



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 295/092 (2006.01)

C07D 295/088 (2006.01)

C07D 241/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0026323

(43) 공개일자 2007년03월08일

(21) 출원번호 10-2006-7007287

(22) 출원일자 2006년04월14일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년04월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/033990

(87) 국제공개번호 WO 2005/037809

국제출원일자 2004년10월13일

국제공개일자 2005년04월28일

(30) 우선권주장 10/963,111 2004년10월12일 미국(US)
60/510,943 2003년10월14일 미국(US)
60/561,301 2004년04월12일 미국(US)
60/569,996 2004년05월11일 미국(US)

(71) 출원인 와이어쓰
미합중국 뉴저지 매디슨 파이프 지칼다-팜즈 (우편번호 07940-0874)

(72) 발명자 트리볼스키 유진 존
미국 펜실베이니아주 19006 헌팅돈 벨리 매너 로드 3432
사바투키 조셉 피터
미국 펜실베이니아주 19426 컬리지빌 헌트 클럽 드라이브 84
부 안 티엔
미국 펜실베이니아주 19465 포트타운 체스터셔 드라이브 1212
산틸리 아서 아틸리오
미국 펜실베이니아주 19083 하버타운 수 엘렌 드라이브 1737
크림 로리 다니엘레
미국 펜실베이니아주 19131 필라델피아 프레지덴셜 블러버드 2510번
4040
예 페이
미국 펜실베이니아주 19403 오듀본 콘도르 드라이브 2502
마하니 페이지 에린
미국 펜실베이니아주 19465 포트타운 프레이 라인 4
콘 스티븐 토드
미국 펜실베이니아주 19606 리딩 타미간 드라이브 2

(74) 대리인 이범래

전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 치환된 아릴 사이클로알칸을 유도체 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 치환된 아릴 사이클로알카노일 유도체, 이들 유도체를 함유하는 조성물 및 특히, 혈관운동성 증후군(VMS), 성 기능 장애, 위장 및 비뇨생식기 장애, 만성 피로 증후군, 섬유근육통 증후군, 신경계 장애 및 이의 조합을 포함하고, 특히 주요 우울성 장애, 혈관운동성 증후군, 스트레스성 및 긴박성 요실금, 섬유근육통, 통증, 당뇨병 신경병증 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 모노아민 재흡수에 의해 완화되는 질환의 예방 및 치료에 있어서 이들의 사용 방법에 관한 것이다.

대표도

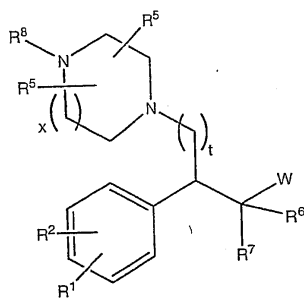
도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

W는 H 또는 OR^9 이고;

R^1 은 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, 벤질옥시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐에톡시, 페녹시에톡시, 나프틸메톡시, 나프틸에톡시, 페닐카보닐아미노, 페닐아미노카보닐, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 알케닐, 알키닐, 설포닐, 설포아미도, 알카노일, 알콕시카보닐, 알킬아미노카보닐 또는 아미노이고;

여기서 상기 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, 벤질옥시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐에톡시, 페녹시에톡시, 나프틸메톡시, 나프틸에톡시, 페닐카보닐아미노 및 페닐아미노카보닐은 하나 이상의 R^2 로 임의로 치환되고;

R^2 는 H, 또는 OH, 알킬, 알콕시, 할로, 트리플루오로메틸, 알카노일옥시, 메틸렌디옥시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 니트로, 알케닐, 알키닐, 설포닐 및 설포아미도로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 또는 2개의 치환체이고;

R^5 는 H, (C_1-C_6) 알킬 또는 트리플루오로메틸이고;

R^6 및 R^7 은 독립적으로 (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬이거나;

R^6 및 R^7 은 함께 탄소수 4 내지 8의 환을 형성할 수 있고;

여기서 상기 R^6 및 R^7 의 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 임의로 교체될 수 있고;

여기서 R^6 및 R^7 은 R^5 또는 OH로 임의로 치환될 수 있고;

