

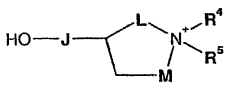
[0380] (i) (A) 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 나트륨 염을 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 에스테르-형성 유도체와 반응시키는 단계, 또는

[0381] (B) 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 보호된 형태를 하기 화학식 V의 화합물와 반응시키는 단계, 및

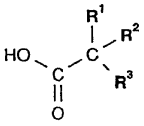
[0382] (ii) 염 또는 양쪽이온성 형태의 생성물을 회수하는 단계

[0383] 를 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

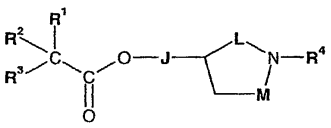
화학식 II

[0384] 

화학식 III

[0385] 

화학식 IV

[0386] 

화학식 V

[0387] 

[0388] 식 중, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, J, L 및 M은 상기 정의된 바와 같고, X는 클로로, 브로모 또는 요오도이다.

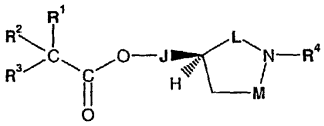
[0389] 공정 변수 (A)는 히드록시 화합물 또는 그의 나트륨 염을 카르복실산 또는 그의 에스테르-형성 유도체 (예를 들어, 산 할라이드)와 반응시키기 위한 공지된 절차에 따라, 또는 하기 실시예에 기재된 것과 유사한 방식으로 수행될 수 있다. 히드록실-치환 퀴누클리딘 유도체와 카르복실산의 반응은, 바람직하게는 불활성 분위기 하에, 예를 들어 아르곤 하에서, 커플링제, 예를 들어 1,1'-카르보닐디이미다졸 (CDI)의 존재 하에 유기 용매, 예를 들어 디메틸포름아미드 (DMF) 중에서 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 ℃ 내지 60 ℃, 바람직하게는 30 ℃ 내지 50 ℃, 특히 약 40 ℃이다.

[0390] 공정 변수 (B)는 포화 헤테로시클릭 아민을 할로겐화물과 반응시키기 위한 공지된 절차에 따라, 또는 하기 실시예에 기재된 것과 유사한 방식으로 수행될 수 있다. 상기 반응은 유기 용매, 예를 들어 디메틸술폭시드, 디메틸-포름아미드, 에테르, 아세토니트릴 또는 아세톤 중에서 편리하게 수행된다. 상기 반응은 20 ℃ 내지 120 ℃, 편리하게는 실온 내지 80 ℃의 온도에서 수행된다.

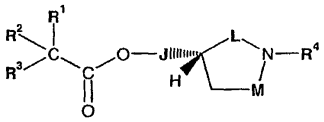
[0391] 화학식 II 또는 III의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 공지된 절차에 따라, 또는 하기 실시예에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[0392] 화학식 IV의 화합물은 개별적인 광학 활성의 이성질체 형태 또는 이들의 혼합물 (예를 들어, 라세미 또는 부분 입체이성질체 혼합물)로서 존재할 수 있다. 바람직한 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 보호된 형태이다.

화학식 IVa

[0393] 

화학식 IVb

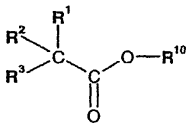
[0394] 

[0395] 식 중, R^1, R^2, R^3, R^4, J, L 및 M은 상기 정의된 바와 같다.

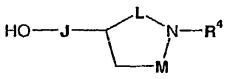
[0396] 화학식 IV의 화합물이 단일 거울상이성질체이거나 비-키랄성 (achiral)인 경우, 3급 아민을 알킬화시킴으로써 화학식 I의 화합물이 얻어질 때 두 부분입체이성질체의 혼합물이 생성된다. 이들 이성질체는 통상적인 기술, 예를 들어 분별 결정화 또는 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다.

[0397] 화학식 IV의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 하기 화학식 VI의 화합물 또는 그의 보호된 형태를 하기 화학식 VII의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

화학식 VI

[0398] 

화학식 VII

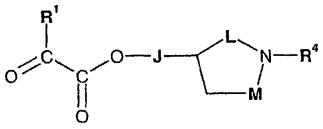
[0399] 

[0400] 식 중, R^1, R^2, R^3, R^4, J, L 및 M은 상기 정의된 바와 같고, R^{10}은 C_1-C_4-알킬이다. 상기 반응은 카르복실산 에

스테르를 알콜과 반응시키기 위한 공지된 절차에 따라, 또는 하기 실시예에 기재된 것과 유사한 방식으로 수행될 수 있다. 상기 반응은 아르곤과 같은 불활성 분위기 하에서, 바람직하게는 알칼리 금속, 예를 들어 나트륨의 존재 하에 유기 용매, 예를 들어 시클로헥산 또는 톨루엔 중에서 편리하게 수행된다. 상기 반응은 40 ℃ 내지 120 ℃의 온도에서, 바람직하게는 환류 조건 하에 수행될 수 있다.

[0401] R^2가 히드록실인 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 VIII의 화합물 또는 그의 보호된 형태를 하기 화학식 IX의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

화학식 VIII

[0402] 

화학식 IX

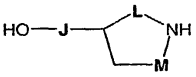
[0403] $XMg—R^3$

[0404] 식 중, R^1, R^3, R^4, J, L 및 M은 상기 정의된 바와 같고, X는 클로로, 브로모 또는 요오도이다.

[0405] 화학식 V 또는 VI의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 공지된 절차 또는 하기 실시예에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[0406] 화학식 VII의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 상응하는 2급 아민을 알킬화시킴으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, R^4가 메틸인 화학식 VII의 화합물은 하기 화학식 X의 화합물을 포름산의 존재 하에 포름알데히드와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

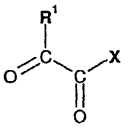
화학식 X

[0407] 

[0408] 식 중, J, L 및 M은 상기 정의된 바와 같다. 상기 반응은 40 ℃ 내지 120 ℃, 바람직하게는 약 80 ℃의 온도에서 용매, 예를 들어 물 중에서 편리하게 수행된다.

[0409] 화학식 VIII의 화합물은 R^4, J, L 및 M이 상기 정의된 바와 같은 화학식 VII의 화합물을 하기 화학식 XI의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

화학식 XI

[0410] 

[0411] 식 중, R^1은 상기 정의된 바와 같고, X는 클로로, 브로모 또는 요오도이다.

