

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
C07D 211/56

(11) 공개번호 특2000-0069600  
(43) 공개일자 2000년11월25일

(21) 출원번호	10-1999-7005586	(87) 국제공개번호	WO 1998/28270
(22) 출원일자	1999년06월 19일	(87) 국제공개일자	1998년07월02일
번역문제출일자	1999년06월 19일		
(86) 국제출원번호	PCT/SE1997/02051		
(86) 국제출원출원일자	1997년12월09일		
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 짐바브웨 감비아  EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄  EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투 갈 스웨덴 핀란드  OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고  국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이 잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나 다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지아 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북 한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽 고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키 스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 우 즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 가나 유고슬라비아 인도네시아 시에라리온 미국 짐바브웨		
(30) 우선권주장	9604786-5 1996년12월20일 스웨덴(SE)		
(71) 출원인	아스트라 파마 인크. 펄 프롬		
(72) 발명자	캐나다 엘4와이 1엠4 온타리오 미시싸우가 미들게이트 로드 1004 펠크만, 벤자민  스웨덴에스-11352스톡홀름되벨른스가탄93  로버트, 에드워드  캐나다제이7티2에이1퀘벡세인트라자르드보드레이체스트넛썬클2541		
(74) 대리인	주성민, 김영		

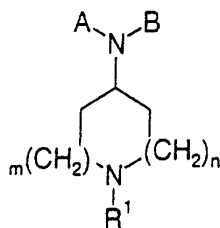
심사청구 : 없음

(54) 진통 효과가 있는 신규 화합물

**요약**

m이 0 또는 1이고 n이 1 또는 2인 화학식 I의 화합물 및 제약상 허용가능한 그들의 염, 이 신규 화합물을 함유하는 제약 조성물, 이들의 치료상 용도, 특히 통증 관리에 있어서의 용도가 개시된다.

<화학식 I>



**색인어**

진통제, 통증, 위장 장애, 척수 손상

## 명세서

### 기술분야

본 발명은 신규 질소 고리 화합물, 이들의 제조 방법, 이들의 용도, 이들을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다. 이 신규 화합물은 치료용으로 사용되며, 특히 통증 치료에 사용된다.

### 배경기술

$\delta$  수용체는 순환계 및 통증 시스템과 같은 많은 생체 기능에 관여하는 것으로 밝혀져 있다. 따라서,  $\delta$  수용체의 리간드는 진통제 및(또는) 고혈압 억제제로서의 잠재적인 용도를 가질 수 있다.  $\delta$  수용체의 리간드는 또한 면역조절 활성을 갖는 것으로 밝혀져 있다.

적어도 3 개의 다른 오피오이드 수용체군 ( $\mu$ ,  $\delta$  및  $\kappa$ )이 현재 동정되었으며, 이 3 개의 군 모두 사람을 비롯한 많은 종의 중추 및 말초 신경계에서 발견된다. 이들 수용체 하나 이상이 활성화되었을 경우 여러 동물 모델에서 무통(無痛)이 관찰되었다.

거의 예외없이, 현재 사용할 수 있는 선택적인 오피오이드  $\delta$  리간드는 본래 펩티드로서 전신 경로로 투여하기는 부적합하다. 펩티드가 아닌 일부  $\delta$  길항제를 일정 기간 사용했었다 (Takemori 및 Portoghesi, 1992, Ann. Rev. Pharmacol. Tox., 32: 239-269. 참조). 이들 화합물, 예를 들면 날트린돌은  $\mu$  수용체 결합에 비해  $\delta$  수용체 결합의 선택도가 더 낮고 (< 10 배 이하), 진통 활성을 전혀 보이지 않기 때문에, 선택도가 높은 비펩티드  $\delta$  리간드의 개발이 요구된다.

따라서, 본 발명의 목적은 진통 효과가 우수하며, 현행  $\mu$  작용제를 능가하는 향상된 부수 효과가 있고, 잠재적으로 경구 효능이 있는 신규 진통제를 찾는 것이었다.

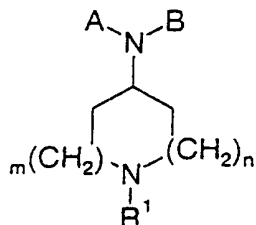
종래 기술에서 이미 밝혀져 현존하는 진통제는 약물동력학적 성질이 빈약하고 전신 경로로 투여할 경우 진통 효과를 나타내지 못한다는 많은 단점을 갖고 있다. 또한, 종래에 공지된, 선호되는 화합물들은 전신 경로로 투여되었을 경우 상당한 경련 효과를 나타낸다고 보고된 바 있다.

상기에 언급된 문제점은 하기한 바와 같이 5원, 6원, 7원 질소 고리일 수 있는 피페리딘 고리를 갖는 신규 화합물을 개발함으로써 해결되었다.

#### 발명의 개요

본 발명에 따른 신규 화합물은 하기 화학식 I로 정의된다.

#### 화학식 I



상기 식에서, m은 0 또는 1이고,

n은 1 또는 2이고,

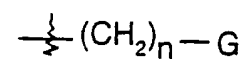
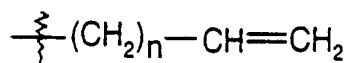
R¹은 수소,

직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬,

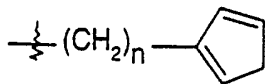
C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬,

C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>(알킬-시클로알킬) (여기서 알킬은 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬이고, 시클로알킬은 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬임),

벤질,



(여기서 G는 5 내지 6개 원자를 갖는 히드로방향족 또는 헤테로방향족기이고, 여기서 헤테로원자는 O, S 및 N임) 및

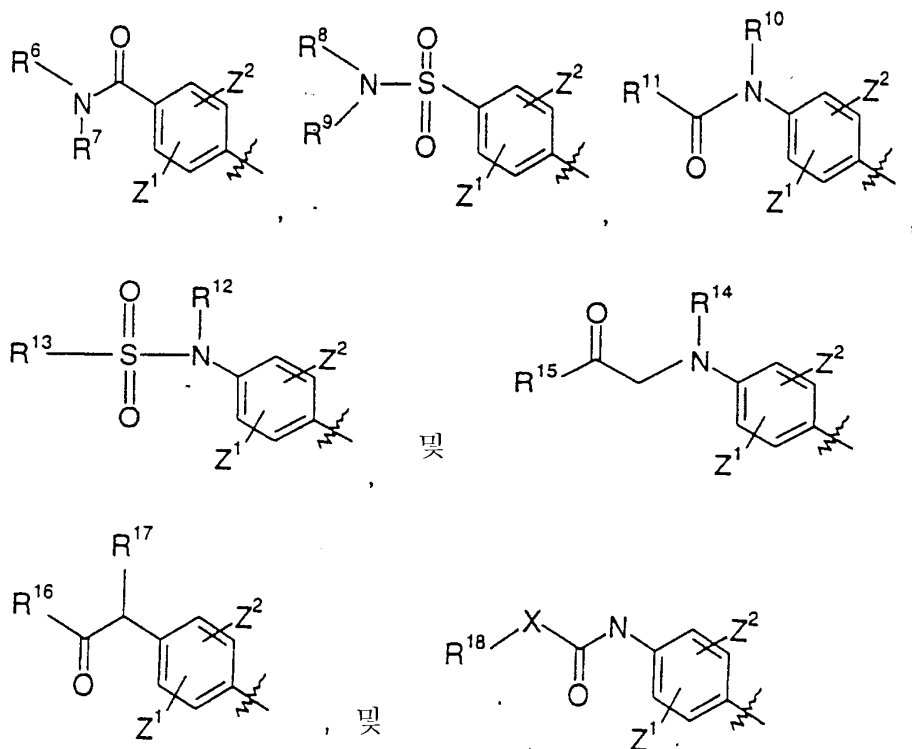


(식 중  $n$ 은 0 또는 1임),

$C_6-C_{10}$  아릴 또는 C, S, N 및 O 중에서 선택된 5 내지 10개의 원자를 갖는 헤테로아릴 (여기서 아릴 및 헤테로아릴은 수소,  $CH_3$ ,  $(CH_2)_pCF_3$ , 할로겐,  $CONR^5R^4$ ,  $COOR^5$ ,  $COR^5$ ,  $(CH_2)_pNR^5R^4$ ,  $(CH_2)_pCH_3(CH_2)_pSOR^5R^4$ ,  $(CH_2)_pSO_2R^5$  및  $(CH_2)_pSO_2NR^5$  (여기서  $R^4$  및  $R^5$ 는 서로 독립적으로 상기  $R^1$ 에 대해 정의된 바와 같고,  $p$ 는 0, 1 또는 2임) 중의 임의의 것에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 그리고 독립적으로 치환될 수 있음),

$(C_1-C_2$  알킬)-( $C_6-C_{10}$  아릴), 또는  $(C_1-C_2$  알킬)헤테로아릴 (여기서 헤테로아릴기는 C, S, N 및 O 중에서 선택된 5 내지 10개의 원자를 가지며, 아릴 또는 헤테로아릴은 수소,  $CH_3$ ,  $CONR^5R^4$ ,  $COOR^5$ ,  $COR^5$ ,  $(CH_2)_qNR^5R^4$ ,  $(CH_2)_qCH_3(CH_2)_qSOR^5R^4$ ,  $(CH_2)_qSO_2R^5$ ,  $(CH_2)_qSO_2NR^5$ , 및  $(CH_2)_qOR^4$  (여기서  $R^4$  및  $R^5$ 는 서로 독립적으로 상기  $R^1$ 에 대해 정의된 바와 같고,  $q$ 는 0, 1 또는 2임) 중의 임의의 것에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 그리고 독립적으로 치환될 수 있음) 중에서 선택된 것이고,

A는



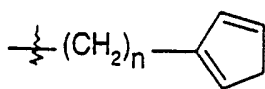
(여기서  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  및  $R^{18}$ 은 상기  $R^1$ 에 대해 정의된 바와 같으며, 각 A 치환체의 페닐 고리는 수소,  $CH_3$ ,  $(CH_2)_rCF_3$ , 할로겐,  $CONR^2R^3$ ,  $CO_2R^2$ ,  $COR^2$ ,  $(CH_2)_rNR^2R^3$ ,  $(CH_2)_rCH_3(CH_2)_rSOR^2$ ,  $(CH_2)_rSO_2R^2$  및  $(CH_2)_rSO_2NR^2R^3$  (여기서  $R^2$  및  $R^3$ 는 각각 독립적으로 상기  $R^1$ 에 대해 정의된 바와 같고,  $r$ 은 0, 1 또는 2임) 중에서 서로 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체  $Z^1$  및  $Z^2$ 에 의해 임의로 그리고 독립적으로 치환될 수 있고, X는 O, S 또는  $NR^{19}$  ( $R^{19}$ 은  $R^1$ 에 대해 정의된 바와 같음)임)이고,

B는 수소,  $CH_3$ ,  $(CH_2)_tCF_3$ , 할로겐,  $(CH_2)_tCONR^5R^4$ ,  $(CH_2)_tNR^5R^4$ ,  $(CH_2)_tCOR^5$ ,  $(CH_2)_tCOOR^5$ ,  $OR^5$ ,  $(CH_2)_tSOR^5$ ,  $(CH_2)_tSO_2R^5$  및  $(CH_2)_tSO_2NR^5R^4$  (여기서  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 상기  $R^1$ 에 대해 정의된 바와 같고,  $t$ 는 0, 1, 2 또는 3임) 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 그리고 독립적으로 치환된, C, S, N 및 O 중에서 선택된 5 내지 10개 원자를 갖는 치환 또는 비치환 방향족, 헤테로방향족, 히드로방향족 또는 헤테로히드로방향족이다.

본 발명의 범위내에는 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염 및 이의 이성질체, 수화물, 이소형태 (isoform) 및 프로드럭 (prodrug)도 포함된다.

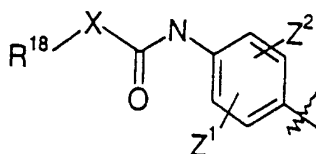
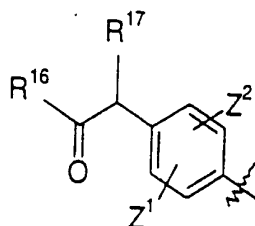
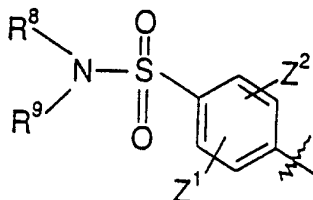
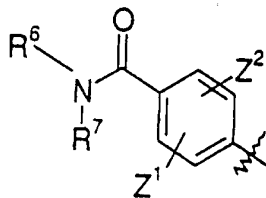
본 발명에 따른 바람직한 화학식 I의 화합물은

$\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---CH=CH}_2$  ,  $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---G}$  (여기서 G는 5 또는 6개의 원자를 갖는 히드로방향족 또는 헤테로방향족기이고, 여기서 헤테로원자는 O, S 및 N 중에서 선택된 것임) 및



(여기서 n은 0 또는 1임) 중에서 선택된 것이고,

A가



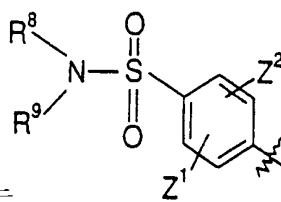
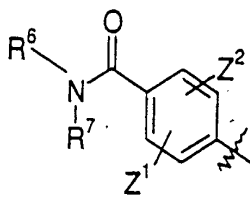
(여기서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$

및  $R^{18}$ 은 서로 독립적으로 상기  $R^1$ 에 대해 정의된 바와 같고,  $Z^1$ ,  $Z^2$  및 X는 서로 독립적으로 상기 정의된 바와 같음) 중에서 선택된 것이고,

B가 수소,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ , 할로젠,  $-(\text{CH}_2)_t\text{CONR}^4$ ,  $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}^4$ ,  $-(\text{CH}_2)_t\text{COR}^5$ ,  $-(\text{CH}_2)_t\text{CO}_2\text{R}^5$  및  $-\text{OR}^5$  (여기서 t는 0 또는 1이고,  $R^4$  및  $R^5$ 는 상기  $R^1$ 에 대해 정의된 바와 같음) 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 각기 임의로 그리고 독립적으로 치환된 페닐, 나프틸, 인돌릴, 벤조푸라닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조티오펜일, 피릴, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 인다닐, 인데닐, 테트라히드로나프틸, 테트라히드로퀴닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐 및 인다졸리닐 중에서 선택된 것인 화학식 I의 화합물들이다.

특히 바람직한 화합물은

$R^1$ 이 ( $\text{C}_1\text{---C}_2$  알킬)페닐 및 수소이고,



A가

또는

(여기서  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ 는 각각 에틸렌기이고,

$Z^1$  및  $Z^2$ 는 상기 정의된 바와 같음)이고,

B가 페닐 또는 나프탈렌이고,

m 및 n이 각각 1이거나 또는 m이 1이고 n이 0인 화학식 I의 화합물이다.

치환체 A 및 B는 각각 고리의 어느 위치에서나 임의로 치환될 수 있다.