여기서 R^6 및 R^7 은 탄소수 4 내지 6의 사이클로알킬 환에 융합된 탄소수 4 내지 8의 환을 형성할 수 있고;

R^8 은 H, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, 벤질(벤질옥시 또는 페닐옥시로 임의로 치환됨), 나프틸메틸(하나 이상의 R^1 로 임의로 치환됨), 페닐(C_2-C_6)알킬(하나 이상의 R^1 로 임의로 치환됨), 헤테로아릴메틸(R^1 로 임의로 치환됨), 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬메틸(여기서 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 교체될 수 있고, 상기 사이클로알킬메틸은 OH, CF_3 , 할로, 알콕시, 알킬, 벤질옥시 또는 알카노일옥시로 임의로 치환될 수 있음) 또는 사이클로알케닐메틸(여기서 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 교체될 수 있고, 상기 사이클로알킬메틸은 OH, CF_3 , 할로, 알콕시, 알킬, 벤질옥시 또는 알카노일옥시로 임의로 치환될 수 있음)이거나;

R^5 및 R^8 은 R^8 이 결합된 질소 원자와 함께 R^5 로 임의로 치환된 환을 형성하고;

R^9 은 H, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알킬-C(=O)이고;

t는 1, 2 또는 3이고;

x는 0, 1 또는 2이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R^6 및 R^7 이 이들에 결합된 탄소와 함께 탄소수 4, 5 또는 6의 환을 형성하는 화학식 I의 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, R^6 및 R^7 이 이들에 결합된 탄소와 함께 사이클로헥실 환을 형성하는 화학식 I의 화합물.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, R^1 이 트리플루오로메톡시; 티에닐; 페녹시; 페닐에톡시; 나프틸옥시; 나프틸메톡시; 나프틸에톡시; 탄소수 2 내지 6의 알케닐; 탄소수 2 내지 6의 알킬닐; 할로, 메틸렌디옥시, 니트릴, 니트로, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 탄소수 2 내지 6의 알킬닐, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐; 및 할로, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 벤질옥시로부터 선택되는 화학식 I의 화합물.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, R^2 가 수소, 할로, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 또는 하이드록시인 화학식 I의 화합물.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, R^8 이 H, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, 벤질, 페닐(C_2-C_6)알킬 및 사이클로알킬메틸인 화학식 I의 화합물.

청구항 7.

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, W가 OH인 화학식 I의 화합물.

청구항 8.

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^5 가 H 및 탄소수 1 내지 6의 알킬로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I의 화합물.

청구항 9.

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, x가 1인 화학식 I의 화합물.

청구항 10.

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, t가 1인 화학식 I의 화합물.

청구항 11.

제1항에 있어서,

W가 H 또는 OR^9 이고;

R^1 이 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, 벤질옥시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐에톡시, 페녹시에톡시, 나프틸메톡시, 나프틸에톡시, 페닐카보닐아미노, 페닐아미노카보닐, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 알케닐, 알키닐, 설포닐, 설포아미도, 알카노일, 알콕시카보닐, 알킬아미노카보닐 또는 아미노이고;

여기서 상기 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, 벤질옥시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐에톡시, 페녹시에톡시, 나프틸메톡시, 나프틸에톡시, 페닐카보닐아미노 및 페닐아미노카보닐은 하나 이상의 R^2 로 임의로 치환되고;

R^2 가 R^1 , H, OH, 알킬, 알콕시, 할로, 트리플루오로메틸, 알카노일옥시, 메틸렌디옥시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 니트로, 알케닐, 알키닐, 설포닐 또는 설포아미도이고;

R^5 가 H, (C_1-C_6)알킬 또는 트리플루오로메틸이고;

R^6 및 R^7 이 함께 탄소수 4 내지 8의 환을 형성할 수 있고;