[0412] 화학식 IX, X 또는 XI의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 공지된 절차 또는 하기 실시예에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[0413] 보호된 관능기 또는 보호기가 언급되는 경우, 보호기는 예를 들어, 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Third Edition, 1999]에 기재된 바와 같이 관능기의 성질에 따라 선택될 수 있으며, 상기 문헌에는 보호기를 수소로 대체하기에 적합한 절차도 기재되어 있다.

[0414] 화학식 I의 화합물은 4급 암모늄 염이며, 이온 교환 크로마토그래피에 의해 다양한 염 형태로 전환될 수 있다. 상기 화합물은 결정화에 사용되는 용매를 함유하는 수화물 또는 용매화물의 형태로 얻어질 수 있다. 화학식 I

의 화합물은 반응 혼합물로부터 회수되어 공지된 방법에 의해 정제될 수 있다. 상기 화합물은 부분입체이성질체 혼합물로 최초 단리되나, 대부분의 경우, 이들은 본 발명의 제약 조성물 중에서 단일 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 사용되는 것이 바람직하다.

[0415] 제약상 허용되는 염 또는 양쪽이온성 형태의 화학식 I의 화합물 (이하, 본 발명의 작용물질로도 지칭됨)은 약제로서 유용하다. 따라서, 본 발명은 또한, 약제로서 사용하기 위한 제약상 허용되는 염 또는 양쪽이온성 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다. 본 발명의 작용물질은 무스카린성 길항제, 특히 무스카린성 M3 수용체 길항제로서 작용함에 따라, 기관지 수축 (bronchoconstriction)의 억제제로서 작용하게 된다.

[0416] 인간 무스카린성 아세틸콜린 M3 수용체에 대한 본 발명의 작용물질의 친화도 (Ki)는, 방사선-표지 길항제인 [^{3}H] n-메틸 스코폴아민 메틸 클로라이드 (NMS)를 이용한 경쟁적인 여과 결합 분석에 의해 측정할 수 있다.

[0417] CHO 세포로부터 제조된 막에 인간 M3 수용체를 안정하게 형질감염시킨 후 (10 μg 단백질/웰), 이를 17 시간 동안 실온에서 본 발명의 작용물질, Kd 농도 (0.25 nM)의 [^{3}H]NMS 및 분석 완충액 (20 mmol HEPES, 1 mmol $MgCl_2$, pH 7.4)의 연속 희석액과 함께 인큐베이션한다. 1% 최종 디메틸 술폭시드 농도에서 250 μL의 최종 부피로 분석을 수행한다. 본 발명의 작용물질 없이 그에 상응하는 부피의 분석 완충액으로 대체하여 [^{3}H]NMS의 전체 결합을 측정한다. 300 nM 이프라트로퓸 브로마이드의 존재 하에 [^{3}H]NMS의 비-특이적 결합을 측정한다. 인큐베이션 기간 후, 브란델 (Brandel, 상표명) 여과 수집기 9600을 이용하여 유니필터 (Unifilter, 상표명) GF/B 여과 플레이트 (0.05% 폴리에틸렌이민 함유) 상에 막을 수집한다. 여과 플레이트를 2 시간 동안 35 ℃에서 건조시킨 후, 마이크로신트 (Microscint, 상표명) 'O' 칵테일을 첨가하고, 패커트 탑카운트 (Packard Topcount, 상표명) 섬광계수기 상에서 ^{3}H-섬광 프로토콜을 이용하여 판독한다. 모든 IC_{50}은 XL-Fit 그래프 패키지의 도움을 받아 계산하고, K_i값은 쳉-프루소프 (Cheng-Prusoff) 보정법 (문헌 [Cheng Y., Prusoff W. H. (1973) Biochem. Pharmacol. 22 3099-3109])을 이용하여 도출한다.

[0418] 일반적으로, 하기 실시예의 화합물들은 상기 분석시 1 μM 미만의 IC_{50}값을 갖는다.

[0419] M3 무스카린성 수용체로의 아세틸콜린 결합에 대한 억제 활성과 관련하여, 본 발명의 작용물질은 무스카린성 M3 수용체에 의해 매개되는 증상, 특히 예를 들어, 과도한 선 분비 (glandular secretion) 또는 평활근 수축을 유발하는 부교감신경 긴장도의 증가와 관련된 증상의 치료에 유용하다. 본 발명에 따른 치료는 대증적 (symptomatic) 또는 예방적 치료일 수 있다.

[0420] 항무스카린성 활성과 관련하여, 본 발명의 작용물질은 기관지 평활근의 이완 및 기관지 수축의 경감에 있어 유용하다. 기관지 수축의 경감 수준은 문헌 [Chong et al, J. Pharmacol. Toxicol. Methods 1998, 39, 163] 및 [Hammelmann et al, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997, 156, 766]의 생체내 체적변동기록 (plethysmography) 모델 및 그와 유사한 모델 등에서 측정될 수 있다. 따라서, 본 발명의 작용물질은 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환의 치료에 유용하다. 이들의 긴 작용 지속 시간을 고려하면, 상기 질환의 치료시 본 발명의 작용물질을 하루에 한 번 투여하는 것이 가능하다. 또다른 측면에서, 본 발명의 작용물질은 통상적으로, β_2 효능제 사용시 통상적으로 나타나는 부작용 (예를 들어, 빈맥 (tachycardia), 떨림 및 불안 (restlessness))의 발생률이 낮다는 특성을 보이므로, 상기 작용물질은 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환의 예방적 처치 뿐 아니라 요구에 따른 (on demand) (구제적) 치료용으로 사용하기에 적합하다.

[0421] 본 발명이 적용될 수 있는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환으로는 내인성 (비-알레르기성) 천식 및 외인성 (알레르기성) 천식을 비롯한 임의 유형 또는 기원의 천식이 포함된다. 또한, 천식의 치료는, 천명 증상을 나타내면서, 주요 의학적 관심사로서 확립된 환자 범주인 "천명성 유아 (wheezy infant)"로 진단되었거나 진단될 수 있으며, 현재는 시작기 또는 초기의 천식 환자로 종종 확인되는 (예를 들어, 4세 또는 5세 미만의) 대상체의 치료를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. (편의상, 상기 특정 천식성 증상은 천명성 유아 증후군으로 지칭된다.)