본원에서 "할로겐"이란 클로로, 플루오로, 브로모 및 요오도를 의미한다.

본원에서 "아릴"이란 페닐 및 나프틸과 같이 탄소 원자수 6 내지 10인 방향족 고리를 의미한다.

본원에서 "헤테로아릴"이란 고리 내의 5 내지 10 개의 원자 중 하나 이상이 N, S 및 O와 같은 탄소 이외의 것인 방향족 고리를 의미한다.

본원에서 "히드로방향족"이란 고리 내에 5 내지 10 개의 탄소 원자가 있는 부분적으로 또는 완전히 포화된 방향족 고리 구조를 의미한다.

본원에서 "헤테로히드로방향족"이란 고리 내의 5 내지 10 개의 원자 중 하나 이상이 N, S 및 O와 같은 탄소 이외의 것인 부분적으로 또는 완전히 포화된 방향족 고리 구조를 의미한다.

본원에서 "이성질체"란 관능기의 위치 및(또는) 배향이 다른 화학식 I의 화합물을 의미한다. 본원에서 "배향 (orientation)"이란 입체이성질체, 부분입체이성질체, 위치이성질체 및 에난티오머를 의미한다.

본원에서 "이소형태"란 결정 화합물 및 비결정 화합물과 같은 이들의 결정 격자가 다른 화학식 I의 화합물을 의미한다.

본원에서 "프로드럭"이란 에스테르 및 아마이드와 같은 약학적으로 허용되는 유도체를 의미하며, 이 유도체의 결과적인 생체내변환 (biotransformation) 생성물은 활성 약이다. 참고문헌 (Goodman 및 Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 제8판, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, Biotransformation of Drugs, 13-15 쪽)에는 일반적인 프로드럭을 기재하고 있으며, 이는 본 명세서에 참고로 도입된다.

본 발명의 신규 화합물은 치료에 있어서, 특히 만성 통증, 급성 통증, 암 통증, 류마티스성 관절염에 의해 유발되는 통증, 편두통, 내장 통증 등과 같은 각종 통증 상태의 치료에 유용하다. 그러나, 이 목록이 전부는 아니다.

본 발명의 화합물은 또한 면역 조절제, 특히 관절염과 같은 자기면역 질환을 위한 면역 조절제, 피부 이식편, 기관 이식물 및 이와 유사한 수술 필요물을 위한 면역 조절제, 콜라겐 질병을 위한 면역 조절제, 각종 알레르기를 위한 면역 조절제, 항종양제 및 항바이러스제로 사용되기 위한 면역 조절제로서 유용하다.

본 발명의 화합물은 오피오이드 수용체의 변성 또는 기능 장애에 당면해 있거나 이것과 관련되어 있는 질병 상태에 사용할 수 있다. 이는 진단 기술 및 양전자 방출 단층촬영 (PET)과 같은 영상 장치에 동위원소로 표지된 형태로 본 발명의 화합물을 사용하는 것과 관련될 수 있다.

본 발명의 화합물은 설사, 우울증, 요실금, 각종 정신병, 기침, 허파 부종, 각종 위장 장애, 척수 손상의 치료와 알코올, 니코틴, 오피오이드 및 기타 약물 남용의 치료를 비롯한 약물 중독의 치료, 교감신경계의 장애, 예를 들면 고혈압의 치료에 유용하다.

본 발명의 화합물은 일반적인 마취시에 그리고 관찰 마취 (monitored anaesthesia) 동안 마취제로 유용하다. 마취 상태 (예를 들면, 건망증, 무통각증, 근육 이완 및 진정 작용)를 유지하는데 필요한 효과의 균형을 이루기 위해, 다른 성질의 제제와 조합하여 종종 사용된다. 이런 조합에는 흡입 마취제, 최면제, 불안 완화제, 신경근 억제제 및 오피오이드가 포함된다.

동위원소로 표지된 형태의 본 발명의 화합물은 진단제로 유용하다.

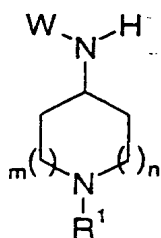
또한, 상기한 임의의 질환 치료용 의약 제조를 위한 상기 화학식 I에 따른 임의의 화합물의 용도도 본 발명의 범위내에 포함된다.

본 발명의 또다른 측면은 상기 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 화학식 I의 화합물 유효량을 투여함으로써, 상기 질환 중 어떤 것을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법이다.

#### 제조 방법

상기한 바와 같은 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II의 아민을 하기 화학식 III의 아릴화제로 아릴화하여 얻어질 수 있다.

#### 화학식 II



#### 화학식 III

W-Z

상기 식에서  $R^1$ , m 및 n은 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같고,

W는 상기 화학식 I에서 정의된 A 또는 B이고,

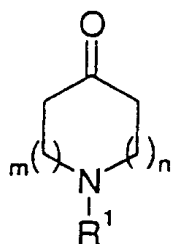
Z는 적절한 치환체, 즉 상기한 공정에 사용되기에 적합한 반응성 성분으로서, 이는 당업자에게 이해될 것이며, 바람직하게는 할로겐, 트리플레이트( $CF_3SO_3^-$ ), 메실레이트( $CH_3SO_3^-$ ), 토실레이트( $CH_3(C_6H_4)SO_3^-$ ), 트리부틸주석, 트리아세톡시납, 디아릴비스무트, 보레이트( $B(OH)_2$ ), 구리염 또는 당업계에 알려진 다른 기이다. 아릴화는 금속, 바람직하게는 Cu, Ni, Pd 또는 이들의 적당한 염, 착물, 산화물 또는 수산화물에 의해 촉매될 수 있다. 상기 화학식 II의 4-아미노피페리딘은 염기, 바람직하게는 트리에틸아민, 4-디메틸아미노피페리딘,  $K_2CO_3$ , NaOH, NaH, 리튬 디이소프로필아미드, 나트륨 tert-부톡시드 또는 그 유사물을 아릴화 공정 전이나 그 동안에 처리하여 완전히 또는 부분적으로 그에 상응하는 음이온으로 전환될 수 있다.

이 반응은 착제, 바람직하게는 트리페닐포스핀, 트리페닐아르신, 디벤질리덴아세톤, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸, 1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센, 산소 또는 당업계에 공지된 이러한 종류의 다른 화합물의 존재하에 수행될 수 있다. 이 반응은 경우에 따라 1종 이상의 용매, 예를 들면 톨루엔, 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드, 디옥산, 아세토니트릴 또는 디메틸술폭시드의 존재하에 또는 용매 혼합물 중에서 수행될 수 있다.

상기 화학식 I의 화합물에서  $R^1$ 과 A 및 B의 치환체는 당업계에서 공지된 방법, 예를 들면 환원, 산화 및 알킬화에 의해 화학식 II 및 III의 화합물로부터 화학식 I의 화합물을 제조한 후 또는 그 과정 중에 변형(modification)될 수 있다.

화학식 II의 아민은 하기 화학식 IV의 케톤을 하기 화학식 V의 치환된 아릴아민으로 환원적 아민화시켜 제조할 수 있다.

#### 화학식 IV



식 중,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , m 및 n은 상기 화학식 I에 정의된 바와 같다.

#### 화학식 V

$W-NH_2$

W는 상기 화학식 II에서 정의된 바와 같다.

환원적 아민화는 부른스테트 또는 루이스산 및 환원제를 포함하는 1 또는 2 단계 공정으로 수행될 수 있다. 적절한 산은 황산, 폴리인산, 4-톨루엔술포산, 티탄 이소-프로폭시드, 삼염화알루미늄, 붕소 삼불화 디에틸에테레이트 등이다. 적절한 환원제는 촉매, 바람직하게는 Pd, Pd-C, Pd(OH)<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>, Rh-C 또는 라 니-니켈, 수소화붕소나트륨, 수소화붕소시아노나트륨, 수소화알루미늄리튬, 디보란, 디-이소-부틸알루미늄히드ريد 등이 존재하는 상태에서의 수소이다. 이 반응은 유기 또는 무기일 수 있는 1종 이상의 용매, 예를 들면 톨루엔, 디클로로메탄, 에테르, 알코올, 아세트산, 물 또는 용매 혼합물 중에서 수행될 수 있다.

화학식 II에서  $R^1$  및 W에 대한 치환체는 당업계에서 공지된 방법, 예를 들면 환원, 산화 및 알킬화에 의해 화학식 II 및 III의 화합물로부터 화학식 I의 화합물을 제조한 후 또는 그 과정 중에, 또는 화학식 IV 및 V의 화합물로부터 화학식 II의 화합물을 제조한 후 또는 그 과정 중에 변형될 수 있다.

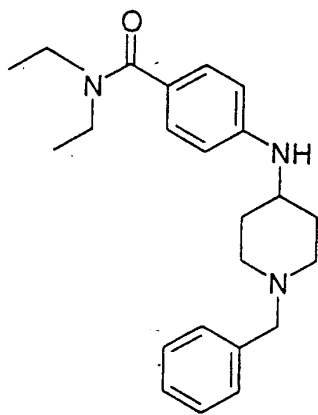
화학식 III, IV 및 V의 화합물은 시판되는 것이며, 문헌적 방법으로 제조되거나 당업계에 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

이제부터 본 발명은 다음의 실시예를 통해 보다 상세하게 설명될 것이나, 이것으로 본 발명이 제한되는 것으로 간주되어서는 안된다.

#### 실시예

##### <실시예 1>

## (i) 4-[N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-아미노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 1)의 제조



실온에서  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (14.8 mL, 50 mmol)을 4-아미노-(N,N-디에틸)-벤즈아미드 (4.81 g, 25 mmol) 및 1-벤질-4-피페리돈 (6.95 mL, 37.5 mmol)의 혼합물에 첨가했다. 이 혼합물을 2 시간 동안 40 °C에서 초음파 처리하고, 15 시간 동안 60 °C에서 교반시켰다. 이 혼합물을 얼음조에서 냉각시키고, EtOH (100 mL) 및  $\text{NaBH}_4$  펠렛 (3.5 g, 91 mmol)을 가했다. 1 시간 동안 0 °C에서 교반시키고, 20 시간 동안 실온에서 교반시킨 후, 1 M  $\text{NH}_4\text{OH}$  (50 mL)를 가했다. 이 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여액의 각 층을 분리하고, 수층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL)로 추출하고, 한데 합한 유기상을  $\text{NaHCO}_3$  (포화수용액, 100 mL)로 세척하고,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 으로 건조했다. 이 혼합물을 여과하고, 농축하고, 잔류물을 크로마토그래피 (구배, PhMe 대  $\text{Me}_2\text{CO}$ ) 및 결정화 (PhMe)하여 표제 화합물 1 (7.48 g, 82%)을 베이지색 고체로 얻었다.

IR (KBr): 3343, 2939, 1608, 1528, 1459, 1422, 1339, 1285, 1174, 1091, 981, 827, 735  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.32 (d, 4H), 7.26 (t, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.54 (d, 2H), 3.72 (br s, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.42 (br d, 4H), 3.32 (br s, 1H), 2.84 (d, 2H), 2.15 (t, 2H), 2.02 (d, 2H), 1.48 (q, 2H), 1.17 (t, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 171.7, 148.1, 138.3, 129.1, 128.5, 128.2, 127.0, 125.3, 112.2, 63.1, 52.2, 49.8, 41.5 (br), 32.4, 13.6 (br).

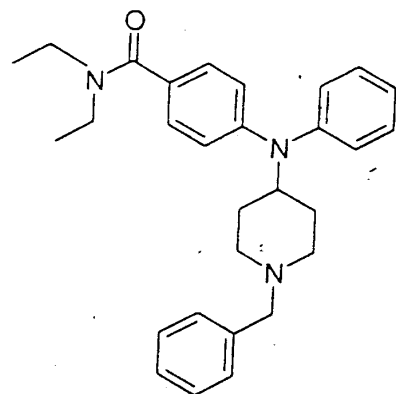
PhMe에서 재결정하여 분석용 샘플을 얻었다.

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$ 에 대한 분석:

이론치: C, 75.58; H, 8.55; N, 11.50.

실측치: C, 75.58; H, 8.63; N, 11.31.

## (ii) 4-[N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-아닐리노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 2)의 제조



PhMe (25 mL) 중의 4-[N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-아미노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 1) (0.58 g, 1.59 mmol),  $\text{Ph}_3\text{Bi}$  (0.84 g, 1.90 mmol) 및  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.43 g, 2.38 mmol)의 혼합물을 110 °C에서 15 시간 동안 가열했다.  $\text{Ph}_3\text{Bi}$  (0.84 g, 1.90 mmol) 및  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.43 g, 2.38 mmol)를 가하고, 이 혼합물을 6 시간 동안 환류시키면서 교반했다.  $\text{Ph}_3\text{Bi}$  (0.84 g, 1.90 mmol) 및  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.43 g, 2.38 mmol)을 가하고, 혼합물을 15 시간 동안 환류시키면서 교반하고, 냉각시키고, 1 M  $\text{NH}_4\text{OH}$  (5 mL)로 반응을 중단시켰다. 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반시키고, EtOAc (25 mL)로 희석하고 셀라이트 (등록상표) 패드를 통해 여과했다. 여액 중의 각 층을 분리하고, 진한 청색 수층을 EtOAc (25 mL)로 추출하고 한데 합한 유기상을  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) 및 염수 (25 mL)로 세척하고,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 로 건조했다. 혼합물을 여과, 농축하고, 잔류물을 크

로마토그래피 (구배, PhMe 대 Me<sub>2</sub>CO)로 정제하여 표제 화합물 2 (0.33 g, 47%)를 무색 오일로서 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.53 (t, 2H), 7.29–7.18 (m, 8H), 7.01 (d, 2H), 6.58 (d, 2H), 3.85 (t, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.42 (d, 4H), 2.95 (d, 2H), 2.11(t, 2H), 1.92 (d, 2H), 1.51 (q, 2H), 1.17 (t, 6H).

<sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>): 171.5, 149.0, 143.6, 138.2, 129.5, 129.1, 128.7, 128.2, 128.1, 127.0, 126.7, 125.4, 116.0, 63.1, 55.5, 53.3, 40 (br), 30.7, 13 (br).

분석용 샘플은 에테르/EtOH 중의 유리 염기 용액을 얼음냉각 희석 에테르계 HCl에 첨가하여 히드로클로라이드 형태로 얻었다.

IR(KBr): 3423, 2975, 2934, 2529, 1606, 1458, 1285, 1094, 750, 705 cm<sup>-1</sup>.