R^8 이 H, (C_1-C_6) 알킬, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, 벤질(벤질옥시 또는 페닐옥시로 임의로 치환됨), 나프틸메틸(하나 이상의 R^1 로 임의로 치환됨), 페닐(C_2-C_6)알킬(하나 이상의 R^1 로 임의로 치환됨), 헤테로아릴메틸(R^1 로 임의로 치환됨), 사이클로알킬, 사이클로알케닐 또는 사이클로알킬메틸(여기서 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 교체될 수 있고, 상기 사이클로알킬메틸은 OH, CF_3 , 할로, 알콕시, 알킬, 벤질옥시 또는 알카노일옥시로 임의로 치환될 수 있음) 또는 사이클로알케닐메틸(여기서 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 교체될 수 있고, 상기 사이클로알킬메틸은 OH, CF_3 , 할로, 알콕시, 알킬, 벤질옥시 또는 알카노일옥시로 임의로 치환될 수 있음)이거나;

R^5 및 R^8 이 R^8 이 결합된 질소 원자와 함께 R^5 로 임의로 치환된 환을 형성하고;

R^9 가 H이고;

t가 1 또는 2이고;

x가 1 또는 2인 화학식 I의 화합물.

청구항 12.

제1항에 있어서,

W가 OR^9 이고;

R^1 이 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, 벤질옥시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐에톡시, 페녹시에톡시, 나프틸메톡시 또는 나프틸에톡시이고;

여기서 상기 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, 벤질옥시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐에톡시, 페녹시에톡시, 나프틸메톡시 및 나프틸에톡시는 하나 이상의 R^2 로 임의로 치환되고;

R^2 가 R^1 , H, OH, 알킬, 알콕시, 할로, 트리플루오로메틸, 알카노일옥시, 메틸렌디옥시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 니트로, 알케닐, 알키닐, 설포닐 또는 설포아미도이고;

R^5 가 H, (C_1-C_6) 알킬 또는 트리플루오로메틸이고;

R^6 및 R^7 이 함께 탄소수 4 내지 8의 환을 형성할 수 있고;

R^8 이 H, (C_1-C_6) 알킬, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, 벤질(벤질옥시 또는 페닐옥시로 임의로 치환됨), 나프틸메틸(하나 이상의 R^1 로 임의로 치환됨), 페닐(C_2-C_6)알킬(하나 이상의 R^1 로 임의로 치환됨), 헤테로아릴메틸(R^1 로 임의로 치환됨), 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬메틸(여기서 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 교체될 수 있고, 상기 사이클로알킬메틸은 OH, CF_3 , 할로, 알콕시, 알킬, 벤질옥시 또는 알카노일옥시로 임의로 치환될 수 있음) 또는 사이클로알케닐메틸(여기서 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 교체될 수 있고, 상기 사이클로알킬메틸은 OH, CF_3 , 할로, 알콕시, 알킬, 벤질옥시 또는 알카노일옥시로 임의로 치환될 수 있음)이고;

R^9 는 H이고,

t가 1이고;

x가 1인 화학식 I의 화합물.

청구항 13.

제1항에 있어서,

W가 OR⁹이고;

R¹이 트리플루오로메톡시, 니트릴, 알케닐 또는 알키닐이고;

R²가 R¹, H, OH, 알킬, 알콕시, 할로 또는 트리플루오로메틸이고;

R⁵가 H, (C₁-C₆)알킬 또는 트리플루오로메틸이고;

R⁶ 및 R⁷이 함께 탄소수 4 내지 8의 환을 형성할 수 있고;

R⁸이 H, (C₁-C₆)알킬, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, 벤질(벤질옥시 또는 페닐옥시로 임의로 치환됨), 나프틸메틸(하나 이상의 R¹로 임의로 치환됨), 페닐(C₂-C₆)알킬(하나 이상의 R¹로 임의로 치환됨), 헤테로아릴메틸(R¹로 임의로 치환됨), 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬메틸(여기서 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 교체될 수 있고, 상기 사이클로알킬메틸은 OH, CF₃, 할로, 알콕시, 알킬, 벤질옥시 또는 알카노일옥시로 임의로 치환될 수 있음) 또는 사이클로알케닐메틸(여기서 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 교체될 수 있고, 상기 사이클로알킬메틸은 OH, CF₃, 할로, 알콕시, 알킬, 벤질옥시 또는 알카노일옥시로 임의로 치환될 수 있음)이거나;

R⁵ 및 R⁸이 R⁸이 결합된 질소 원자와 함께 R⁵로 임의로 치환된 환을 형성하고;

R⁹가 H이고;

t가 1이고;

x가 1인 화학식 I의 화합물.