[0422] 증후성 발작, 예를 들어 급성 천식성 또는 기관지 수축성 발작의 감소된 빈도 또는 중증도, 개선된 폐 기능, 또는 개선된 기도 반응항진은 천식 치료에서의 예방적 효능을 입증할 것이다. 다른 대증적 치료제, 즉 증후성 발작의 발생시 이를 감소시키거나 멈추기 위한 치료제, 예를 들어 소염제 (예를 들어, 코르티코스테로이드) 또는 기관지 확장제에 대한 감소된 필요성은 상기 예방적 효능을 추가로 입증할 수 있다. 특히, 천식에서의 예방적 이점은 "아침 악화 (morning dipping)"의 경향이 있는 대상체에서 명백할 수 있다. "아침 악화"란, 상당 비율

의 천식 환자에게 보편적이며, 천식 발작이 예를 들어, 오전 약 4시 내지 6시의 시간대, 즉 증후성 천식 치료제가 투여된 후로 일반적으로 상당히 먼 시점에서 나타나는 것을 특징으로 하는 공지된 천식성 증후군이다.

[0423] 본 발명이 적용될 수 있는 여타 염증성 또는 폐쇄성의 기도 질환 및 증상으로는 성인/급성 호흡곤란 증후군 (ARDS), 만성 폐쇄성 폐 또는 기도 질환 (COPD 또는 COAD) (예를 들어, 만성 기관지염) 또는 그와 관련된 호흡곤란, 폐기종, 및 여타 약물 요법, 특히 여타 흡입 약물 요법으로 인한 기도 반응항진의 악화가 포함된다. 또한, 본 발명은 임의 유형 또는 기원의 기관지염, 예를 들어 급성, 아라키딕 (arachidic), 카타르성 (catarrhal), 크루프성 (croupous), 만성 또는 결핵성 (phthinoid) 기관지염의 치료에 적용될 수 있다. 본 발명이 적용될 수 있는 추가의 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환으로는 임의 유형 또는 기원의 진폐증 (먼지의 반복적인 흡입에 의해 발생되며, 종종 만성 또는 급성 기도 폐색과 동반되는 폐의 염증성 (통상적으로는, 직업성) 질환), 예를 들어 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석분증, 낭성 섬유증, 첩모탈락증, 철증 (siderosis), 규폐증, 담배중독증 (tabacosis) 및 면폐증이 포함된다.

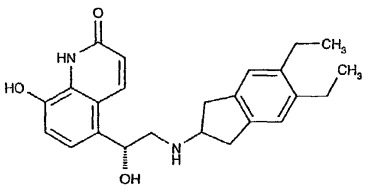
[0424] 또한, 항무스카린 활성과 관련하여, 본 발명의 작용물질은 자궁계, 방광계 또는 혈관계의 평활근의 이완이 필요한 증상을 치료하는 데 유용하다. 따라서, 이들은 임신부의 조산통의 예방 또는 완화에 유용하다. 또한, 이들은 급성 두드러기, 건선, 알레르기성 결막염, 세엽염 (acinitis), 알레르기성 비염을 비롯한 비염, 비만세포증, 비뇨기 장애, 예를 들어 (특히, 과민성 방광으로 인한) 요실금, 빈뇨증, 신경성 또는 불안정성 방광, 방광연축 및 만성 방광염; 위장관 장애, 예를 들어 과민성 장 증후군, 경직성 대장염, 게실염 (diverticulitis) 및 소화성 궤양; 및 심혈관 장애, 예를 들어 미주신경-유도 동서맥의 치료, 및 안과적 개입에 유용하다.

[0425] 또한, 본 발명의 작용물질은 특히, 상기 언급된 바와 같은 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환들의 치료시, 소염성, 기관지 확장성, 항히스타민성, 항충혈성 또는 진해성 약물과 같은 여타 약물과 함께 사용되는 공동 치료제로서 유용하며, 예를 들어 상기 약물들의 치료적 활성 강화제, 또는 상기 약물들의 필요 투여량 또는 잠재적인 부작용을 감소시키는 수단으로서 유용하다. 본 발명의 작용물질은 1종 이상의 다른 약물과 고정된 제약 조성물로 혼합될 수 있거나, 또는 다른 약물(들)과 따로 또는 동시에, 또는 이들보다 먼저 또는 나중에 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 작용물질과, 소염성, 기관지 확장성, 항히스타민성, 항충혈성 또는 진해성 약물의 조합을 포함하고, 상기 본 발명의 작용물질 및 상기 약물은 동일하거나 상이한 제약 조성물 중에 존재한다.

[0426] 적합한 소염성 약물로는 스테로이드, 특히 글루코코르티코스테로이드, 예를 들어 부데소니드 (budesonide), 베클라메타손 디프로피오네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소니드 (ciclesonide) 또는 모메타손 푸로에이트, 또는 WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (특히, 실시예 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 및 101의 스테로이드), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 및 WO 04/66920에 기재된 스테로이드; 비-스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 예를 들어 DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 및 WO 04/26248에 기재된 것들; LTD4 길항제, 예를 들어 몬텔루카스트 (montelukast) 및 자피르루카스트 (zafirlukast); PDE4 억제제, 예를 들어 실로밀라스트 (cilomilast; 글락소스미스클라인 (GlaxoSmithKline)의 아리플로 (등록상표)), 로플루밀라스트 (Roflumilast; 빅 굴덴 (Byk Gulden)), V-11294A (나프 (Napp)), BAY19-8004 (바이엘 (Bayer)), SCH-351591 (쉐링-플러 (Schering-Plough)), 아로필린 (Arofylline; 알미랄 프로데스파르마 (Almirall Prodesfarma)), PD189659 / PD168787 (파크-데이비스 (Parke-Davis)), AWD-12-281 (아스타 메디카 (Asta Medica)), CDC-801 (셀진 (Celgene)), SelCID(TM) CC-10004 (셀진), VM554/UM565 (버날리스 (Vernalis)), T-440 (다나베 (Tanabe)), KW-4490 (교와 하코 고교 (Kyowa Hakko Kogyo)), 및 WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/39544, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05012252, WO 05012253, WO 05/013995, WO 05/030725, WO 05/030212, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 및 WO 05/090345에 개시된 것들; A_{2A} 효능제, 예를 들어 EP 1052264, EP 1241176, EP 409595A2, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, 및 WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 및 WO 04/046083에 기재된 것들; 및 A_{2B} 길항제,

예를 들어 WO 02/42298에 기재된 것들이 포함된다.

[0427] 본 발명의 작용물질은 케모카인 수용체 길항제, 칼슘 채널 차단제, 알파-아드레날린 수용체 길항제, 도파민 효능제, 엔도텔린 길항제, 물질-P 길항제, 5-LO 억제제, VLA-4 길항제 및 테오필린과의 조합 요법에서 유용하다.