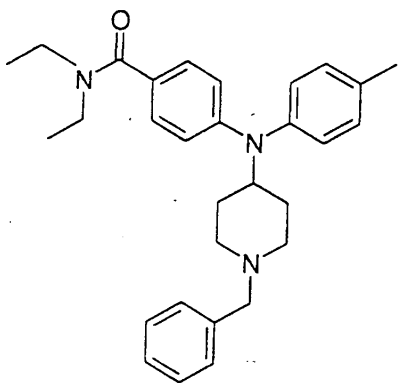
C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O·HCl·H<sub>2</sub>O에 대한 분석

이론치: C, 70.21; H, 7.72; N, 8.47

실측치: C, 70.02; H, 7.61; N, 8.35

<실시예 2>

4-[N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-4-메틸-아닐리노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 3)



PhMe (20 mL) 중의 4-[N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-아미노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 1) (0.37 g, 1.00 mmol), 트리-4-톨릴비스무트 (1.59 g, 3.30 mmol) 및 Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.54g, 3.00 mmol)의 혼합물을 16 시간 동안 환류시키면서 가열했다. 이 혼합물을 냉각시키고, H<sub>2</sub>O (2 mL)로 반응을 중단시켰다. 혼합물을 1 시간 동안 교반시키고, EtOAc (25 mL)로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 여액의 각 층을 분리하고, 수층을 EtOAc (25 mL)로 추출하고, 한데 합한 유기상을 H<sub>2</sub>O (50 mL) 및 염수 (25 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조했다. 이 혼합물을 여과하고, 농축하고, 잔류물을 크로마토그래피 (구배, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 대 8% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여 표제 화합물 3 (0.09 g, 20%)을 무색 오일로서 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.30–7.16 (m, 9H), 6.94 (d, 2H), 6.52 (d, 2H), 3.83 (t, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.42 (d, 4H), 2.93 (d, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.07 (t, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.50 (q, 2H), 1.16 (t, 6H).

<sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>): 171.6, 149.7, 140.4, 138.2, 136.1, 130.2, 130.2, 129.0, 128.1, 128.0, 126.9, 125.3, 113.8, 63.0, 55.4, 53.3, 41 (br), 30.5, 21.0, 13 (br).

분석용 샘플을 유리 염기의 에테르 용액을 얼음냉각 희석 에테르계 HCl에 첨가하여 히드로클로라이드 형태로 얻었다.

IR (KBr): 2936, 2528, 1605, 1510, 1457, 1428, 1284, 1094, 952, 742, 701 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O·HCl·0.5 H<sub>2</sub>O에 대한 분석

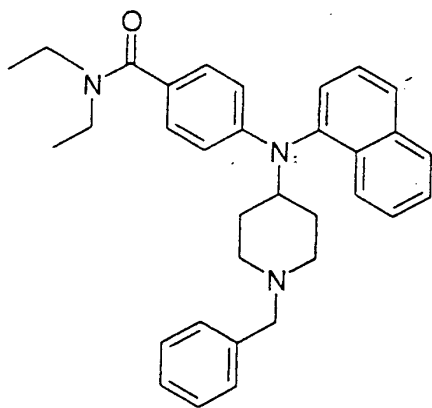
이론치: C, 71.91; H, 7.84; N, 8.39

실측치: C, 71.75; H, 7.83; N, 8.32

<실시예 3>



## 4-[N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-1-나프틸아미노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 4)의 제조



PhMe (20 mL) 중의 4-[N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-아미노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 1) (0.37 g, 1.00 mmol), 트리-1-나프틸비스무트 (0.53 g, 1.20 mmol) 및  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.27 g, 1.50 mmol) 중의 혼합물을 17 시간 동안 환류시키면서 가열했다. 트리-1-나프틸비스무트 (0.53 g, 1.20 mmol) 및  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.27 g, 1.50 mmol)를 실온에서 첨가했다. 혼합물을 22 시간 동안 환류시키면서 교반하고, 냉각시키고, 1 M  $\text{NH}_4\text{OH}$  (5 mL)로 반응을 중단시켰다. 혼합물을 30 분 동안 교반시키고, EtOAc (25 mL)로 희석하고, 셀라이트 (등록상표) 패드로 여과했다. 여액 중의 각 층을 분리하고 진한 청색 수층을 EtOAc (25 mL)로 추출하고 한데 합한 유기상을  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) 및 염수 (25 mL)로 세척하고  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 로 건조했다. 혼합물을 여과, 농축하고 잔류물을 크로마토그래피 (구배, PhMe 대  $\text{Me}_2\text{CO}$ )로 정제하여 표제 화합물 4 (0.41 g, 83%)를 갈색 고체로서 얻었다.

IR (KBr): 2939, 2796, 1619, 1511, 1456, 1420, 1346, 1282, 1180, 1099, 783  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.87 (t, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.31(d, 1H), 7.28-7.19 (m, 5H), 7.17 (d, 2H), 6.41 (d, 2H), 4.08 (t, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.40 (d, 4H), 2.89 (d, 2H), 2.11 (t, 2H), 2.08 (br s, 2H), 1.50 (br s, 2H), 1.14 (t, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 171.7, 149.8, 138.9, 138.1, 135.0, 133.4, 129.1, 129.0, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.0, 126.4, 126.2, 126.1, 124.6, 124.5, 112.2, 63.0, 56.5, 53.3, 40 (br), 30.4, 13.5 (br).

EtOH로부터 재결정하여 분석용 샘플을 얻었다.

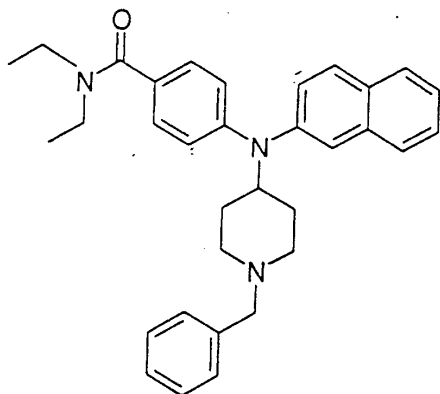
$\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}$ 에 대한 분석

이론치: C, 80.61; H, 7.59; N, 8.55

실측치: C, 80.48; H, 7.41; N, 8.52

<실시예 4>

## 4-[N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-2-나프틸아미노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 5)



PhMe (35 mL) 중의 4-[N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-아미노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 1) (0.67 g, 1.83 mmol), 트리-2-나프틸비스무트 (0.97 g, 2.20 mmol) 및  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.50 g, 2.75 mmol)의 혼합물을 15 시간 동안 환류시키면서 가열했다. 트리-2-나프틸비스무트 (0.97 g, 2.20 mmol) 및  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.50 g, 2.75 mmol)를 가하고, 혼합물을 22 시간 동안 환류시키면서 교반했다. 트리-2-나프틸비스무트 (0.97 g, 2.20 mmol) 및  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.50 g, 2.75 mmol)를 첨가했다. 70 시간 동안 환류시킨 후, 혼합물을 냉각시키고, 1 M  $\text{NH}_4\text{OH}$  (10 mL)로 반응을 중단시켰다. 이 혼합물을 30 분 동안 교반시키고, EtOAc (35 mL)로 희석

하고, 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 여액 중의 각 층을 분리하고, 진한 청색 수층을 EtOAc (35 mL)로 추출하고, 한데 합한 유기상을 H<sub>2</sub>O (75 mL) 및 염수 (35 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조했다. 혼합물을 여과, 농축하고, 잔류물을 크로마토그래피 (구배, PhMe 대 Me<sub>2</sub>CO)로 정제하여 표제 화합물 5 (0.63 g, 70%)을 갈색 오일로 얻었으며, 이를 방치해 두면 고체화되었다.

IR (KBr): 2935, 2807, 1614, 1510, 1424, 1284 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.83–7.78 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.48–7.42 (m, 3H), 7.27–7.21 (m, 7H), 7.10 (dd, 1H), 6.66 (d, 2H), 3.94 (t, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.43 (br s, 4H), 2.94 (d, 2H), 2.14 (t, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.17 (t, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 171.4, 148.8, 141.3, 138.1, 134.2, 131.2, 129.2, 129.0, 128.1, 128.0, 127.5, 127.4, 127.2, 126.9, 126.2, 125.4, 125.3, 116.8, 63.0, 55.8, 53.3, 41 (br), 30.7, 13.6 (br).

MeOH로부터 분석용 샘플을 얻었다.

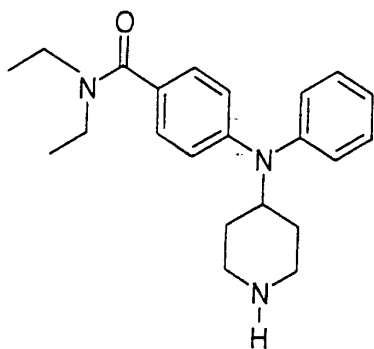
C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O에 대한 분석

이론치: C, 80.61; H, 7.59; N, 8.55

실측치: C, 80.35; H, 7.59; N, 8.46

<실시예 5>

N,N-디에틸-4-(N-피페리딘-4-일-아닐리노) 벤즈아미드 (화합물 6)의 제조



MeOH (25 mL) 중의 4-[N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-아닐리노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 2) (1.21 g, 2.74 mmol)의 용액을 Pd(OH)<sub>2</sub>/탄소의 촉매량이 존재하는 상태에서 4일 동안 60 psi로 수소첨가했다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축하고, 잔류물을 크로마토그래피 (구배, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 대 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1) 대 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (aq., conc.) (80:18:2))로 정제하여 표제 화합물 6 (0.62 g, 64%)을 무색 오일로서 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.37 (t, 2H), 7.25–7.22 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 6.61 (d, 2H), 3.98 (t, 1H), 3.42 (br d, 4H), 3.17 (d, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.00 (d, 2H), 1.71 (br s, 1H), 1.41 (q, 2H), 1.18 (t, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 171.4, 148.2, 143.1, 129.8, 128.0, 127.9, 127.7, 125.7, 116.9, 53.5, 44.4, 41 (br), 28.7, 13.5 (br).

분석용 샘플은 유리 염기의 에테르 용액을 얼음냉각 회석 에테르계 HCl에 첨가하여 히드로클로라이드 형태로 얻었다.

IR(KBr): 3426, 3359, 2936, 2722, 1603, 1473, 1281, 1091, 708, 503 cm<sup>-1</sup>.

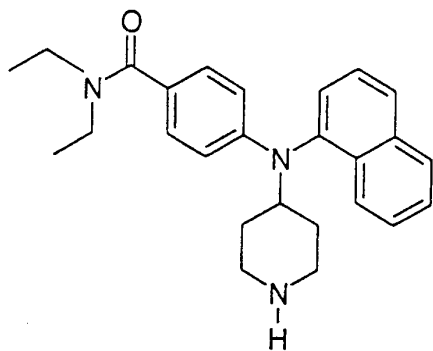
C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O•HCl•H<sub>2</sub>O에 대한 분석

이론치: C, 65.09; H, 7.95; N, 10.35

실측치: C, 65.37; H, 7.94; N, 10.38

<실시예 6>

## N,N-디에틸-4-([N-피페리딘-4-일]-1-나프틸아미노)벤즈아미드 (화합물 7)의 제조



EtOH (20 mL) 중의 4-[N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-1-나프틸아미노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 4) (0.22 g, 0.45 mmol)의 용액을 Pd(OH)<sub>2</sub>/탄소의 촉매량이 존재하는 상태에서 4일 동안 60 psi로 수소첨가했다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축하고, 잔류물을 크로마토그래피 (구배, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 대 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1) 대 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (aq., conc.) (80:18:2))로 정제하여 표제 화합물 7 (0.12 g, 67%)을 무색 오일로 얻었으며, 이는 방치해 두면 고체화되었다.

IR (KBr): 2942, 1609, 1512, 1448, 1280 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.86 (t, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.42 (d, 2H), 4.20 (t, 1H), 3.40 (br d, 4H), 3.06 (d, 2H), 2.79–2.63 (m, 3H), 2.03 (br s, 2H), 1.39 (br s, 2H), 1.14 (t, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 171.6, 149.4, 138.7, 134.8, 133.3, 128.7, 128.2, 128.1, 127.9, 126.3, 126.1, 126.0, 124.4, 124.2, 112.1, 56.1, 46.0, 41 (br), 31.3, 13.4 (br).

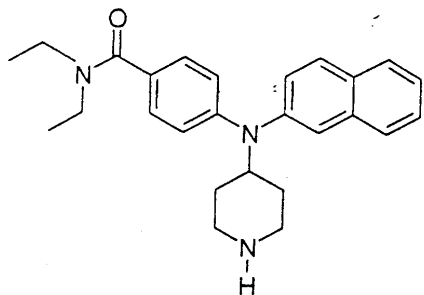
C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O\*1.25 H<sub>2</sub>O에 대한 분석

이론치: C, 73.64; H, 7.96; N, 9.91

실측치: C, 73.77; H, 7.54; N, 9.96

<실시예 7>

## N,N-디에틸-4-([N-피페리딘-4-일]-2-나프틸아미노)벤즈아미드 (화합물 8)의 제조



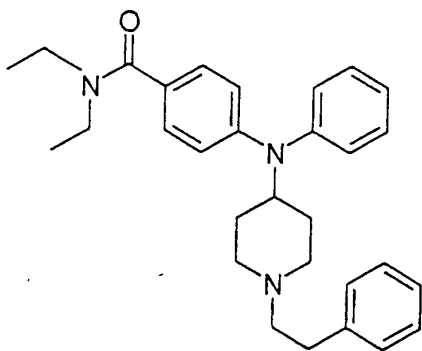
(1-클로로에틸) 클로로포르메이트 (58 μL, 0.53 mmol)를 실온에서 디클로로에탄 (2.5 mL) 중의 4-[N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-2-나프틸아미노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 5) (105 mg, 0.21 mmol) 용액에 첨가했다. 이 혼합물을 17 시간 동안 환류시키면서 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 농축했다. 메탄올 (2.5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 2.5 시간 동안 환류시키면서 가열하고, 냉각시키고 농축했다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 및 1 M NH<sub>4</sub>OH (10 mL) 사이에 분배했다. 각 층을 분리하고, 유기상을 H<sub>2</sub>O (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 건조했다. 이 혼합물을 여과하고, 농축하고, 잔류물을 크로마토그래피 (구배, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 대 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (aq., conc.) (85:13.5:1.5)) 및 HPLC (LiChroPrep RP-18, 0.1% TFA/H<sub>2</sub>O 중의 0.1% TFA/MeCN으로 그 양을 증가시키면서 용출함)로 정제하여 표제 화합물 8 (30 mg)을 트리플루오로아세테이트로서 얻었다.

IR (순물질): 3420, 1680, 1600 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, TFA 염) δ: 1.10 (6H, m), 1.78 (2H, m), 2.10 (2H, m, CH(CH)CH(N)CH(CH)), 3.00 (2H, m, CH(CH)NHCH(CH)), 3.35 (6H, m), 4.15 (1H, m), 6.65 (2H, m), 7.00 (1H, m), 7.20 (2H, m), 7.40 (3H, m), 7.75 (3H, m, Ar).

<실시예 8>

## 4-[N-(1-[2-페닐에틸]-피페리딘-4-일)-아닐리노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 9)의 제조



(2-브로모에틸)벤젠 (0.18 mL, 1.30 mmol)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 중의 N,N-디에틸-4-(N-피페리딘-4-일-아닐리노) 벤즈아미드 (화합물 6) (0.21 g, 0.59 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.10 mL, 0.75 mmol) 및 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘의 얼음냉각 용액에 교반시키면서 첨가했다. 교반된 혼합물을 5 시간 동안 실온에 도달하도록 놓아두고, 16 시간 동안 환류시키면서 가열한 후, 실온으로 냉각시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL)로 희석하고,  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL), 염수 (15 mL)로 세척하고,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 로 건조했다. 이 혼합물을 여과하고, 농축하고, 잔류물을 크로마토그래피 (구배, PhMe 대 PhMe /  $\text{Me}_2\text{CO}$  (1:2))로 정제하여 표제 화합물 9 (0.11 g, 40%)를 무색 오일로 얻었으며, 이는 방치해 두면 고체화되었다.