청구항 14.

제1항에 있어서,

W가 OR⁹이고;

R¹이 트리플루오로메톡시, 니트릴, 알케닐 또는 알키닐이고;

R²가 R¹, H, OH, 알킬, 알콕시, 할로 또는 트리플루오로메틸이고;

R⁵가 (C₁-C₆)알킬 또는 트리플루오로메틸이고;

R^6 및 R^7 이 함께 탄소수 4 내지 8의 환을 형성할 수 있고;

R^8 이 H 또는 (C_1-C_6) 알킬이고;

R^9 가 H이고;

t이 1이고;

x가 화학식 I의 1인 화합물.

청구항 15.

제1항에 있어서,

1-{2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올;

1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]-에틸}-사이클로헥산올;

1-{1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;

1-{2-피페라진-1-일-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올;

1-{2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로부탄올;

1-{1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로부탄올;

1-[1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-사이클로부탄올;

1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]-에틸}-사이클로부탄올;

1-{1-[3-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;

1-[1-[3-(벤질옥시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-사이클로헥산올;

1-{1-[3-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로부탄올;

1-{1-[3-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로부탄올;

1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]-사이클로헥산올;

1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]-사이클로헥산올;

1-[1-(1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;

1-[1-(4'-클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;

1-[1-(4'-클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;

1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;

- 1-[1-(2'-플루오로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3',4'-디플루오로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]-사이클로헥산올;
- 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-2-일)-2-피페라진-1-일에틸]-사이클로헥산올;
- 1-[1-(1,1'-바이페닐-2-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-2-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-{1-[2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;
- 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]-사이클로부탄올;
- 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]-사이클로부탄올;
- 1-[1-(1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3-시아노페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3-시아노페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-피페라진-1-일-1-(3-비닐페닐)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-비닐페닐)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-프로프-1-이닐페닐)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(2'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3'-플루오로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3'-시아노-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3'-니트로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3'-메톡시-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-{2-피페라진-1-일-1-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-4-일]에틸}-사이클로헥산올;
- 1-[1-(4'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]-사이클로헥산올;
- 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-티엔-3-일페닐)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(2'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-사이클로헥산올;
- 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-사이클로헥산올;

- 1-[1-(3'-시아노-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(3'-니트로-1,1'-바이페닐-4-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3'-메톡시-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(4'-플루오로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-사이클로헥산올;
- 1-[1-(4'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-사이클로헥산올;
- 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로부탄올;
- 1-(2-피페라진-1-일-1-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-4-일]에틸)-사이클로부탄올;
- 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]-사이클로부탄올;
- 1-[1-(3',5'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]-사이클로부탄올;
- 1-((1S)-2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸)-사이클로헥산올;
- 1-((1R)-2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸)-사이클로헥산올;
- 1-((1S)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)-페닐]에틸)사이클로헥산올;
- 1-((1R)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)-페닐]에틸)사이클로헥산올;
- 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-(2-피페라진-1-일-1-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-3-일]에틸)사이클로헥산올;
- 1-(2-피페라진-1-일-1-[4'-(트리플루오로메틸)-1,1'-바이페닐-3-일]에틸)사이클로헥산올;
- 1-[1-(3',4'-디메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]-사이클로헥산올;
- 1-(1-[6-메톡시-3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-3-일]-2-피페라진-1-일에틸)사이클로헥산올;
- 1-[1-(3',4'-디클로로-6-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]-사이클로헥산올;
- 1-(1-[6-메톡시-4'-(트리플루오로메틸)-1,1'-바이페닐-3-일]-2-피페라진-1-일에틸)사이클로헥산올;
- 1-[1-(6-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3',4'-디클로로-6-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-[6-메톡시-3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-3-일]-2-(4-메틸-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-[6-메톡시-4'-(트리플루오로메틸)-1,1'-바이페닐-3-일]-2-(4-메틸-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-(1-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피페라진-1-일에틸)-사이클로헥산올;
- 1-(1-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-브로모페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;