[0428] 또한, 본 발명의 작용물질은 베타-2 아드레날린 수용체 효능제와 함께 사용되는 공동 치료제로서 특히 유용하다. 적합한 베타-2 아드레날린 수용체 효능제로는 알부테롤 (albuterol) (살부타몰), 메타프로테레놀 (metaproterenol), 테르부탈린 (terbutaline), 살메테롤 (salmeterol), 페노테롤 (fenoterol), 프로카테롤 (procaterol), 및 특히 포르모테롤, 카르모테롤 (carmoterol) 및 이들의 제약상 허용되는 염, 및 WO 00/75114 (이 문헌은 이 거명을 통해 본원에 포함됨)의 화학식 I의 화합물 (유리 형태 또는 염 또는 용매화물 형태), 바람직하게는 WO 00/75114의 실시예의 화합물, 특히 화학식  의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, WO 04/16601의 화학식 I의 화합물 (유리 형태 또는 염 또는 용매화물 형태), 및 EP 147719, EP 1440966, EP1460064, EP 1477167, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, US 2004/0242622, US 2004/0229904, US 2005/0133417, US 2005/5159448, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/ 70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618 WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/087142, WO 04/089892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/033121, WO 05/040103, WO 05/044787, WO 05/058867, WO 05/065650, WO 05/066140 및 WO 05/07908의 화합물들이 포함된다.

[0429] 공동 치료제로서의 항히스타민성 약물로는 세티리진 히드로클로라이드, 아세트아미노펜, 클레마스틴 푸마레이트, 프로메타진, 로라티딘 (loratidine), 데슬로라티딘 (desloratidine), 디펜히드라민 및 펙소페나딘 히드로클로라이드가 포함된다.

[0430] 베타-2 아드레날린 수용체 효능제, 스테로이드, PDE4 억제제, A2a 효능제, A2b 길항제 및 LTD4 길항제 중 하나 이상과 본 발명의 작용물질의 조합은 예를 들어, 기도 질환, 예를 들어 천식, 특히 COPD의 치료에 사용될 수 있다. 바람직한 3중 조합은 본 발명의 작용물질, 베타-2 아드레날린 수용체 효능제 및 스테로이드를 포함한다.

[0431] 상기 내용에 따라, 본 발명은 또한, 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환의 치료가 필요한 대상체, 특히 인간 대상체에게 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환의 치료 방법을 제공한다. 또다른 측면에서, 본 발명은 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환 치료용 의약을 제조하는 데 사용하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0432] 본 발명의 작용물질은 적절한 경로에 의해 투여될 수 있다 (예를 들어, 경구 투여 (예를 들어, 정제 또는 캡슐의 형태); 비경구 투여, 예를 들어 정맥내 투여; (예를 들어, 건선 치료시) 피부 국소 투여; (예를 들어, 고초열 (hay fever) 치료시) 비내 투여; 또는 바람직하게는, (특히, 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환 치료시) 흡입 투여). 특히, 본 발명의 작용물질은 COPD 및 천식의 치료를 위해 흡입가능한 제제로서 전달될 수 있다.

[0433] 또다른 측면에서, 본 발명은 또한, 유리 형태, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 형태의 화학식 I의 화합물을, 임의로 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은 통상적인 희석제 또는 부형제 및 생약 분야에 공지된 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 따라서, 경구 투여형에는 정제 및 캡슐이 포함될 수 있다. 국소 투여용 제제는 크림, 연고, 겔 또는 경피 전달 시스템 (예를 들어, 패치)의 형태를 취할 수 있다. 흡입용 조성물은 에어로졸 또는 여타 분무형 (atomizable) 제제, 또는 건조 분말 제제를 구성할 수 있다.

[0434] 상기 조성물이 에어로졸 제제를 구성하는 경우, 이것은 바람직하게는, 예를 들어 히드로-플루오로-알칸 (HFA) 추진제 (예를 들어, HFA134a, HFA227 또는 이들의 혼합물)를 함유하고, 당업계에 알려져 있는 1종 이상의 공용매 (예를 들어, 에탄올) (20 중량% 이하) 및/또는 1종 이상의 계면활성제 (예를 들어, 올레산 또는 소르비탄 트리올레에이트) 및/또는 1종 이상의 벌크화제 (예를 들어, 락토스)를 함유할 수 있다. 조성물이 건조 분말 제제를 구성하는 경우, 이것은 바람직하게는, 예를 들어 10 ㎛ 이하의 입경을 갖는 화학식 I의 화합물을, 임의로

원하는 입자 크기 분포의 희석제 또는 담체 (예를 들어, 락토스), 및 수분으로 인한 제품 성능 열화의 방지를 보조하는 화합물 (예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 통상적으로는 0.05 내지 2.0% 마그네슘 스테아레이트)과 함께 함유한다. 조성물이 연무형 (nebulized) 제제를 구성하는 경우, 이것은 바람직하게는, 예를 들어 물, 공용매 (예를 들어, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜) 및 안정화제 (계면활성제일 수 있음)를 함유하는 비히클 중에 용해되거나 현탁된 화학식 I의 화합물을 함유한다.

[0435] 또한, 본 발명에는 (A) 상기 기재된 바와 같은 유리 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 (흡입가능한 형태); (B) 흡입가능한 형태의 상기 화합물을 흡입가능한 형태의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 흡입가능한 의약; (C) 흡입가능한 형태의 상기 화합물을 흡입 장치와 함께 포함하는 약품; 및 (D) 흡입가능한 형태의 상기 화합물을 함유하는 흡입 장치가 포함된다.

[0436] 물론, 본 발명의 실시를 위해 사용되는 본 발명의 작용물질의 투여량은 예를 들어, 치료할 특정 증상, 원하는 효과 및 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 흡입 투여에 적합한 1일 투여량은 환자 당 약 0.0001 내지 30 mg/kg 정도, 통상적으로는 0.01 내지 10 mg이며, 경구 투여에 적합한 1일 용량은 약 0.01 내지 100 mg/kg 정도이다.

[0437] 하기 실시예는 본 발명을 예시한다.

실 시 예

[0438] 실시예의 모든 화합물은 4급 질소 원자에서의 부분입체이성질체들의 혼합물로서 최초 단리하였다. 실시예에서 개별적인 부분입체이성질체가 제시된 경우, 이들은 혼합물의 분별 결정화에 의해 단리하였다. 이러한 단일 이성질체의 입체화학은 NMR 및/또는 x선 결정법에 의해 결정하였다.

[0439] 특히 바람직한 화학식 I의 화합물로는 T가 하기 표 1에 제시된 바와 같은 하기 화학식 XII의 화합물이 포함되며, 그의 제조 방법은 이하에 기재되어 있다. 모든 화합물은 4급 암모늄 염이다. 또한, 표 1에는 질량 분석 데이타가 제시되어 있다. 당해 반대이온은 당해 제조 방법에 명시되어 있다.