IR (KBr): 2928, 1612, 1504, 1437, 1280, 1980, 754  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.36 (t, 2H), 7.30–7.15 (m, 8H), 7.01 (d, 2H), 6.61 (d, 2H), 3.88 (t, 1H), 3.42 (br d, 4H), 3.08 (d, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.17 (t, 2H), 1.97 (d, 2H), 1.55 (q, 2H), 1.18 (t, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_2$ ): 171.5, 149.0, 143.5, 140.3, 129.6, 128.6, 128.6, 128.4, 128.1, 126.8, 126.1, 125.4, 116.1, 60.6, 55.5, 53.5, 41 (br), 33.9, 30.7, 13.6 (br).

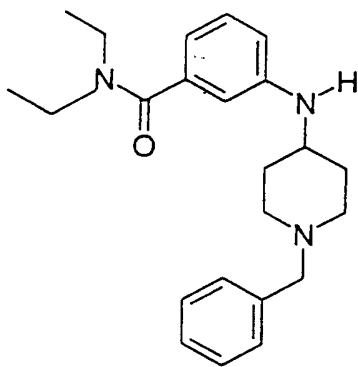
$\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O} \cdot 0.2 \text{ C}_3\text{H}_6\text{O}$ 에 대한 분석

이론치: C, 78.66; H, 8.24; N, 8.99.

실측치: C, 78.55; H, 7.75; N, 8.91.

<실시예 9>

## (i) 3-[N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-아미노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 10)의 제조



$\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (0.70 mL, 2.37 mmol)를 실온에서 3-아미노-(N,N-디에틸) 벤즈아미드 (150 mg, 0.78 mmol) 및 1-벤질-4-피페리돈 (0.18 mL, 0.97 mmol)의 혼합물에 첨가했다. 이 혼합물을 40  $^\circ\text{C}$ 에서 6 시간 동안 초음파 처리하고, 15 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 이 혼합물을 얼음조에서 냉각하고,  $\text{EtOH}$  (5 mL) 및  $\text{NaBH}_4$  (75 mg, 1.98 mmol)를 첨가했다. 1 시간 동안 0  $^\circ\text{C}$ 에서 교반시키고, 2일 동안 실온에서 교반시킨 후, 2 M  $\text{NH}_4\text{OH}$  (5 mL)을 첨가했다. 이 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반하고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과했다. 여액 중의 각 층을 분리하고, 수층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 mL)로 추출했다. 한 데 합한 유기상을 10%  $\text{HCl}$  (2x15 mL)로 세척했다. 합한 수성 추출물에서 pH는 2 N  $\text{NaOH}$ 로 10으로 조절하고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 mL)로 추출했다. 한 데 합한 유기 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하고, 여과 및 농축하고, 잔류물을 크로마토그래피 (9:1:0.1  $\text{EtOAc}$ :헵탄:  $\text{Et}_3\text{N}$ )로 정제하여 표제 화합물 10 (173 mg, 61%)을 담황색 진한 오일로서 얻었다.

IR (순물질): 3333, 1612  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.40–7.10 (7H, m), 6.55 (2H, m), 3.50 (4H, m), 3.22 (4H, m), 2.80 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.00 (2H, m), 1.43 (2H, m), 1.20 (3H, m), 1.05 (3H, m).

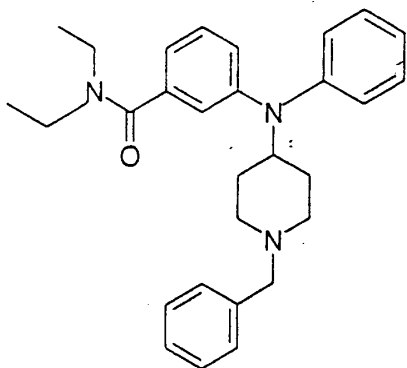
$^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 171.6, 147.1, 138.3, 138.2, 129.1, 129.0, 128.1, 126.9, 114.6, 113.8, 110.6, 63.0, 52.2, 49.8, 43.1, 38.9, 32.4, 14.1, 12.8.

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 2.1 \text{ H}_2\text{O}$ 에 대한 분석

이론치: C, 63.07; H, 8.28; N, 9.59.

실측치: C, 63.19; H, 7.94; N, 9.25.

(ii) 3-[N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-아닐리노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 11)의 제조



톨루엔 (10 mL) 중의 3-[N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-아미노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 10) (360 mg, 0.98 mmol),  $\text{Ph}_3\text{Bi}$  (1.10 g, 2.50 mmol), 및  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.45 g, 2.48 mmol)의 혼합물을 12 시간 동안 110  $^\circ\text{C}$ 에서 가열했다.  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.45 g)을 더 첨가하고, 이 혼합물을 12 시간 동안 더 110  $^\circ\text{C}$ 에서 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 물 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과했다. 여액 중의 각 층을 분리하고, 유기상을 물, 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하고 농축했다. 잔류물을 크로마토그래피 (9: 1 EtOAc/헵탄)로 처리하여 표제 화합물 11 (255 mg, 59%)을 담황색 진한 오일로서 얻었다.

IR (순물질): 3056, 3010, 2937, 2810, 1629  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.40–6.60 (14H, m), 3.80 (1H, m), 3.43 (4H, bs), 3.20 (2H, bs), 2.90 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.90 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.20 (3H, bs), 1.00 (3H, bs).

$^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 171.3, 147.3, 144.4, 138.1, 129.3, 129.0, 128.0, 126.9, 126.4, 123.9, 119.7, 117.5, 116.5, 62.9, 55.3, 53.2, 43.0, 39.0, 30.6, 14.0, 12.7.

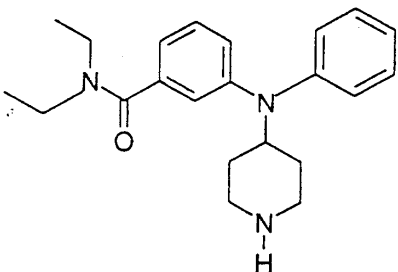
$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O} \cdot 1.25\text{HCl} \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ 에 대한 분석

이론치: C, 70.15; H, 7.41; N, 8.47; Cl, 8.94.

실측치: C, 69.69; H, 7.34; N, 8.25; Cl, 8.96.

<실시예 10>

N,N-디에틸-3-(N-피페리딘-4-일-아닐리노) 벤즈아미드 (화합물 12)의 제조



EtOH (15 mL) 중의 3-[N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-아닐리노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 11) (102 mg, 0.23 mmol)를 40 psi에서 촉매량의  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ /탄소의 존재하에 2 시간 동안 수소첨가했다. 이 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 농축했다. 잔류물을 크로마토그래피 (9: 1:0.5 EtOAc/헵탄/ $\text{Et}_3\text{N}$ )로 정제하여 표제 화합물 12 (50 mg, 81 %)를 담황색 점성 오일로 얻었다.

IR: (HCl-염, 순물질) 3421, 1597, 1494  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.80–6.50 (9H, m), 4.00 (1H, m), 3.21 (2H, bs), 3.30 (2H, m), 3.20 (2H, bs), 2.90 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.17 (3H, bs), 1.00 (3H, bs).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 171.0, 143.7, 140.7, 138.0, 129.5, 129.2, 128.2, 124.5, 119.7, 117.9, 116.5, 53.2, 43.1, 41.1, 39.0, 28.7, 14.0, 8.9.

분석용 샘플은 유리 용기의 에테르 용액을 얼음냉각 희석 에테르에 HCl에 첨가하여 히드로클로라이드 형태로 얻었다.

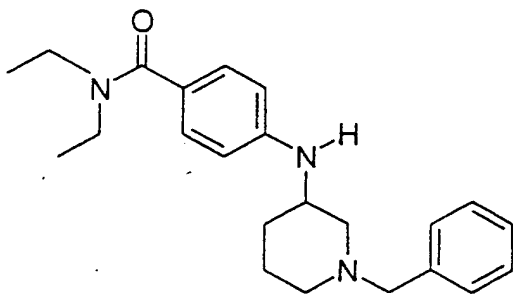
$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 1.3 \text{ H}_2\text{O}$ 에 대한 분석

이론치: C, 62.30; H, 8.08; N, 9.91.

실측치: C, 62.40; H, 7.67; N, 9.80.

<실시예 11>

(i) 4-[N-(1-벤질-피페리딘-3-일)-아미노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 13)의 제조



$\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (2.2 mL, 7.45 mmol)를 실온에서 4-아미노-(N,N-디에틸) 벤즈아미드 (0.36 g, 1.87 mmol) 및 1-벤질-3-피페리돈 (0.70 g, 3.69 mmol)의 혼합물에 첨가했다. 이 혼합물을 40 °C에서 1 시간 동안 초음파 처리하고, 15 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 혼합물을 얼음조에서 냉각하고, EtOH (15 mL) 및  $\text{NaBH}_4$  (0.21 g, 5.55 mmol)를 첨가했다. 16 시간 동안 실온에서 교반시키고, 2 M  $\text{NH}_4\text{OH}$  (15 mL)를 첨가했다. 이 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 여액 중 각 층을 분리하고, 수층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x15 mL)로 추출했다. 한데 합한 유기상을 10% HCl (2x20 mL)로 세척했다. 한데 합한 수성 추출물에서 pH는 2 N NaOH를 써서 10으로 맞추고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 mL)으로 추출했다. 한데 합한 유기 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하고, 여과 및 농축했다. 잔류물을 크로마토그래피 (9: 1:0.1 EtOAc/헵탄/ $\text{Et}_3\text{N}$ )로 정제하여 표제 화합물 13 (0.32 g, 47%)을 담황색 진한 오일로 얻었다.

IR (순물질): 3320, 1736, 1608  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.20 (7H, m), 6.50 (2H, m), 4.22 (1H, bs), 3.60–3.30 (7H, m), 2.60 (1H, m), 2.35 (3H, m), 1.65 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.10 (6H, m).

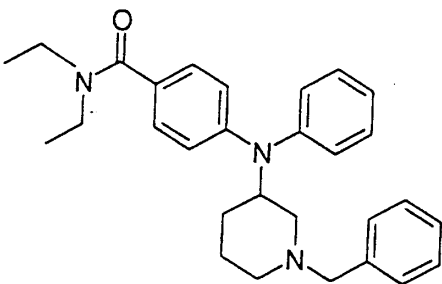
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 171.7, 147.9, 138.1, 128.7, 128.4, 128.1, 126.9, 124.9, 112.1, 63.0, 58.6, 53.5, 48.3, 41.4, 28.6, 22.3, 13.4.

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 2.1 \text{ H}_2\text{O}$ 에 대한 분석

이론치: C, 62.81; H, 8.30; N, 9.55.

실측치: C, 62.75; H, 7.94; N, 9.63.

(ii) 4-[N-(1-벤질-피페리딘-3-일)-아닐리노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 14)의 제조



톨루엔 (5 mL) 중의 4-[N-(1-벤질-피페리딘-3-일)-아미노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 13) (0.29 mg,

0.79 mmol),  $\text{Ph}_3\text{Bi}$  (0.87 g, 1.98 mmol) 및  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.36 g, 1.98 mmol)의 혼합물을 12 시간 동안 110 °C에서 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과했다. 여액 중의 각 층을 분리하고, 유기상을 물, 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하고 농축했다. 잔류물을 크로마토그래피 (9:1 EtOAc/헵탄) 처리하여 표제 화합물 14 (0.24 g, 67%)를 담황색 점성 오일로 얻었다.

IR (순물질): 3056, 3012, 2938, 2800, 1613, 1492  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.40–7.10 (10H, m), 6.95 (2H, d), 6.55 (2H, d), 4.05 (1H, m), 3.45 (2H, s), 3.38 (4H, bs), 3.19 (1H), 2.75 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.80–1.60 (4H, m), 1.12 (6H, m).

분석용 샘플은 유리 용기의 에테르 용액을 얼음냉각 회석 에테르계 HCl에 첨가하여 히드로클로라이드 형태로 얻었다.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 171.4, 148.8, 143.4, 138.2, 129.3, 128.7, 128.6, 128.4, 128.0, 127.8, 126.8, 125.3, 123.9, 115.7, 62.9, 57.2, 54.4, 53.2, 42(b), 29.8, 25.9, 13.4(b).

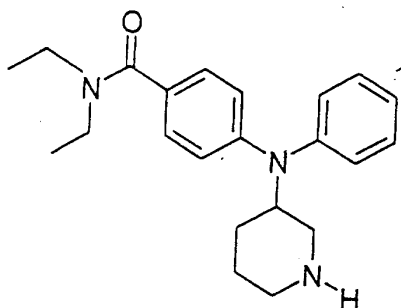
$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O} \cdot 1.25\text{HCl} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석

이론치: C, 70.15; H, 7.41; N, 8.47; Cl, 8.94.

실측치: C, 70.30; H, 7.30; N, 8.43; Cl, 8.34.

<실시예 12>

N,N-디에틸-4-(N-피페리딘-3-일-아닐리노) 벤즈아미드 (화합물 15)의 제조



EtOH (10 mL) 중의 4-[N-(1-벤질-피페리딘-3-일)-아닐리노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 14) (0.28 g, 0.63 mmol)의 용액을 30 psi에서 촉매량의  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ /탄소의 존재하에 6 시간 동안 수소첨가시켰다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축하였으며, 잔류물을 크로마토그래피 (구배, 9:1:0 내지 9:1:0.5 EtOAc/헵탄/ $\text{Et}_3\text{N}$ )로 정제하여 표제 화합물 15 (80 mg, 36%)를 담황색 점성 오일로 얻었다.

IR:(순물질) 3300–3500, 1609, 1464  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.35 (2H, m), 7.18 (3H, m), 6.95 (2H, m), 6.56 (2H, m), 4.30 (1H, bs), 4.0 (1H, m), 3.38 (4H, bs), 2.95 (1H, m), 2.35 (2H, m), 1.95 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.15 (2H, m), 1.10 (6H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 171.3, 148.5, 142.8, 129.3, 128.5, 127.7, 126.4, 125.5, 115.4, 54.1, 49.3, 45.4, 44–38(b), 29.9, 25.6, 13.3(b).

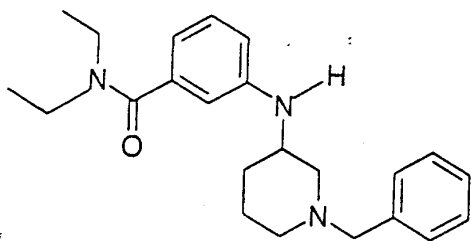
$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석

이론치: C, 66.87; H, 7.86; N, 10.63.