2-(벤질옥시)-5-[1-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-피페라진-1-일)에틸]벤조니트릴;

2-(벤질옥시)-5-[1-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]벤조니트릴;

1-{1-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일)에틸}사이클로헥산올;

1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올;

1-{2-[4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-일]-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-에틸}사이클로헥산올;

1-{2-(4-에틸피페라진-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-에틸}사이클로헥산올;

1-{2-[시스-3,5-디메틸피페라진-1-일]-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-에틸}사이클로헥산올;

1-[1-(2'-플루오로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;

4'-[1-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-피페라진-1-일)에틸]-1,1'-바이페닐-2-카보니트릴;

1-[1-(2',5'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일)에틸]-사이클로헥산올;

1-{1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-피페라진-1-일)에틸}사이클로헥산올;

1-[1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-사이클로헥산올;

1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-사이클로부탄올;

1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-4-일]에틸}사이클로부탄올;

1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-사이클로부탄올;

1-[1-(3',5'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-사이클로부탄올;

1-[1-(3-에틸페닐)-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;

1-[1-(3-에틸페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;

1-[2-피페라진-1-일-1-(3-프로프-1-이닐페닐)에틸]사이클로헥산올;

1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(3-프로프-1-이닐페닐)-에틸]사이클로헥산올;

1-{2-(4-벤질-1,4-디아제판-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)-페닐]에틸}사이클로헥산올;

1-{2-피페라진-1-일-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로부탄올;

1-{2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}-사이클로부탄올;

1-[1-(4-페녹시페닐)-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;

1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(4-페녹시페닐)에틸]사이클로헥산올;

1-[2-[4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-일]-1-(4-페녹시페닐)에틸]사이클로헥산올;

1-[1-(3-페녹시페닐)-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;

- 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(3-페녹시페닐)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-[4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-일]-1-(3-페녹시페닐)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-(4-메틸-1-피페라지닐)-1-[4-페닐메톡시]페닐]-에틸]사이클로헥산올;
- 1-[(1R)-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-피페라진-1-일에틸]-사이클로헥산올;
- 1-[(1S)-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-피페라진-1-일에틸]-사이클로헥산올;
- 1-[(1R)-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[(1S)-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[(1S)-2-[4-(3-페닐부틸)피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)-페닐]에틸]사이클로헥산올;
- 1-[(1S)-2-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산올;
- 1-[(1S)-2-[(3S)-3,4-디메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)-페닐]에틸]사이클로헥산올;
- 1-[(1S)-2-(3-에틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산올;
- 1-[(1S)-2-[(3S)-3-에틸-4-메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산올;
- 1-[(1S)-2-[(3R)-3-에틸-4-메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산올;
- 1-[(1S)-1-(3-페녹시페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[(1R)-1-(3-페녹시페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]-사이클로헥산올;
- 1-[(1S)-2-{4-[(1S)-1-페닐에틸]피페라진-1-일}-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산올;
- 1-[(1S)-2-{4-[(1R)-1-페닐에틸]피페라진-1-일}-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산올;
- 1-[(1S)-2-[(3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산올;
- 1-[(1S)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-[(3R,5S)-3,4,5-트리메틸-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산올;
- 1-[(1S)-2-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산올;
- 1-[(1S)-2-[(3R)-3,4-디메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)-페닐]에틸]사이클로헥산올;
- 1-[(1S)-2-(옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)-1-[3-(트리플루오로-메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-[4-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로-메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-[4-(2-하이드록시-1,1-디메틸에틸)피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로-메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-[4-(1-나프틸옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메톡시페닐]-2-피페라진-1-일에틸]-사이클로헥산올;