화학식 XII

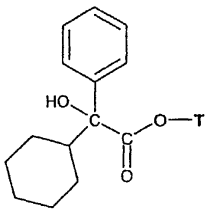
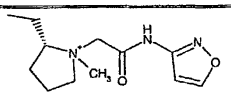
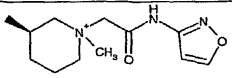
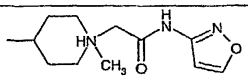
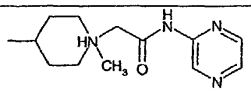
[0440] 

표 1

[0441]

실시예	T	M/s M+
1		456.5
2		456.5
3		456.2
4		467.2

[0442] 특히 바람직한 추가의 화학식 I의 화합물로는 T가 하기 표 2에 제시된 바와 같은 하기 화학식 XIII의 화합물이 있으며, 그의 제조 방법은 이하에 기재되어 있다. 모든 화합물은 4급 암모늄 염이다. 또한, 표 2에는 질량 분석 데이타가 제시되어 있다. 당해 반대이온은 당해 제조 방법에 명시되어 있다.

화학식 XIII

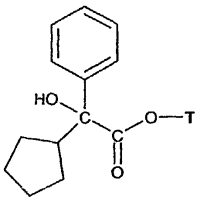
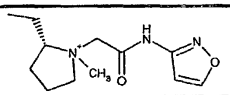
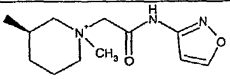
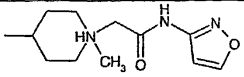
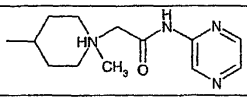
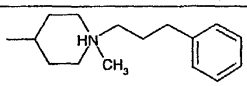
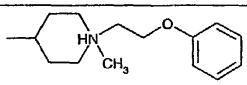
[0443] 

표 2

[0444]

실시예	T	M/s M+
5		442.4
6		442.5
7		442.2
8		453.2
9		436.5
10		438.5

[0445] 특히 바람직한 추가의 화학식 I의 화합물로는 T가 하기 표 3에 제시된 바와 같은 하기 화학식 XIV의 화합물이 포함되며, 그의 제조 방법은 이하에 기재되어 있다. 모든 화합물은 4급 암모늄 염이다. 또한, 표 3에는 질량 분석 데이타가 제시되어 있다. 당해 반대이온은 당해 제조 방법에 명시되어 있다.

화학식 XIV

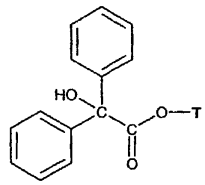
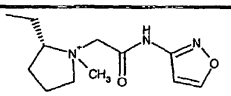
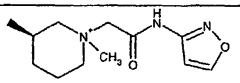
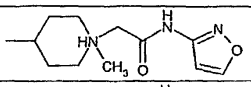
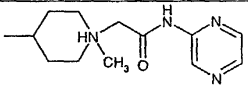
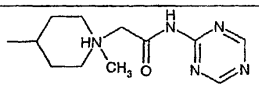
[0446] 

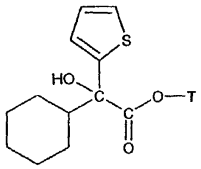
표 3

실시예	T	M/s M+
11		450.4
12		450.5
13		450.1
14		461.2
15		462.2

[0447]

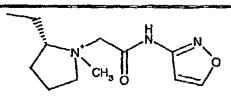
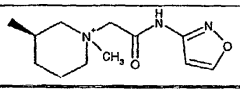
[0448] 특히 바람직한 추가의 화학식 I의 화합물로는 T가 하기 표 4에 제시된 바와 같은 하기 화학식 XV의 화합물이 포함되며, 그의 제조 방법은 이하에 기재되어 있다. 두 화합물은 모두 4급 암모늄 염이다. 또한, 표 4에는 질량 분석 데이타가 제시되어 있다. 당해 반대이온은 당해 제조 방법에 명시되어 있다.

화학식 XV



[0449]

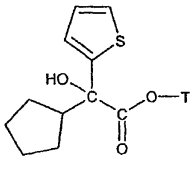
표 4

실시예	T	M/s M+
16		462.4
17		462.4

[0450]

[0451] 특히 바람직한 추가의 화학식 I의 화합물로는 T가 하기 표 5에 제시된 바와 같은 하기 화학식 XVI의 화합물이 포함되며, 그의 제조 방법은 이하에 기재되어 있다. 두 화합물은 모두 4급 암모늄 염이다. 또한, 표 5에는 질량 분석 데이타가 제시되어 있다. 당해 반대이온은 당해 제조 방법에 명시되어 있다.

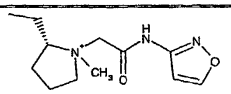
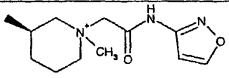
화학식 XVI



[0452]

표 5

[0453]

실시예	T	M/s M+
18		448.5
19		448.4

[0454] 특히 바람직한 추가의 화학식 I의 화합물로는 T가 하기 표 6에 제시된 바와 같은 하기 화학식 XVII의 화합물이 포함되며, 그의 제조 방법은 이하에 기재되어 있다. 두 화합물은 모두 4급 암모늄 염이다. 또한, 표 6에는 질량 분석 데이타가 제시되어 있다. 당해 반대이온은 당해 제조 방법에 명시되어 있다.

화학식 XVII

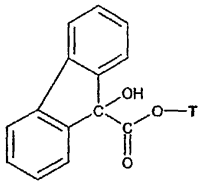
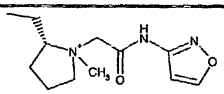
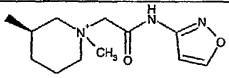
[0455] 

표 6

[0456]

실시예	T	M/s M+
20		448.2
21		448.4

[0457] **중간체 화합물의 제조**

[0458] 사용된 약칭은 다음과 같다: DCM은 디클로로메탄이고, DMF는 디메틸포름아미드이고, DMSO는 디메틸술폭시드이고, HPLC는 고성능 액체 크로마토그래피이고, THF는 테트라히드로푸란이고, LC-MS는 액체 크로마토그래피 질량 분석법이고, CDI는 1,1'-카르보닐-디이미다졸이다.