실측치: C, 66.85; H, 7.68; N, 10.44.

<실시예 13>

(i) 3-[N-(1-벤질-피페리딘-3-일)-아미노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 16)의 제조



$\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (6.2 mL, 21.0 mmol)를 실온에서 3-아미노-(N,N-디에틸) 벤즈아미드 (1.0 g, 5.2 mmol) 및 1-

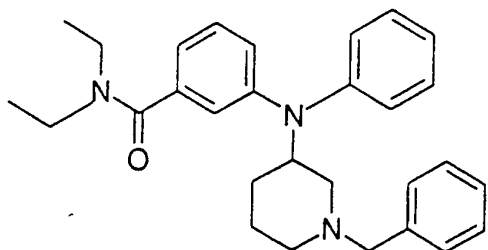
벤질-3-피페리돈 (2.0 g, 10.6 mmol)의 혼합물에 첨가했다. 이 혼합물을 40 °C에서 2 시간 동안 초음파 처리하고, 실온에서 16 시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 얼음조에서 냉각하고, EtOH (30 mL) 및 NaBH<sub>4</sub> (0.60 g, 15.9 mmol)를 첨가했다. 실온에서 16 시간 동안 교반시킨 후, 2 M NH<sub>4</sub>OH (20 mL)를 첨가했다. 이 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 여액 내의 각 층을 분리하고, 수층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x25 mL)로 추출했다. 한데 합한 유기상을 10% HCl (2x25 mL)로 세척하고, 한데 합한 수성 추출물에서 pH를 2 N NaOH를 써서 10으로 맞추고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x25 mL)로 추출했다. 한데 합한 유기 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과 및 농축했다. 잔류물을 크로마토그래피 (9:1:0.1 EtOAc/헵탄/ Et<sub>3</sub>N)로 정제하여 표제 화합물 16 (1.10 g, 58%)을 담황색 점성 오일로 얻었다.

IR (순물질): 3327, 1606, 1440 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.40–7.00 (7H, m), 6.60–6.40 (2H, m), 4.20 (1H, bs), 3.50 (4H, m), 3.20 (2H, bs), 2.60 (1H, m), 2.40–2.20 (3H, m), 1.70 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.20 (3H, bs), 1.00 (3H, bs).

<sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>): 171.4, 146.9, 138.1, 137.9, 128.9, 128.6, 127.9, 126.7, 114.1, 113.5, 110.4, 62.8, 58.5, 53.3, 48.3, 42.9, 38.7, 28.6, 22.2, 13.9, 12.6.

(ii) 3-[N-(1-벤질-피페리딘-3-일)-아닐리노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 17)의 제조



톨루엔 (5 mL) 중의 3-[N-(1-벤질-피페리딘-3-일)-아미노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 16) (0.25 g, 0.68 mmol), Ph<sub>3</sub>Bi (0.75 g, 1.70 mmol), 및 Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.31 mg, 1.70 mmol)의 혼합물을 110 °C에서 14 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과했다. 여액 내의 각 층을 분리하고, 유기상을 물 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 농축했다. 잔류물을 크로마토그래피 (9:1 EtOAc/헵탄)로 처리하여 표제 화합물 17 (0.16 g, 52%)를 담황색 점성 오일로 얻었다.

IR (순물질): 3010, 2930, 1630, 1610 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.40–6.60 (14H, m), 4.05 (1H, m), 3.45 (4H, bs), 3.18 (2H, m), 2.75 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.80–1.60 (4H, m), 1.18 (3H, bs), 1.00 (3H, bs).

<sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>): 171.3, 147.1, 144.5, 138.3, 138.1, 129.3, 129.1, 128.8, 128.1, 126.9, 125.9, 123.7, 119.8, 117.8, 116.9, 63.0, 57.5, 54.4, 53.2, 43.1, 39.0, 29.9, 25.0, 14.1, 12.8.

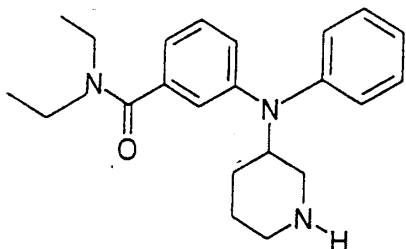
C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O\*1.4HCl\*0.5 H<sub>2</sub>O에 대한 분석

이론치: C, 69.38; H, 7.46; N, 8.37; Cl, 9.91.

실측치: C, 69.11; H, 7.14; N, 8.08; Cl, 10.12.

<실시예 14>

N,N-디에틸-3-(N-피페리딘-3-일-아닐리노) 벤즈아미드 (화합물 18)의 제조



EtOH (5 mL) 중의 3-[N-(1-벤질-피페리딘-3-일)-아닐리노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 17) (50 mg, 0.11 mmol) 용액을 30 psi에서 촉매량의 Pd(OH)<sub>2</sub>/탄소의 존재하에 6 시간 동안 수소첨가했다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하였으며, 잔류물을 크로마토그래피 (구배, 9:1:0 내지 9:1:0.5 EtOAc/헵탄/Et<sub>3</sub>N)로 처리하여 표제 화합물 18 (15 mg, 36%)을 담황색 점성 오일로 얻었다.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.40–6.60 (9H, m), 4.40 (1H, m), 3.60 (2H, m), 3.40 (2H, bs), 3.15 (3H, m), 2.50 (2H, m), 1.80 (2H), 1.20 (2H, m), 1.18 (3H, bs), 0.95 (3H, bs).

$^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 171.2, 146.9, 144.0, 138.0, 129.4, 126.4, 124.3, 119.7, 117.8, 116.5, 54.1, 45.1, 43.1, 39.0, 30.0, 14.0, 12.7.

분석용 샘플을 유리 용기의 에테르 용액을 얼음냉각 희석 에테르에 HCl에 첨가하여 히드로클로라이드 형태로 얻었다.

IR: (순물질) 3412, 1598, 1493  $\text{cm}^{-1}$ .

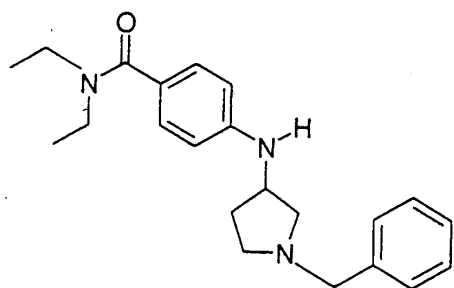
$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석

이론치: C, 65.09; H, 7.95; N, 10.35.

실측치: C, 65.03; H, 7.80; N, 10.02.

<실시예 15>

(i) 4-[N-(1-벤질-피롤리딘-3-일)-아미노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 19)의 제조



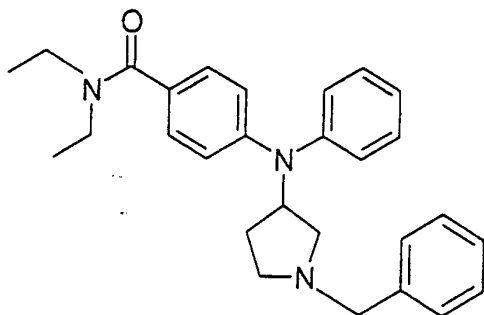
$\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (3.1 mL, 10.4 mmol)을 실온에서 4-아미노-(N,N-디에틸) 벤즈아미드 (0.50 g, 2.51 mmol) 및 1-벤질-3-피롤리돈 (0.85 mL, 5.30 mmol)의 혼합물에 첨가했다. 이 혼합물을 40 °C에서 3 시간 동안 초음파 처리하고, 실온에서 16 시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 얼음조에서 냉각시키고, EtOH (30 mL) 및  $\text{NaBH}_4$  (0.30 g, 8.00 mmol)를 첨가했다. 실온에서 16 시간 동안 교반시킨 후, 2 M  $\text{NH}_4\text{OH}$  (20 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 여액 내의 각 층을 분리하고, 수층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x20 mL). 한데 합한 유기상을 10% HCl (2x20 mL)로 세척했다. 한데 합한 수성 추출물에서 pH는 2 N NaOH를 써서 10으로 맞추고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x20 mL)로 추출했다. 한데 합한 유기 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하고, 여과 및 농축하고, 잔류물을 크로마토그래피 (구배, 9:1:0.5 내지 9:0:1 EtOAc/헵탄/ $\text{Et}_3\text{N}$ )로 정제하여 표제 화합물 19 (0.40 g, 44%)를 담황색 점성 오일로서 얻었다.

IR (순물질): 3322, 1609, 1527, 1455  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.40–7.10 (7H, m), 6.60–6.40 (2H, m), 4.20 (1H, m), 3.95 (1H, m), 3.55(2H, s), 3.35 (4H, bs), 2.70 (2H, m), 2.50–2.35 (2H, m), 2.25 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.15(6H, bt).

$^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 171.4, 148.2, 138.4, 128.5, 128.2, 128.1, 126.7, 126.1, 113.8, 112.1, 60.5, 59.9, 52.5, 51.9, 41(b), 32.2, 13.3.

(ii) 4-[N-(1-벤질-피롤리딘-3-일)-아닐리노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 20)의 제조



톨루엔 (10 mL) 중의 4-[N-(1-벤질-피롤리딘-3-일)-아미노]-N,N-디에틸 벤즈아미드 (화합물 19) (0.40 g, 1.14 mmol),  $\text{Ph}_3\text{Bi}$  (1.25 g, 2.84 mmol) 및  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.52 g, 2.86 mmol) 중의 혼합물을 110 °C에서 16 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 물 (5 mL)을 첨가하고 혼합물을 셀라이트를 통해 여과했다. 여액을 물, 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하고, 농축했다. 잔류물을 크로마토그래피 (95:5 EtOAc/MeOH)

처리하여 표제 화합물 20 (0.19 g, 40%)을 담황색 점성 오일로성 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.40–7.18 (10H, m), 7.05 (2H, m), 6.70 (2H, m), 4.57 (1H, m), 3.60 (1H, bd), 3.40 (5H, m), 2.80 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.58 (2H, m), 2.20 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.18 (6H, bs).

$^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 171.4, 149.3, 145.2, 138.9, 129.4, 128.4, 128.1, 128.0, 127.7, 127.2, 126.7, 125.0, 117.1, 60.3, 58.3, 57.8, 53.0, 41(b), 29.5, 13.4.

분석용 샘플을 유리 염기의 에테르 용액을 얼음냉각 희석 에테르계 HCl에 첨가하여 히드로클로라이드 형태로 얻었다.

IR (순물질): 3430, 1610, 1457  $\text{cm}^{-1}$ .

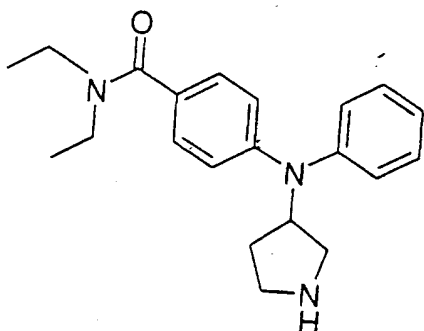
$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석

이론치: C, 68.99; H, 7.24; N, 8.62.

실측치: C, 68.99; H, 7.57; N, 8.62.

<실시에 16>

N,N-디에틸-4-(N-피롤리딘-3-일-아닐리노) 벤즈아미드 (화합물 21)의 제조



화합물 20 (90 mg, 0.2105 mmol),  $\text{NH}_4\text{O}_2\text{CH}$  (27 mg, 0.4282 mmol) 및 촉매량의 10% Pd/C의 MeOH (5 ml) 중의 혼합물을 실온에서 밤새 격렬하게 교반시켰다. 촉매를 셀라이트를 통해 제거하고, 여액을 진공 응축시켜서 샘플 원액을 얻고, 이를 MPLC (100:0 내지 9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH(10% TEA), 실리카겔 60으로 수행)로 정제하여 표제 화합물 21 (30 mg, 42%)을 담황색 진한 오일로성 얻었다.

IR (HCl 염, 필름)  $\nu$ : 3428 (NH), 1607 ( $\text{CONEt}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (유리 아민, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (6H, m,  $2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.90 (1H, m,  $\text{ArNCHCH}(\text{CH})\text{CH}_2$ ), 2.30 (1H, m,  $\text{ArNCHCH}(\text{CH})\text{CH}_2$ ), 2.58 (2H, m,  $\text{ArNCHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.95 (1H, m,  $\text{NHCH}(\text{CH})\text{CH}_2$ ), 3.23 (1H, m,  $\text{NHCH}(\text{CH})\text{CH}_2$ ), 3.40 (4H, bs,  $2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.70 (1H, m,  $\text{ArNCH}$ ), 6.68 (2H, m, Ar), 7.02 (2H, m, Ar), 7.22 (3H, m, Ar), 7.38 (2H, m, Ar).

$^{13}\text{C}$  NMR (유리 아민, 100Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.4, 29.7, 41.9, 54.6, 57.9, 59.3, 117.5, 125.5, 127.9, 128.0, 129.7, 144.8, 149.2, 171.2.

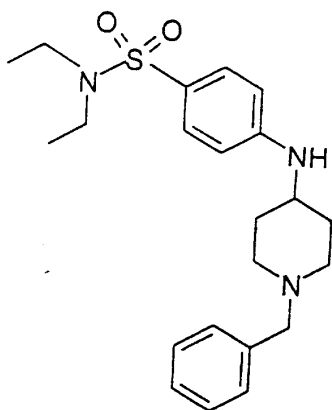
실험적 분석:

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{OCl}_2\cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 이론치: C, 57.66; H, 7.37; N, 9.61.

실측치: C, 57.86; H, 7.38; N, 9.03.

<실시에 17>

## (i) 4-[N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-아미노]-N,N-디에틸 벤젠술폰아미드 (화합물 22)의 제조



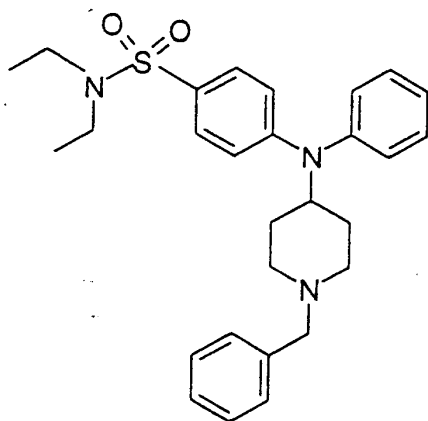
$\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  (2.10 mL, 7.10 mmol)을 실온에서 4-아미노-(N,N-디에틸)-벤젠술폰아미드 (0.81 g, 3.55 mmol) 및 1-벤질-4-피페리돈 (0.99 mL, 5.32 mmol)의 혼합물에 첨가했다. 이 혼합물을 40 °C에서 40 분 동안 초음파 처리하고, 60 °C에서 18 시간 교반시켰다. 이 진한색 혼합물을 얼음조에서 냉각시키고, EtOH (15 mL) 및  $\text{NaBH}_4$  펠렛 (0.5 g, 13.2 mmol)을 차례로 첨가했다. 1 시간 동안 0 °C에서 교반시키고, 20 시간 동안 실온에서 교반시킨 후, 1 M  $\text{NH}_4\text{OH}$  (5 mL)를 첨가했다. 이 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 여액 내의 각 층을 분리하고, 수층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL)로 추출하고, 합한 유기상을  $\text{NaHCO}_3$  (aq., sat., 25 mL)로 세척하고,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 로 건조했다. 혼합물을 여과하고, 농축하였으며, 그 잔류물을 크로마토그래피 (구배, PhMe 대  $\text{Me}_2\text{CO}$ )로 정제하여 표제 화합물 22 (0.91 g, 46%)를 황갈색 고체로 얻었다.