- 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메톡시페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-{1-[4-(벤질옥시)-3,5-디브로모페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;
- 1-[1-[4-(벤질옥시)-3,5-디브로모페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- (3R)-3-메틸-1-{2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로펜탄올;
- (3R)-3-메틸-1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)-페닐]에틸}사이클로펜탄올;
- 2,2-디메틸-1-{2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}-사이클로펜탄올;
- 2,2-디메틸-1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)-페닐]에틸}사이클로펜탄올;
- 1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[4-(1-나프틸옥시)페닐]에틸}사이클로헥산올;
- 4-[1-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-피페라진-1-일에틸]-2-(트리플루오로 메톡시)-페놀;
- 4-[1-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-2-(트리플루오로-메톡시)페놀;
- 1-{1-[4-메톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}-사이클로헥산올;
- 1-[1-[4-메톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-{1-[4-메톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;
- 1-[1-[4-메톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-{1-[4-이소부톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;
- 1-[1-[4-이소부톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-{1-[4-(2-페닐에틸)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;
- 1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[4-(2-페닐에틸)페닐]에틸}사이클로헥산올;
- 1-[(1S)-1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[(1R)-1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-플루오로페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;
- 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-플루오로페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3-플루오로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3-플루오로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-(1-{3-플루오로-4-[(4-메틸벤질)옥시]페닐}-2-피페라진-1-일에틸)-사이클로헥산올;
- 1-[1-{3-플루오로-4-[(4-메틸벤질)옥시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;

- 1-[1-(3-클로로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3-클로로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3-클로로-4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3-클로로-4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3-클로로-4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3-클로로-4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-(1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-클로로페닐}-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-클로로페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-1-[3-클로로-4-(2-나프틸메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-{1-[4-(2-나프틸메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;
- 1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[4-(2-나프틸메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올;
- 1-(1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]페닐}-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산올;
- 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-{1-[3-메톡시-4-(2-나프틸메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;
- 1-[1-[3-메톡시-4-(2-나프틸메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-(1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-메톡시페닐}-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-메톡시페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3-메톡시-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3-메톡시-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;

- 1-{1-[3-클로로-4-(2-페닐에톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;
- 1-[1-[3-클로로-4-(2-페닐에톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-(1-{3-클로로-4-[(3-메톡시벤질)옥시]페닐}-2-피페라진-1-일에틸)사이클로헥산올;
- 1-[1-{3-클로로-4-[(3-메톡시벤질)옥시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-(1-{3-클로로-4-[(2-메톡시벤질)옥시]페닐}-2-피페라진-1-일에틸)사이클로헥산올;
- 1-[1-{3-클로로-4-[(2-메톡시벤질)옥시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-{1-[4-(2-페닐에톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;
- 1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[4-(2-페닐에톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올;
- 1-(1-{4-[2-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐}-2-피페라진-1-일에틸)사이클로헥산올;
- 1-[1-{4-[2-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-(1-{4-[2-(1-나프틸)에톡시]페닐}-2-피페라진-1-일에틸)사이클로헥산올;
- 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-{4-[2-(1-나프틸)에톡시]페닐}에틸)사이클로헥산올;
- 1-[1-{4-[2-(4-메톡시페닐)에톡시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-{4-[(1R)-1-페닐에톡시]페닐}에틸)사이클로헥산올 및
- 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-{4-[(1S)-1-페닐에톡시]페닐}에틸)사이클로헥산올 중의 하나인 화학식 I의 화합물 또는 디하이드로클로라이드를 포함하는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 16.

- 1-[1-[4-(사이클로헥실메톡시)페닐]-2-(4-메틸-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올 또는
- 1-{2-[4-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)피페라진-1-일]-1-[4-(트리플루오로메톡시)-페닐]에틸}사이클로헥산올인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 17.

- a. 제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 하나 이상 및
- b. 약제학적으로 허용되는 담체 하나 이상을 포함하는 조성물.

청구항 18.

대상체에게 제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 모노아민 재흡수에 의해 완화되는 질환의 치료 또는 예방이 필요한 환자에서의 상기 질환의 치료 또는 예방 방법.

청구항 19.

제18항에 있어서, 모노아민 재흡수에 의해 완화되는 질환이 혈관운동성 증후군, 성기능 장애, 위장 및 비뇨생식기 장애, 만성 피로 증후군, 섬유근육통 증후군, 신경계 장애 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 20.

제18항에 있어서, 모노아민 재흡수에 의해 완화되는 질환이 주요 우울성 장애, 혈관운동성 증후군, 스트레스성 및 긴박성 요실금, 섬유근육통, 통증, 당뇨병 신경병증 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 21.