[0459] **중간체 A**

[0460] 2-브로모-N-이속사졸-3-일-아세트아미드

[0461] 디에틸에테르 (100 ml) 중 브로모아세틸브로마이드 (5.36 ml, 61.6 mmol)의 교반된 용액에 디에틸에테르 (20 ml) 중 3-아미노이속사졸 (5.0 ml, 67.0 mmol) 및 트리에틸아민 (8.5 ml, 61.4 mmol)의 용액을 20 분에 걸쳐 -40 ℃에서 적가하였다. 추가량의 디에틸에테르 (50 ml)를 첨가하고, 3 시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 여과한 후, 용액을 1 M 탄산나트륨 용액, 1 M 염산 및 염수로 세척하였다. 이를 농축한 후, 플래시 실리카 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/이소-헥산 4:7)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[0462] **중간체 B**

[0463] (1R/S,2R)-2-히드록시메틸-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드

[0464] 단계 B1: (R)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-tert-부틸 에스테르 1-에틸 에스테르:

[0465] DCM (250 ml) 중의 (R)-피롤리딘-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (16.11 g, 94.1 mmol)를 아르곤의 불활성 분위기 하에 트리에틸 아민 (26 ml, 188 mmol)으로 처리한 후, 빙조에서 0 ℃로 냉각시켰다. 냉각된 용액에 에틸 클로로포르메이트 (8.99 ml, 94.1 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 3 시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반

응 혼합물을 1 M HCl (2 × 100 ml), 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물을 투명한 오일로서 얻었다.

[0466] 단계 B2: ((R)-1-메틸-피롤리딘-2-일)-메탄올:

[0467] 리튬 알루미늄 하이드라이드의 냉각 (0 ℃) 및 교반된 용액 (THF 중 1 M 용액 200 ml, 207 mmol)을 캐뉼러를 통해 처리하고, THF (300 ml) 중의 (R)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-tert-부틸 에스테르 1-에틸 에스테르 (22.86 g, 94.1 mmol)를 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하면서 밤새 교반하였다. 이후, 용액을 로셸염 (Rochelle salt) (10 g)으로 처리하여 반응을 부분적으로 켄칭하고, 30 분 후에 반응 혼합물을 냉각시키고 (0 ℃), 물 (50 ml)을 적가하고, 온도가 10 ℃를 넘지 않도록 하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 클로로포름:이소프로필 알콜 (300 ml의 7:3 혼합물)에 용해시키고, 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과에 의해 제거하고, 여액을 진공 하에 농축하였다. 생성된 오일을 쿠겔로어 (Kugelrohr) 기기 상에서 증류에 의해 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일로서 얻었다.

[0468] 단계 B3: (1R/S,2R)-2-히드록시메틸-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드:

[0469] 아세토니트릴 (95 ml) 중 2-브로모-N-이속사졸-3-일-아세트아미드 (중간체 A) (3.9 g, 191 mmol)의 용액에 아세토니트릴 (5 ml) 중의 ((R)-1-메틸-피롤리딘-2-일)-메탄올 (2.2 g, 191 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반한 후, 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 오일을 아세토니트릴에 용해시킨 후에 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 생성된 혼탁 용액을 30 분간 실온에서 교반하였다. 이후, 상층액을 경사 분리하고, 고체를 2 일에 걸쳐 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 얻었다.

[0470] **중간체 C**

[0471] (1R/S,2R)-3-히드록시-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드

[0472] 단계 C1: (R)-3-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[0473] 물/디옥산 (200 ml의 1:1 혼합물) 중 (R)-3-히드록시 피페리딘 히드로클로라이드 (5.0 g, 36.3 mmol)를 포함하는 냉각된 (0 ℃) 용액에 탄산수소나트륨 (10.7 g, 127 mmol)을 첨가한 후에 디-t-부틸 디카르보네이트 (9.11 g, 41.7 mmol)를 첨가하였다 (나누어 첨가함). 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2 일간 교반하였다. 생성된 현탁액을 셀라이트 (Celite, 등록상표) 여과기를 통해 여과하고, 디옥산으로 세척하였다. 여액을 진공 하에 농축하여 용매의 반을 제거한 후, 2 M 시트르산에 의해 pH 3으로 산성화시켰다. 이 용액을 DCM (3 × 100 ml)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공 하에 농축하여 표제 생성물을 갈색 오일로서 얻었다.

[0474] 단계 C2: (R)-1-메틸-피페리딘-3-올:

[0475] 이 화합물은 ((R)-1-메틸-피롤리딘-2-일)-메탄올 (단계 B2)의 경우와 유사한 방법 [(R)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-tert-부틸 에스테르 1-에틸 에스테르 (단계 B1)를 (R)-3-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (단계 C1)로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0476] 단계 C3: (1R/S,3R)-3-히드록시-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드:

[0477] (R)-1-메틸-피페리딘-3-올 (1.15 g, 10 mmol) 및 2-브로모-N-이속사졸-3-일-아세트아미드 (중간체 A) (2.25 g, 11 mmol)를 1 시간 동안 실온에서 클로로포름/아세토니트릴 (20 ml의 1:1 혼합물)과 함께 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 생성된 오일을 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피 (용리액 - 물:0-30% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0478] **중간체 D**

[0479] 시클로펜틸-H-히드록시-티오펜-2-일-아세트산

[0480] 에테르 (5 ml) 중 마그네슘 (0.232 g, 9.7 mmol)의 교반된 현탁액에 요오드 (촉매량)를 아르곤의 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 5 분 후, 반응 혼합물을 에테르 (5 ml) 중의 시클로펜틸 브로마이드 (2 ml, 9.7 mmol)로 10 분에 걸쳐 나누어 처리한 후, 20 분간 실온에서 교반하였다. 그러는 동안, 에테르 (10 ml) 중의 2-티오페네글리옥실산 (1 g, 6.5 mmol) (0 ℃로 냉각됨)을 포함하는 제2 반응 용기를 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액 0.26 g, 6.5 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 30 분간 교반한 후, 그리냐르 시약 (grignard reagent) (상기 기재된 바와 같이 제조됨)을 5 분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 이를 4 시간 동안 실온에서 교반

한 후, 반응 혼합물을 물 (100 ml) 및 에틸 아세테이트 (100 ml) 사이에 분배시켰다. 수성층을 1 M 염산에 의해 pH 1로 산성화시킨 후, 에틸 아세테이트 (50 ml)로 추출하였다. 유기성 부분을 합하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다.

[0481] **중간체 E**

[0482] 시클로헥실-히드록시-티오펜-2-일-아세트산

[0483] 이 화합물은 시클로펜틸-H-히드록시-티오펜-2-일-아세트산 (중간체 D)의 제조에 이용된 방법과 유사한 방법 (시클로펜틸 마그네슘 브로마이드를 시클로헥실 마그네슘 브로마이드로 대체하였음)에 의해 제조하였다.