IR (KBr): 2942, 1560, 1520, 1321, 1146, 920  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.55 (d, 2H), 7.34–7.23 (m, 5H), 6.54 (d, 2H), 4.08 (d, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.29 (br s, 1H), 3.17 (q, 4H), 2.85 (d, 2H), 2.16 (t, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.51 (q, 2H), 1.11 (t, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 150.2, 138.2, 129.1, 129.0, 128.2, 127.0, 126.8, 63.0, 52.1, 49.6, 41.9, 32.2, 14.1.

## (ii) 4-[N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-아닐리노]-N,N-디에틸 벤젠술폰아미드 (화합물 23)의 제조



4-[N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-아미노]-N,N-디에틸 벤젠술폰아미드 (화합물 22) (0.44 g, 1.10 mmol),  $\text{Ph}_3\text{Bi}$  (0.58 g, 1.31 mmol) 및  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.30 g, 1.64 mmol)의 PhMe (20 mL) 중의 혼합물을 24 시간 동안 환류시키면서 가열했다.  $\text{Ph}_3\text{Bi}$  (0.58 g, 1.31 mmol) 및  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.30 g, 1.64 mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 24 시간 동안 환류시키면서 교반했다.  $\text{Ph}_3\text{Bi}$  (0.58 g, 1.31 mmol) 및  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.30 g, 1.64 mmol)를 첨가했다. 24 시간 동안 환류시킨 후, 혼합물을 냉각시키고, 1 M  $\text{NH}_4\text{OH}$  (5 mL)로 반응을 중단시켰다. 이 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시키고, EtOAc (25 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 여액 중의 각 층을 분리하고, 진한 청색 수층을 EtOAc (25 mL)로 추출하고, 한데 합한 유기상을  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) 및 염수 (25 mL)로 세척하고,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 으로 건조했다. 이 혼합물을 여과하고, 농축하고, 그 잔류물을 크로마토그래피 (구배, PhMe 대  $\text{Me}_2\text{CO}$ )로 정제하여 표제 화합물 23 (50 mg, 10%)을 갈색 오일로 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.51 (d, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.30–7.22 (m, 5H), 7.07 (d, 2H), 6.48 (d, 2H), 3.86 (t, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.18 (q, 4H), 2.94 (d, 2H), 2.11 (t, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.50 (q, 2H), 1.11 (t, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 151.8, 141.5, 138.1, 131.1, 129.9, 129.1, 128.6, 128.1, 127.5, 127.0, 125.9, 112.7, 63.0, 55.8, 53.1, 42.0, 30.6, 14.2.

HPLC (LiChroPrep RP-18, 0.1% TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  중의 0.1 % TFA/MeCN으로 그 양을 증가시키면서 용출) 처리하여 분석용 샘플을 백색 고체로서 얻었다.

IR (KBr): 3433, 1677, 1586, 1496, 1324, 1196, 1148,  $719\text{cm}^{-1}$ .

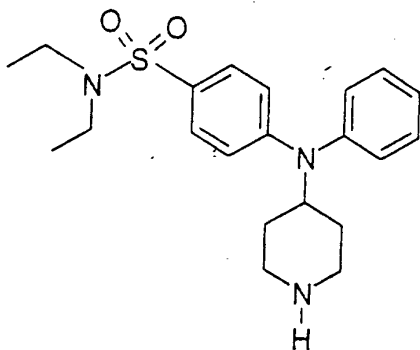
$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 1.25 \text{ CF}_3\text{COOH}$ 에 대한 분석

이론치: C, 59.07; H, 5.89; N, 6.78.

실측치: C, 59.00; H, 6.01; N, 7.01.

<실시예 18>

N,N-디에틸-4-(N-피페리딘-4-일-아닐리노) 벤젠술폰아미드 (화합물 24)의 제조



(1-클로로에틸) 클로로포르메이트 (10  $\mu\text{L}$ , 0.1 mmol)을 실온에서 톨루엔 (1 ml) 중의 4-[N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-아닐리노]-N,N-디에틸 벤젠술폰아미드 (화합물 23) (19 mg, 40  $\mu\text{mol}$ ) 용액에 첨가했다. 이 혼합물을 16 시간 동안 환류시키면서 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 농축했다. 메탄올 (1 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 4 시간 동안 환류시키면서 가열했고, 냉각시키고, 농축했다. 이 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 및 1 M  $\text{NH}_4\text{OH}$  (5 mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 유기상을  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 로 건조했다. 이 혼합물을 여과 및 농축하고, 그 잔류물을 HPLC (LiChroPrep RP-18, 0.1% TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  중의 0.1% TFA/MeCN의 양을 증가시키면서 용출)로 정제하여 표제 화합물 24 (13 mg, 84%)를 트리플루오로아세테이트로서 얻었다.

IR (KBr): 3420, 1658, 1199, 1146,  $714\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ :  $\delta$ : 7.66–7.63 (m, 4H), 7.55 (t, 1H), 7.28 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 4.50 (t, 1H), 3.54 (d, 2H), 3.35–3.23 (m, 6H), 2.34 (d, 2H), 1.73 (q, 2H), 1.19 (t, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ : 153.4, 142.4, 132.8, 131.7, 130.1, 129.7, 128.8, 114.4, 53.6, 45.2, 43.6, 29.2, 14.9.

$\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \times 2 \text{ CF}_3\text{COOH} \times 1.5 \text{ H}_2\text{O}$ 에 대한 분석

이론치: C, 46.73; H, 5.33; N, 6.54.

실측치: C, 46.54; H, 5.01; N, 6.71.

본 발명을 수행하는 지금까지 공지된 최선의 양태는 실시예 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 17 및 18의 화합물을 사용하는 것이다.

제약 조성물

본 발명에 따른 신규 화합물은 경구, 근육내, 피하, 국부, 비내, 복강내, 흉부내, 정맥내, 경막, 척수강내, 뇌실내 (intracerebroventricular)로, 그리고 관절 내로의 주입에 의해 투여할 수 있다.

바람직한 투여 경로는 경구, 정맥내, 또는 근육내 투여이다.

용량은 투여 경로, 질병의 중세, 환자의 나이 및 체중과, 개별 환자에게 최적의 개인 양생법 및 용량 수준을 결정할 때 주치의가 일반적으로 고려하는 기타 요인에 따라 달라질 것이다.

본 발명의 화합물로 제약 조성물을 제조하기 위한 제약상 허용가능한 불활성 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태의 제제로는 분말, 정제, 분산성 과립제, 캡슐, 카세이 및 좌약 등이 있다.

고체 담체는 희석제, 붕괴제, 가용화제, 윤활제, 현탁제, 결합제 또는 정제 붕해제로도 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있으며, 이는 또한 캡슐화 물질일 수도 있다.

분말의 경우 담체는 미분된 고체이며, 이는 미분된 활성 성분과 혼합되어 있다. 정제의 경우는 활성 성

분이 필수적인 결합성을 갖는 담체와 적당한 비율로 혼합된 후 원하는 모양과 크기로 압축된다.

좌약 조성물을 제조하는 경우, 지방산 글리세라이드와 코코아 버터의 혼합물과 같은 저융점 왁스를 먼저 용융시킨 후, 활성 성분을 그 안에 분산시키는데, 예를 들면 교반을 통해서 분산시킨다. 용융된 균질 혼합물을 그 다음 편리한 크기의 주형에 붓고, 냉각 및 고형화시킨다.

적당한 담체로는 탄산마그네슘, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 락토오즈, 당, 펙틴, 덱스트린, 전분, 트래거캔스, 메틸 셀룰로오즈, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오즈, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이 있다.

제약상 허용가능한 염으로는 아세테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비카르보네이트, 비타르트레이트, 브로마이드, 칼슘 아세테이트, 칼실레이트, 카르보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 디히드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루카테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜알라사닐레이트, 핵살레소르시네이트, 히드라바민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드록시나프토에이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸술포에이트, 유케이트, 나프실레이트, 니트레이트, 파모에이트(엠보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 수바세테이트, 숙시네이트, 술포에이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 트리에트요오다이드, 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 프로카인, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연 등이 있다.

바람직한 제약상 허용가능한 염은 히드로클로라이드, 트리플루오로아세테이트 및 비타르트레이트이다.

조성물이라는 용어는, 활성 성분 (다른 담체를 포함 또는 불포함)이 담체로 둘러싸여 담체와 결합되어 있는 캡슐을 제공하는 담체인 캡슐화 물질과 활성 성분과의 배합을 포괄하는 것이다. 이와 유사하게 카세이 (cachet)도 포괄된다.

정제, 분말, 카세이 및 캡슐은 경구 투여에 적합한 고형 투약 형태로 사용될 수 있다.

액체 형태의 조성물로는 용액제, 현탁제, 에멀전제 등이 있다. 활성 화합물의 멸균수 또는 물-프로필렌 글리콜 용액을 비경구 투여에 적합한 액체 제제의 예로 언급할 수 있다. 액체 조성물은 또한 폴리에틸렌 글리콜 수용액으로 용액제로 제조될 수도 있다.

경구 투여에 적합한 수용액제는 활성 성분을 물에 용해시키고 필요하다면 적당한 착색제, 풍미제, 안정화제 및 증정제를 첨가하여 제조할 수 있다. 경구 투여용 수성 현탁제는 미분된 활성 성분을 천연 합성 감, 수지, 메틸 셀룰로오즈, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오즈 및 제약 분야에 공지된 다른 현탁제와 같은 점성 물질과 함께 물에 분산시켜서 제조할 수 있다.

제약 조성물은 단위 투여형인 것이 바람직하다. 그러한 형태에서는 조성물이 활성 성분의 적당한 양을 함유하는 단위 용량으로 나뉜다. 단위 투약 형태는 포장된 제제일 수 있으며, 이 포장은 이산량 (discrete quantity)의 제제를 함유하며, 예를 들면 바이알 (vial) 또는 앰플에 포장된 정제, 캡슐 및 분말 등이 있다. 단위 투약 형태는 캡슐, 카세이 또는 정제 자체일 수도 있으며, 또는 적당한 수의 이들 포장된 형태일 수 있다.

생물학적 평가

#### A) 시험관내 모델

##### 세포 배양

클론링된 사람  $\mu$ ,  $\delta$  및  $\kappa$  수용체와 네오마이신 저항성을 발현하는 사람 293S 세포를 티랑 플라스크 내의 무칼슘 DMEM 10 % FBS, 5 % BCS, 0.1 % 플루로닉 (Pluronic) F-68 및 제네티신 600  $\mu\text{g/ml}$  이 함유된 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>의 현탁액에서 증식시켰다.

##### 막 제조

세포를 펠렛화하여 용균 (lysis) 완충액 (50 mM 트리스, pH 7.0, 2.5 mM EDTA, 사용하기 전에 PMSF가 에탄올 0.1 M 스톱으로부터 0.1 mM로 첨가됨)을 15 분 동안 얼음 위에서 인큐베이션시킨 후, 폴리트론으로 30 초 동안 균질화했다. 현탁액을 10 분 동안 4 °C에서 1000 g (최대)으로 원심분리했다 (spin). 상층 물을 얼음 위에 보관하고 펠렛을 재현탁하고 상기와 같이 원심분리했다. 원심분리시킨 상기 두 샘플로부터 얻은 상층물을 합하고 46,000 g (최대)으로 30 분 동안 원심분리했다. 펠렛을 냉각 트리스 완충액 (50 mM 트리스/Cl, pH 7.0)에 현탁시키고 다시 원심분리했다. 마지막 펠렛을 막 완충액 (50 mM 트리스, 0.32 M 수크로오즈, pH 7.0)에 재현탁시켰다. 폴리프로필렌 튜브 내에서 일부 (1 ml)를 드라이아이스/에탄올에서 냉동시켜서 사용전까지 -70 °C에 보관했다. 단백질 농도를 변형된 로리 (Lowry) 정량분석으로 SDS를 사용하여 결정했다.

##### 결합 분석

막을 37 °C에서 해동시켜서 얼음상에서 냉각시키고 25 게이지 바늘을 3회 통과시키고 결합 완충액 (50 mM 트리스, 3 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mg/ml BSA (시그마 A-7888), pH 7.4, 0.22 m 필터를 통해 여과한 후 4 °C에서 보관하고, 여기에 5  $\mu\text{g/ml}$  아프로티닌, 10  $\mu\text{M}$  베스타틴, 10  $\mu\text{M}$  디프로틴 A를 새로이 첨가하고, DTT는 첨가하지 않음)으로 희석시켰다. 일부 100  $\mu\text{l}$  (단백질  $\mu\text{g}$ 에 대해, 표 1 참조)를 적당한 방사능 리간드 (표 1 참조) 100  $\mu\text{l}$  및 각종 농도의 시험 펩티드 100  $\mu\text{l}$ 가 든 얼음냉각된 12 x 75 mm 폴리프로필렌 튜브에 첨가했다. 전체 (TB) 및 비특이적 (NS) 결합을 10  $\mu\text{M}$  날록손의 존재 및 부재시에 각각 측정했다. 튜브를 볼텍싱하고 25 °C에서 60 내지 75 분 동안 인큐베이션시키고, 그 후 내용물을 신속하게 진공 여과하고 얼음냉각 튜브당 약 12 ml의 세척 완충액 (50 mM 트리스, pH 7.0, 3 mM MgCl<sub>2</sub>)으로 0.1 % 폴리에틸렌아민 내에서 2 시간 이상 사전에 세제에 담가둔 GF/B 필터 (Whatman 제품)를 통해 세척했다. 6 내지 7 ml의 섬광 유체가 든 작은 유리병에서 적어도 12 시간 동안 필터에 세제를 처리한 후 필터에 남아있는 방사능 활성 (dpm)을 베타 카운터로 측정했다. 분석을 96-플레이스 딥 웰 플레이트에서 수행한다면, 여과는 96

플레이스 PEI 세제 처리된 단일필터 상에서 이루어지며, 이를 3 x 1 ml 세척 완충액으로 세척하고 55 °C 오븐에서 2 시간 동안 건조했다. 필터 플레이트를 웰당 50  $\mu$ l의 MS-20 섬광 유체를 첨가한 후 탑카운트 (TopCount) (Packard 제품)로 카운팅했다.