[0484] **중간체 F**

[0485] 히드록시-디페닐-아세트산 1-메틸-피페리딘-4-일 에스테르

[0486] 시클로헥산 (300 ml) 중 1-메틸-피페리딘-4-올 (20 g, 170 mmol) 및 메틸 벤질레이트 (63.1 g, 250 mmol)를 포함하는 혼합물을 60 ℃로 가열하고, 나트륨 (0.39 g, 17 mmol)으로 소량씩 처리하였다. 이후, 반응 혼합물을 5시간 동안 85 ℃로 가열한 후, 밤새 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하고, 고체를 시클로헥산으로 세척하였다. 생성된 조질의 잔류물을 진공 하에 건조시키고, 고온의 아세토니트릴에서 재결정화시켜 표제 화합물을 얻었다.

[0487] **중간체 G**

[0488] 2-브로모-N-피라진-2-일-아세트아미드

[0489] 이 화합물은 2-브로모-N-이속사졸-3-일-아세트아미드 (중간체 A)의 경우와 유사한 방법 [3-아미노이속사졸을 2-아미노피라진으로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0490] **중간체 H**

[0491] 4-히드록시-1-메틸-1-(피라진-2-일카르바모일메틸)-피페리디늄 브로마이드

[0492] 이 화합물은 (1R/S,3R)-3-히드록시-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드 (중간체 C)의 경우와 유사한 방법 [(R)-1-메틸-피페리딘-3-올 (단계 C3)을 1-메틸-피페리딘-4-올로 대체하고, 2-브로모-N-이속사졸-3-일-아세트아미드 (중간체 A)를 2-브로모-N-피라진-2-일-아세트아미드 (중간체 G)로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0493] **중간체 I**

[0494] 4-히드록시-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드

[0495] 이 화합물은 (1R/S,3R)-3-히드록시-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드 (중간체 C)의 경우와 유사한 방법 [(R)-1-메틸-피페리딘-3-올 (단계 C3)을 1-메틸-피페리딘-4-올로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0496] **중간체 J**

[0497] 2-브로모-N-[1,3,5]트리아진-2-일-아세트아미드

[0498] 이 화합물은 2-브로모-N-이속사졸-3-일-아세트아미드 (중간체 A)의 경우와 유사한 방법 [3-아미노이속사졸을 [1,3,5]트리아진-2-일아민으로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0499] **중간체 K**

[0500] 4-히드록시-1-메틸-1-(3-페닐-프로필)-피페리디늄 브로마이드

[0501] 이 화합물은 (1R/S,3R)-3-히드록시-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드 (중간체 C)의 경우와 유사한 방법 [(R)-1-메틸-피페리딘-3-올 (단계 C3)을 1-메틸-피페리딘-4-올로 대체하고, 2-브로모-N-이속사졸-3-일-아세트아미드 (중간체 A)를 3-페닐 프로필브로마이드로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0502] **중간체 L**

[0503] 4-히드록시-1-메틸-1-(2-페녹시-에틸)-피페리디늄 브로마이드

[0504] 이 화합물은 (1R/S,3R)-3-히드록시-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드 (중간체

C)의 경우와 유사한 방법 [(R)-1-메틸-피페리딘-3-올 (단계 C3)을 1-메틸-피페리딘-4-올로 대체하고, 2-브로모-N-이속사졸-3-일-아세트아미드 (중간체 A)를 2-페녹시-에틸브로마이드로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0505] 특정 실시예의 제조

[0506] **실시예 1**

[0507] (1R/S,2R)-2-((R/S)-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일-카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드

[0508] DMF (2 ml) 중 (1R/S,2R)-2-히드록시메틸-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드 (중간체 B) (0.230 g, 0.718 mmol)를 포함하는 용액에 수소화나트륨 (오일 중 60% 분산액 0.057 g, 1.44 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 현탁액을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 그러는 동안, 제2 반응 용기에서 DMF (2 ml) 중 시클로헥실-히드록시-페닐-아세트산 (0.160 g, 0.68 mmol)의 용액을 CDI (0.11 g, 0.68 mmol)로 한꺼번에 처리하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 CDI 중간체를 (1R/S,2R)-2-히드록시메틸-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드의 나트륨 염이 담긴 반응 용기에 첨가하고, 반응 혼합물을 2.5 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (2 ml) 및 0.13 ml의 HBr (물 중 48% 용액)로 희석시키고, C-18 역상 컬럼 크로마토그래피 (용리액 - 물:0-100% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0509] **실시예 2**

[0510] (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-(이속사졸-3-일-카르바모일-메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드

[0511] 이 화합물은 (1R/S,2R)-2-((R/S)-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일 카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드 (실시예 1)의 경우와 유사한 방법 [(1R/S,2R)-2-히드록시메틸-1-(이속사졸-3-일카르바모일-메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드 (중간체 B)를 (1R/S,2R)-3-히드록시-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드 (중간체 C)로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0512] **실시예 3**

[0513] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드

[0514] 이 화합물은 (1R/S,2R)-2-((R/S)-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일 카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드 (실시예 1)의 경우와 유사한 방법 [(1R/S,2R)-2-히드록시메틸-1-(이속사졸-3-일카르바모일-메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드 (중간체 B)를 4-히드록시-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드 (중간체 I)로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0515] **실시예 4**

[0516] 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(피라진-2-일카르바모일메틸)-피페리디늄 브로마이드

[0517] 이 화합물은 (1R/S,2R)-2-((R/S)-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일 카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드 (실시예 1)의 경우와 유사한 방법 [(1R/S,2R)-2-히드록시메틸-1-(이속사졸-3-일카르바모일-메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드 (중간체 B)를 4-히드록시-1-메틸-1-(피라진-2-일카르바모일메틸)-피페리디늄 브로마이드 (중간체 H)로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0518] **실시예 5**

[0519] (1R/S,2R)-2-((R/S)-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일-카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드

[0520] 이 화합물은 (1R/S,2R)-2-((R/S)-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드 (실시예 1)의 경우와 유사한 방법 [시클로헥실-히드록시-페닐-아세트산을 시클로펜틸-만델산으로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0521] **실시예 6**

[0522] (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-(이속사졸-3-일카르바모일-메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드

[0523] 이 화합물은 (1R/S,2R)-3-((R/S)-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드 (실시예 2)의 경우와 유사한 방법 [시클로헥실-히드록시-페닐-아세트산을 시클로펜틸-만델산으로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0524] **실시예 7**

[0525] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드

[0526] 이 화합물은 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드 (실시예 3)의 경우와 유사한 방법 [시클로헥실-히드록시-페닐-아세트산을 시클로펜틸-만델산으로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0527] **실시예 8**

[0528] 4-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(피라진-2-일카르바모일메틸)-피페리디늄 브로마이드

[0529] 이 화합물은 4-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(피라진-2-일카르바모일메틸)-피페리디늄 브로마이드 (실시예 4)의 경우와 유사한 방법 [시클로헥실-히드록시-페닐-아세트산을 시클로펜틸-만델산으로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0530] **실시예 9**

[0531] 4-((R)-2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-페닐-프로필)-피페리디늄 브로마이드

[0532] 이 화합물은 (1R/S,2R)-2-((R/S)-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드 (실시예 1)의 경우와 유사한 방법 [(1R/S,2R)-2-히드록시메틸-1-(이속사졸-3-일카르바모일-메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드 (중간체 B)를 4-히드록시-1-메틸-1-(3-페닐-프로필)-피페리디늄 브로마이드 (중간체 K)로 대체하고, 시클로헥실-히드록시-페닐-아세트산을 시클로펜틸-만델산으로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0533] **실시예 10**

[0534] 4-((R)-2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(2-페녹시-에틸)-피페리디늄 브로마이드

[0535] 이 화합물은 4-((R)-2-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(3-페닐-프로필)-피페리디늄 브로마이드 (실시예 9)의 경우와 유사한 방법 [4-히드록시-1-메틸-1-(3-페닐-프로필)-피페리디늄 브로마이드 (중간체 K)를 4-히드록시-1-메틸-1-(2-페녹시-에틸)-피페리디늄 브로마이드 (중간체 L)로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0536] **실시예 11**

[0537] (1R/S,2R)-2-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드

[0538] 이 화합물은 (1R/S,2R)-2-((R/S)-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드 (실시예 1)의 경우와 유사한 방법 [시클로헥실-히드록시-페닐-아세트산을 벤질산으로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0539] **실시예 12**

[0540] (1R/S,3R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드:

[0541] 이 화합물은 (1R/S,2R)-3-((R/S)-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드 (실시예 2)의 경우와 유사한 방법 [시클로헥실-히드록시-페닐-아세트산을 벤질산으로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0542] **실시예 13**

[0543] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드

[0544] 아세토니트릴 (5 ml) 중 히드록시-디페닐-아세트산 1-메틸-피페리딘-4-일 에스테르 (중간체 F) (0.25 g, 0.77 mmol)의 교반된 용액에 2-브로모-N-이속사졸-3-일-아세트아미드 (중간체 A)를 아르곤의 불활성 분위기 하에 첨

가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 후, 물을 첨가하였다. 아세토니트릴을 진공 하에 제거하고, 생성된 혼합물을 깨끗한 플라스크로 경사 분리하고, 밤새 방치하였다. 형성된 고체를 여과하여 표제 생성물을 얻었다.

[0545] **실시예 14**

[0546] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-(피라진-2-일카르바모일메틸)-피페리디늄 브로마이드

[0547] 이 화합물은 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드 (실시예 13)의 경우와 유사한 방법 [2-브로모-N-이속사졸-3-일-아세트아미드 (중간체 A)를 2-브로모-N-피라진-2-일-아세트아미드 (중간체 G)로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0548] **실시예 15**

[0549] 4-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-메틸-1-([1,3,5]트리아진-2-일카르바모일메틸)-피페리디늄 브로마이드

[0550] 아세토니트릴/클로로포름 (2 ml의 1:1 혼합물) 중 히드록시-디페닐-아세트산 1-메틸-피페리딘-4-일 에스테르 (중간체 F) (0.3 g, 0.9 mmol) 및 2-브로모-N-[1,3,5]트리아진-2-일-아세트아미드 (중간체 J) (0.2 g, 0.9 mmol)를 포함하는 용액을 2 시간 동안 실온에서 아르곤의 불활성 분위기 하에 교반하였다. 표제 생성물을 LC-MS에 의해 관측하였다 (M+ 462.2).

[0551] **실시예 16**

[0552] (1R/S,2R)-2-((R/S)-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-티오펜-2-일-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드

[0553] 이 화합물은 (1R/S,2R)-2-((R/S)-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드 (실시예 1)의 경우와 유사한 방법 [시클로헥실-히드록시-페닐-아세트산을 시클로헥실-히드록시-티오펜-2-일-아세트산 (중간체 E)으로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0554] **실시예 17**

[0555] (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-티오펜-2-일-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드

[0556] 이 화합물은 (1R/S,2R)-3-((R/S)-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드 (실시예 2)의 경우와 유사한 방법 [시클로헥실-히드록시-페닐-아세트산을 시클로헥실-히드록시-티오펜-2-일-아세트산 (중간체 E)으로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0557] **실시예 18**

[0558] (1R/S,2R)-2-((R/S)-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-티오펜-2-일-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드

[0559] 이 화합물은 (1R/S,2R)-2-((R/S)-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드 (실시예 1)의 경우와 유사한 방법 [시클로헥실-히드록시-페닐-아세트산을 시클로펜틸-H-히드록시-티오펜-2-일-아세트산 (중간체 E)으로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0560] **실시예 19**

[0561] (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-시클로펜틸-2-히드록시-2-티오펜-2-일-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드

[0562] 이 화합물은 (1R/S,2R)-3-((R/S)-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드 (실시예 2)의 경우와 유사한 방법 [시클로헥실-히드록시-페닐-아세트산을 시클로펜틸-H-히드록시-티오펜-2-일-아세트산 (중간체 E)으로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0563] **실시예 20**

[0564] (1R/S,2R)-2-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피롤리디늄

[0565] 이 화합물은 (1R/S,2R)-2-((R/S)-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시메틸)-1-(이속사졸-3-일카르바모일

메틸)-1-메틸-피롤리디늄 브로마이드 (실시예 1)의 경우와 유사한 방법 [시클로헥실-히드록시-페닐-아세트산을 9-히드록시-9-플루오렌 카르복실산으로 대체하였음]에 의해 제조하였다.

[0566] **실시예 21**

[0567] (1R/S,3R)-3-(9-히드록시-9H-플루오렌-9-카르보닐옥시메틸)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄

[0568] 이 화합물은 (1R/S,2R)-3-((R/S)-(2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐-아세톡시)-1-(이속사졸-3-일카르바모일메틸)-1-메틸-피페리디늄 브로마이드 (실시예 2)의 경우와 유사한 방법 [시클로헥실-히드록시-페닐-아세트산을 9-히드록시-9-플루오렌 카르복실산으로 대체하였음]에 의해 제조하였다.