#### 데이터 분석

특이적 결합 (SB)을 TB-NS로 계산했고, 각종 시험 펩티드가 존재하는 경우 비교용 SB의 백분율로 나타냈다. 특이적으로 결합된 방사능 리간드를 대체할 때 리간드에 대한 IC<sub>50</sub> 및 힐 계수 ( $n_H$ )의 값을 로지트 플롯 (logit plot) 또는 리간드 (Ligand), 그래프패드 프리즘 (GraphPad Prism), 시그마플롯 (Sigma Plot), 또는 리셉터피트 (ReceptorFit)와 같은 곡선 대응 (curve fitting) 프로그램으로부터 계산했다. K<sub>i</sub> 값은 쉐-프루소프 (Cheng-Prusoff) 방정식으로부터 계산되었다. 시험된 리간드에 대해 IC<sub>50</sub>, K<sub>i</sub> 및  $n_H$ 의 평균  $\pm$  S.E.M.이 적어도 3 개의 대체 곡선으로 보고되었다.

#### 수용체 포화 실험

예상 K<sub>d</sub>의 0.2 내지 5 배 (필요한 방사능 리간드의 양이 충분하면 10 배까지)의 농도로 적당한 방사능 리간드를 사용하여 세포막 상에서 결합 분석을 수행하여 방사능 리간드 K<sub>d</sub> 값을 결정했다. 특이적 방사능 리간드 결합을 pmole/mg 막 단백질로 표현했다. 개별 실험에서 K<sub>d</sub> 및 B<sub>max</sub> 값을 한 장소 모델 (one-site model)을 따라 각각으로부터 특이적으로 결합된 방사능 리간드 (B) 대 nM 유리 방사능 리간드 (F)의 비선형 대응 (nonlinear fitting)로부터 얻었다.

#### B) 생물학적 모델 (생체내 모델)

쥐에서 프로인즈 완전 보조제 (freund's complete adjuvant; FCA) 및 좌골신경낭 유도 기계적 이질통증

#### 동물

수술시 175 내지 200 g의 무게가 나가는 수컷 스프라그 돌리 (Sprague-Dawley) 쥐 (Charles River, St-Constant, Canada)를 사용했다. 이들을 세 군으로 나누어 20 °C로 자동온도가 조절되도록 한 방에서 12 : 12 시간의 낮/밤 주기로 물과 음식을 자유롭게 먹게하면서 사육했다. 원하는 체중에 도달하면 수술전에 2 일 이상 적응하도록 했다. 실험은 동물연구에 관한 의료윤리위원회의 승인을 받았다.

#### 실험 절차

##### 프로인즈 완전 보조제

할로세인 (Halothane) 용기에서 쥐를 우선 마취시킨 후 왼쪽 발의 바깥쪽 두번째와 세번째 발가락 사이의 발등 부위에 FCA 10  $\mu$ l를 주사 (s.c.)했다. 그 다음 동물을 마취에서 깨어나게 하고 이들의 우리에 두고 관찰했다.

##### 좌골신경낭

모스코니 (Mosconi) 및 크루거 (Kruger)의 1996년 문헌에 기재된 방법에 따라서 동물을 준비했다. 쥐를 케타민/크실라진 혼합물 (2 ml/kg)을 복강내 주사하여 마취시키고, 이들을 오른쪽으로 틀어 놓고, 왼쪽 대퇴골의 뒤쪽을 축을 따라 절제했다. 사두근 상부 근육을 죄어 좌골신경을 드러내고, 거기에 플라스틱 컵 (PE-60 배관, 2 mm 길이)를 둘러놓았다. 상처 부위를 3-0 비크릴 및 실크 봉합으로 2 층으로 덮었다.

##### 폰 프레이 시험을 사용하는 기계적 이질통증의 측정

문헌 (Chaplan 등, 1994)에 기재된 방법을 사용하여 오전 8 시에서 오후 4 시 사이에 시험했다. 쥐의 발에 접근할 수 있도록, 바닥이 철망인 플렉시글라스 우리에 쥐를 넣고, 10 내지 15 분 동안 익숙해지도록 놓아두었다. 시험할 부위는 왼쪽 뒷 발바닥 중앙이었으며, 덜 민감한 다리 부분은 피했다. 발을 8개의 폰 프레이 헤어 시리즈로 대수적으로 증가하는 경도 (0.41, 0.69, 1.20, 2.04, 3.63, 5.50, 8.51 및 15.14 g; Stoelting, III, USA)로 건드렸다. 폰 프레이 헤어를 발에 대해 약간의 굽힘을 일으키기에 충분한 힘으로 발바닥 표면에 수직으로 철망 바닥 아래로부터 가했으며, 약 6 내지 8 초간 계속했다. 쥐가 발을 신속하게 당기면 양성 반응으로 기록했다. 헤어를 없애는 즉시 움찔하는 것도 양성 반응으로 간주했다. 보행은 불분명한 반응으로 간주했으며, 그러한 경우는 반복해서 자극을 주었다.

#### 시험 프로토콜

FCA 처리군에 대해서는 수술한지 1 일 후에, 좌골신경낭군에 대해서는 수술한지 7 일 후 그 동물을 시험했다. 50 %의 발당김 역치는 딕슨 (Dixon, 1980)의 업-다운 (up-down) 방법을 사용하여 결정했다. 시험은 중간치인 2.04 g의 헤어로 시작했다. 올리거나 낮추는 것과 무관하게 항상 일관된 방식으로 자극을 주었다. 처음 선택된 헤어에 대해 발 당김 반응이 없을 경우에는 더 강한 자극을 주었고, 발 당김이 일어날 경우에는 더 약한 자극을 선택했다. 이 방법에 의한 최적 역치 계산은 50 % 역치의 인접치에서 6 회의 반응을 필요로 하며, 반응에서 첫 변화가 일어났을 때 이 6 회 반응을 카운팅하기 시작했는데, 예를 들면 그 최초의 역치는 삭제했다. 자극 범위 밖에 역치가 놓여있을 경우, 15.14 (정상적 민감도) 또는 0.41 (최대 이질통증)의 값을 각각 할당했다. 결과적인 양성 및 음성 반응의 패턴은 X = 당김 없음, 0 = 당김으로 표시하여 표로 나타냈고, 50 % 역치는 다음의 식을 사용하여 써넣었다.

$$50 \% \text{ g 역치} = 10^{(X_f + \kappa \delta)} / 10,000$$

(상기 식 중, X<sub>f</sub>는 마지막으로 사용된 폰 프레이 헤어의 값 (로그 단위)이고,  $\kappa$ 는 양성/음성 반응의 패턴에 대한 표 값 (Chaplan 등, 1994)이고,  $\delta$ 는 자극 (로그 단위) 간의 평균차였으며, 여기서  $\delta$ 는 0.224 였다.

폰 프레이 역치를 문헌 (Chaplan 등, 1994)에 따라 최대 가능 효과 백분율 (% MPE)로 전환했다. 다음 식

을 사용하여 % MPE를 계산했다.

$$\%MPE = \frac{\text{약물시험역치(g)} - \text{이질통증역치(g)}}{\text{비교용역치(g)} - \text{이질통증역치(g)}} \times 100$$

시험 물질의 투여

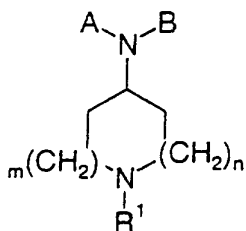
위에 (피하, 복강, 경구)로 시험 물질을 주입하고 폰 프레이 시험을 했으며, 주입과 폰 프레이 시험 사이의 시간 간격은 시험 물질의 성질에 따라 달리했다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

화학식 I의 화합물 및 화학식 I의 화합물의 제약상 허용 가능한 염, 및 이들의 이성질체, 수화물, 이소형태 및 프로드럭.

<화학식 I>



상기 식에서, m은 0 또는 1이고,

n은 1 또는 2이고,

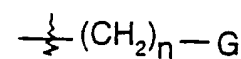
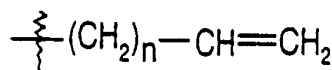
R¹은 수소,

직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆ 알킬,

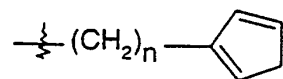
C₃-C₈ 시클로알킬,

C₄-C₈(알킬-시클로알킬) (여기서 알킬은 C₁-C₂ 알킬이고, 시클로알킬은 C₃-C₆ 시클로알킬임),

벤질,



(여기서 G는 5 내지 6개 원자를 갖는 히드로방향족 또는 헤테로방향족기이고, 여기서 헤테로원자는 O, S 및 N임) 및

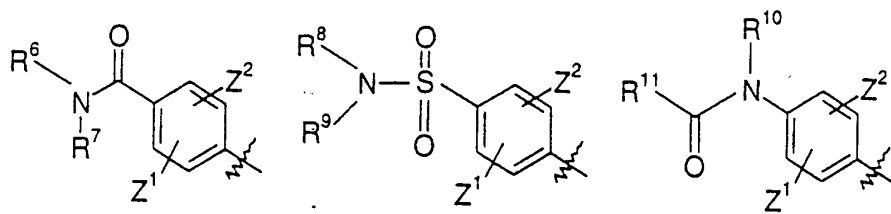


(식 중 n은 0 또는 1임),

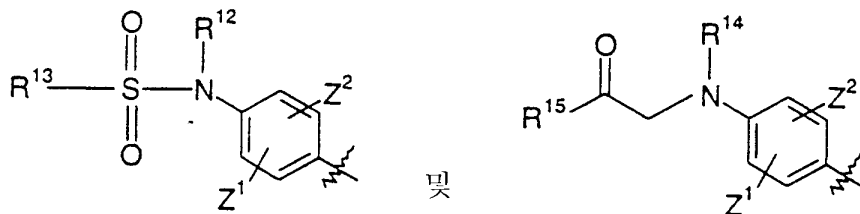
C₆-C₁₀ 아릴 또는 C, S, N 및 O 중에서 선택된 5 내지 10개의 원자를 갖는 헤테로아릴 (여기서 아릴 및 헤테로아릴은 수소, CH₃, (CH₂)ₚCF₃, 할로겐, CONR⁵R⁴, COOR⁵, COR⁵, (CH₂)ₚNR⁵R⁴, (CH₂)ₚCH₃(CH₂)ₚSOR⁵R⁴, (CH₂)ₚSO₂R⁵ 및 (CH₂)ₚSO₂NR⁵ (여기서 R⁴ 및 R⁵는 서로 독립적으로 상기 R¹에 대해 정의된 바와 같고, p는 0, 1 또는 2임) 중의 임의의 것에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 그리고 독립적으로 치환될 수 있음),

(C₁-C₂ 알킬)-(C₆-C₁₀ 아릴), 또는 (C₁-C₂ 알킬)헤테로아릴 (여기서 헤테로아릴기는 C, S, N 및 O 중에서 선택된 5 내지 10개의 원자를 가지며, 아릴 또는 헤테로아릴은 수소, CH₃, CONR⁵R⁴, COOR⁵, COR⁵,

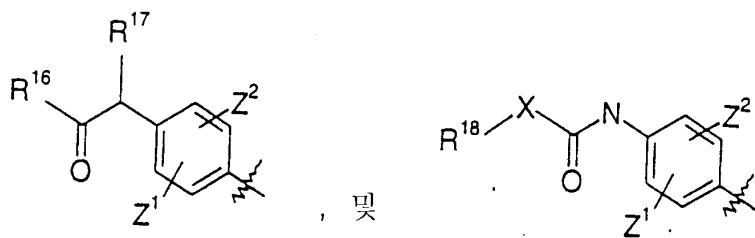
(CH₂)ₐNR⁵R⁴, (CH₂)ₐCH₃(CH₂)ₐSOR⁵R⁴, (CH₂)ₐSO₂R⁵, (CH₂)ₐSO₂NR⁵, 및 (CH₂)ₐOR⁴ (여기서 R⁴ 및 R⁵는 서로 독립적으로 상기 R¹에 대해 정의된 바와 같고, a는 0, 1 또는 2임) 중의 임의의 것에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 그리고 독립적으로 치환될 수 있음) 중에서 선택된 것이고,



A는



및

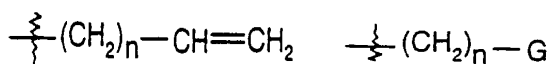


, 및

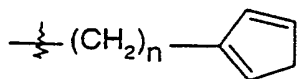
(여기서  $R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}$  및  $R^{18}$ 은 상기  $R^1$ 에 대해 정의된 바와 같으며, 각 A 치환체의 페닐 고리는 수소,  $CH_3$ ,  $(CH_2)_rCF_3$ , 할로겐,  $CONR^2R^3$ ,  $CO_2R^2$ ,  $COR^2$ ,  $(CH_2)_rNR^2R^3$ ,  $(CH_2)_rCH_3(CH_2)_rSOR^2$ ,  $(CH_2)_rSO_2R^2$  및  $(CH_2)_rSO_2NR^2R^3$  (여기서  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 상기  $R^1$ 에 대해 정의된 바와 같고, r은 0, 1 또는 2임)중에서 서로 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체  $Z^1$  및  $Z^2$ 에 의해 임의로 그리고 독립적으로 치환될 수 있고, X는 O, S 또는  $NR^{19}$  ( $R^{19}$ 은  $R^1$ 에 대해 정의된 바와 같음)임)이고,

B는 수소,  $CH_3$ ,  $(CH_2)_tCF_3$ , 할로겐,  $(CH_2)_tCONR^5R^4$ ,  $(CH_2)_tNR^5R^4$ ,  $(CH_2)_tCOR^5$ ,  $(CH_2)_tCOOR^5$ ,  $OR^5$ ,  $(CH_2)_tSOR^5$ ,  $(CH_2)_tSO_2R^5$  및  $(CH_2)_tSO_2NR^5R^4$  (여기서  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 상기  $R^1$ 에 대해 정의된 바와 같고, t는 0, 1, 2 또는 3임) 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 그리고 독립적으로 치환된, C, S, N 및 O 중에서 선택된 5 내지 10개 원자를 갖는 치환 또는 비치환 방향족, 헤테로방향족, 히드로방향족 또는 헤테로히드로방향족기이다.

## 청구항 2



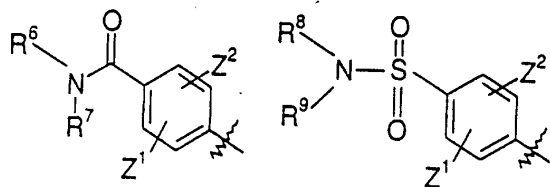
제1항에 있어서,  $R^1$ 이 벤질,  $-\frac{1}{2}(CH_2)_n-G$  (여기서 G는 5 또는 6개의 원자를 갖는 히드로방향족 또는 헤테로방향족기이고, 여기서 헤테로원자는 O, S 및 N 중에서 선택된



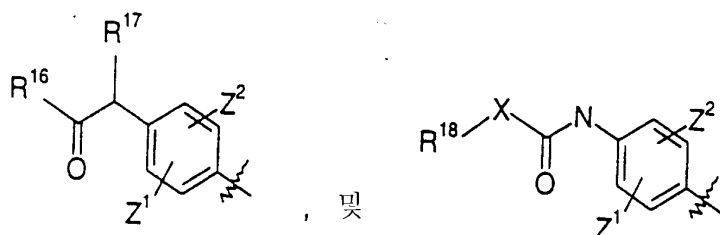
것임) 및

(여기서 n은 0 또는 1임) 중에서 선택된 것이고,





A가

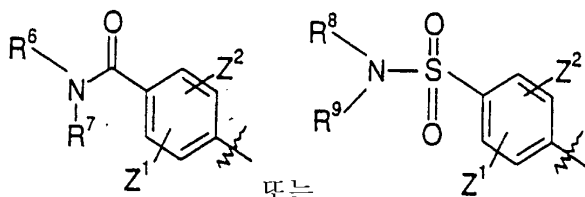


(여기서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  및  $R^{18}$ 은 서로 독립적으로 상기  $R^1$ 에 대해 정의된 바와 같고,  $Z^1$ ,  $Z^2$  및  $X$ 는 서로 독립적으로 상기 정의된 바와 같음) 중에서 선택된 것이고,

B가 수소,  $CH_3$ ,  $CF_3$ , 할로겐,  $-(CH_2)_tCONR^4$ ,  $-(CH_2)_tNR^5$ ,  $-(CH_2)_tCOR^5$ ,  $-(CH_2)_tCO_2R^5$  및  $-OR^5$  (여기서  $t$ 는 0 또는 1이고,  $R^4$  및  $R^5$ 는  $R^1$ 에 대해 정의된 바와 같음) 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 각기 임의로 그리고 독립적으로 치환된 페닐, 나프틸, 인돌릴, 벤조푸라닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조티오펜, 피릴, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 인다닐, 인데닐, 테트라히드로나프틸, 테트라히드로퀴닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐 및 인다졸리닐 중에서 선택된 것인 화합물.

### 청구항 3

제2항에 있어서,  $R^1$ 이 ( $C_1$ - $C_2$  알킬)페닐 및 수소이고,



A가

또는

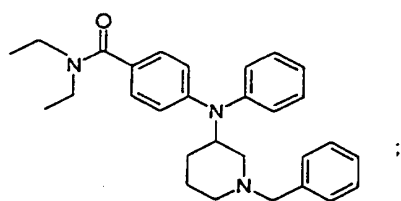
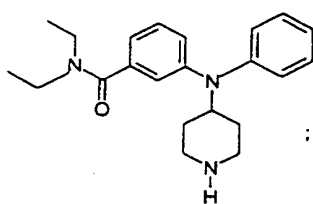
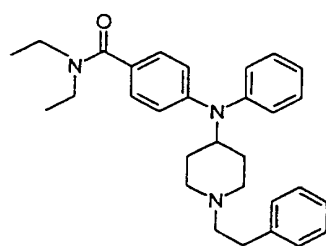
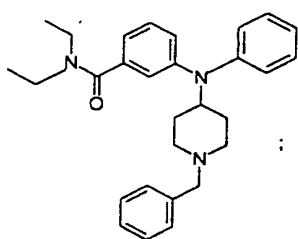
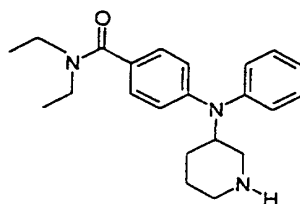
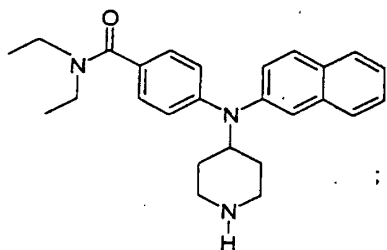
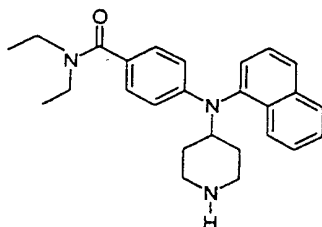
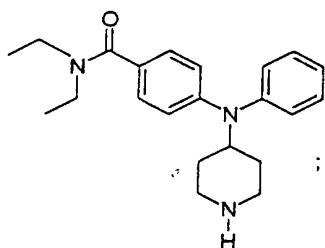
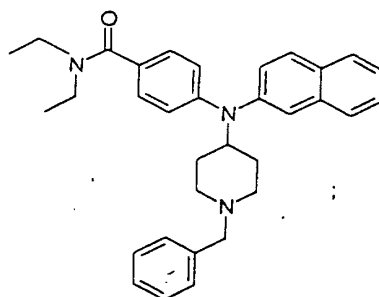
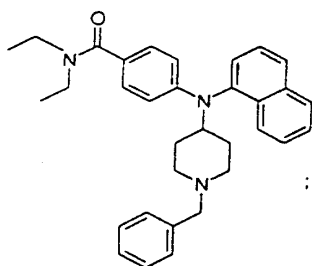
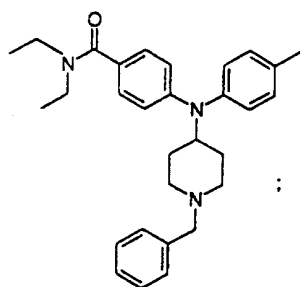
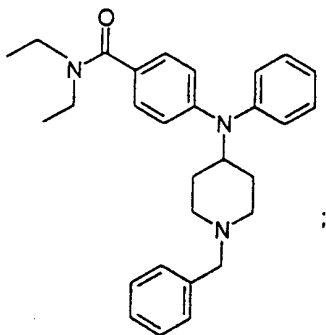
(여기서  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ 는 각각 에틸렌기이고,  $Z^1$  및  $Z^2$ 는 상기 정의된 바와 같음)이고,

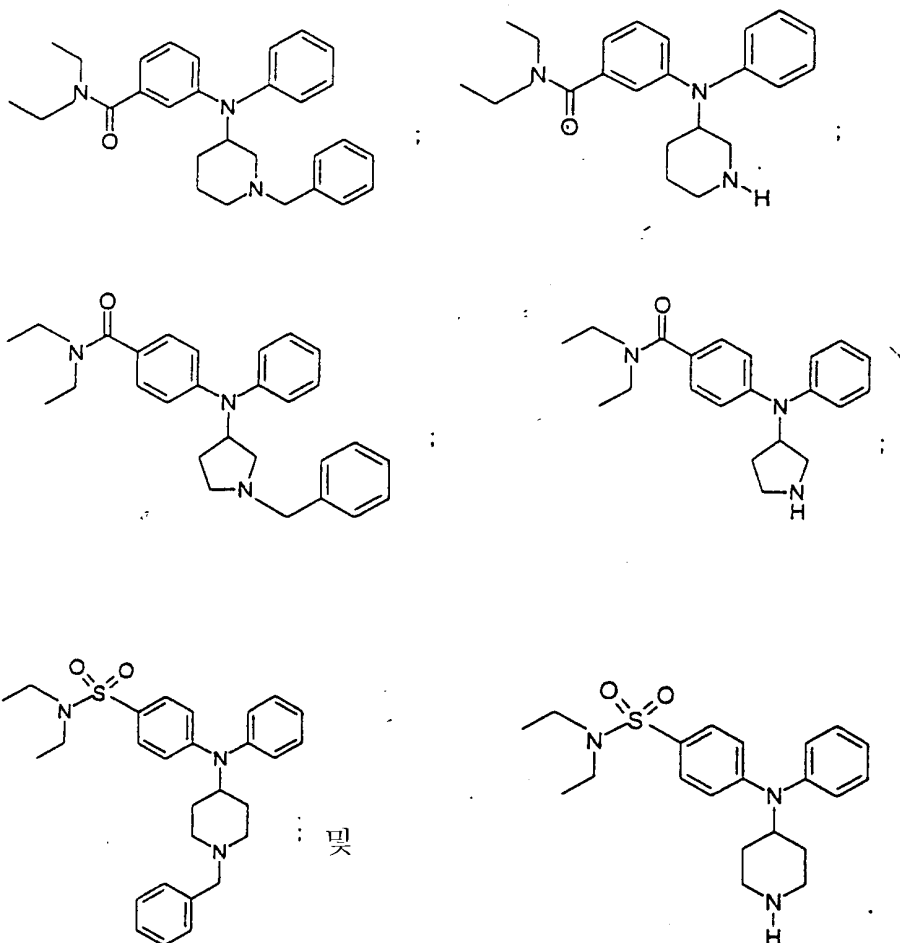
B가 페닐 또는 나프탈렌이고,

$m$  및  $n$ 이 각각 1이거나 또는  $m$ 이 1이고  $n$ 이 0인 화합물.

### 청구항 4

제1항에 있어서,





중의 임의의 것에서 선택된 것인 화합물.

#### 청구항 5

제1 내지 4항 중 어느 한 항에 있어서, 히드로클로라이드, 비타르트레이트 및 트리플루오로아세테이트 염의 형태인 화합물.

#### 청구항 6

치료용으로 사용하기 위한 제1 내지 5항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 치료가 통증 관리인 화합물.

#### 청구항 8

제6항에 있어서, 상기 치료가 위장 장애에 대한 것인 화합물.

#### 청구항 9

제6항에 있어서, 상기 치료가 척수 손상에 대한 것인 화합물.

#### 청구항 10

제6항에 있어서, 상기 치료가 교감신경계의 장애에 대한 것인 화합물.

#### 청구항 11

제1항의 화학식 I에 따른 화합물의 통증 치료용 의약 제조를 위한 용도.

#### 청구항 12

제1항의 화학식 I에 따른 화합물의 위장 장애 치료용 의약 제조를 위한 용도.

#### 청구항 13

제1항의 화학식 I에 따른 화합물의 척수 손상 치료용 의약 제조를 위한 용도.

#### 청구항 14

제1 내지 5항 중 어느 한 항에 있어서, 동위원소로 표지된 것을 추가의 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 15

제14항에 따른 화합물의 진단제로서의 용도.

#### 청구항 16

제1항의 화학식 I의 동위원소 표지된 화합물.

#### 청구항 17

제1항의 화학식 I의 화합물을 함유하는 진단제.

#### 청구항 18

약학 및 제약상 허용가능한 담체와 함께 활성 성분으로서 제1항에 따른 화학식 I의 화합물을 함유하는 제약 조성물.

#### 청구항 19

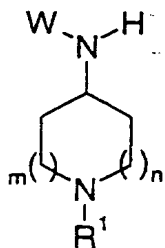
(i) 하기 화학식 IV의 케톤을 하기 화학식 V의 치환된 아릴아민으로, 임의로는 용매의 존재하에, 환원적 아민화하여 하기 화학식 II의 화합물을 얻고,

(ii) 임의로는 화학식 II에서  $R^1$  및 W를 화학식 IV의 화합물 및 화학식 V의 화합물로부터 화학식 II의 화합물을 제조한 후 또는 그 제조 과정 중에 변형(modification)시키고,

(iii) (i) 단계에서 얻어진 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 아릴화제와, 임의로는 촉매의 존재하에, 반응시킴으로써 아릴화 반응시켜 제1항의 화학식 I의 화합물을 얻고,

(iv) 임의로는  $R^1$  및 A와 B에 대한 치환체를 추가로 변형시켜서 제1항에 따른 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법.

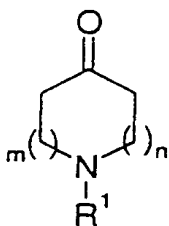
<화학식 II>



<화학식 III>

W-Z

<화학식 IV>



<화학식 V>

W-NH<sub>2</sub>

상기 식에서,  $R^1$ , m 및 n은 제1항의 화학식 I에서 정의된 바와 같고,

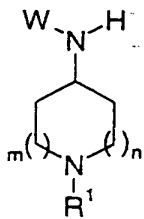
W는 제1항의 화학식 I에서 정의된 A 또는 B이고,

Z는 적절한 치환체이다.

#### 청구항 20

하기 화학식 II의 화합물.

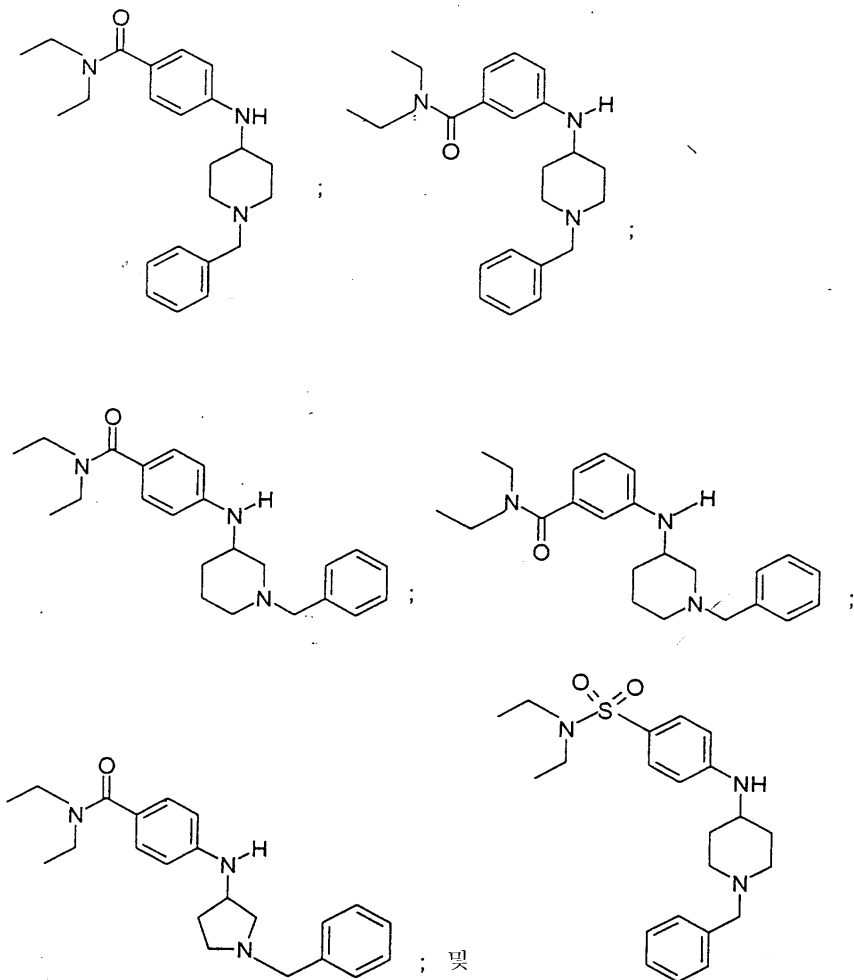
## 〈화학식 II〉



상기 식에서  $R^1$ , m 및 n은 제1항의 화학식 I에서 정의된 바와 같고,  
W는 제1항의 화학식 I의 A 또는 B에 대해 정의된 바와 같다.

**청구항 21**

제17항에 있어서,



중의 임의의 것에서 선택된 화합물.

**청구항 22**

통증 관리를 필요로하는 환자에게 제1항에 따른 화학식 I의 화합물 유효량을 투여하는 통증 치료 방법.

**청구항 23**

위장 장애를 앓는 환자에게 제1항에 따른 화학식 I의 화합물 유효량을 투여하는 위장장애의 치료 방법.

**청구항 24**

척수 손상을 앓는 환자에게 제1항에 따른 화학식 I의 화합물 유효량을 투여하는 척수 손상의 치료 방법.