대상체에게 제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 혈관운동성 증후군의 치료 또는 예방이 필요한 환자에서의 혈관운동성 증후군의 치료 또는 예방 방법.

청구항 22.

제21항에 있어서, 혈관운동성 증후군이 홍조인 방법.

청구항 23.

제21항에 있어서, 대상체가 사람인 방법.

청구항 24.

제23항에 있어서, 사람이 여성인 방법.

청구항 25.

제24항에 있어서, 여성이 폐경 전인 방법.

청구항 26.

제24항에 있어서, 여성이 폐경 중인 방법.

청구항 27.

제24항에 있어서, 여성이 폐경 후인 방법.

청구항 28.

제23항에 있어서, 사람이 남성인 방법.

청구항 29.

제28항에 있어서, 남성이 자연적, 화학적 또는 수술에 의한 갱년기인 방법.

청구항 30.

대상체에게 제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 우울증 장애의 치료 또는 예방이 필요한 환자에서의 우울증 장애의 치료 또는 예방 방법.

청구항 31.

제30항에 있어서, 우울증 장애가 주요 우울성 장애, 불안증, 수면 장애 또는 사회 공포증인 방법.

청구항 32.

대상체에게 제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 성기능 장애의 치료 또는 예방이 필요한 환자에서의 성기능 장애의 치료 또는 예방 방법.

청구항 33.

제32항에 있어서, 성기능 장애가 욕구-관련 또는 자극-관련인 방법.

청구항 34.

대상체에게 제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 통증의 치료 또는 예방이 필요한 환자에서의 통증의 치료 또는 예방 방법.

청구항 35.

대상체에게 제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 위장 또는 비뇨생식기 장애의 치료 또는 예방이 필요한 환자에서의 위장 또는 비뇨생식기 장애의 치료 또는 예방 방법.

청구항 36.

제35항에 있어서, 위장 또는 비뇨생식기 장애가 스트레스성 요실금 또는 긴박성 요실금인 방법.

청구항 37.

대상체에게 제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 만성 피로 증후군의 치료 또는 예방이 필요한 환자에서의 만성 피로 증후군의 치료 또는 예방 방법.

청구항 38.

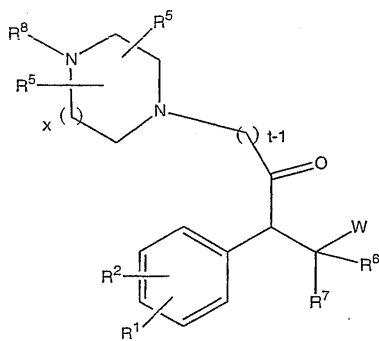
대상체에게 제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 섬유근육통 증후군의 치료 또는 예방이 필요한 환자에서의 섬유근육통 증후군의 치료 또는 예방 방법.

청구항 39.

제30항 내지 제38항 중의 어느 한 항에 있어서, 대상체가 사람인 방법.

청구항 40.

a) R^1 , R^2 , R^{5-8} , x, t 및 W가 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식



의 화합물을 환원시켜 화학식 I의 화합물을 수득하고, 경우에 따라, 임의의 반응성 그룹 또는 반응성 위치를 반응 동안 보호 그룹(들)으로 보호한 후 제거하거나,

b) R^8 이 수소인 화학식 I의 화합물을 알킬화제로 알킬화하여 R^8 이 수소인 것만 제외하고 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 수득하거나,

c) 반응성 치환체 그룹을 갖는 화학식 I의 화합물을 상이한 치환체 그룹을 갖는 화학식 I의 화합물로 전환시키거나,

d) 화학식 I의 기본 화합물을 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 전환시키거나 역으로 수행함을 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조방법.

명세서

기술분야

본 발명은 치환된 아릴 사이클로알카노일 유도체, 이들 유도체를 함유하는 조성물 및 특히, 혈관운동성 증후군(VMS), 성 기능 장애, 위장 및 비뇨생식기 장애, 만성 피로 증후군, 섬유근육통 증후군, 신경계 장애 및 이의 조합을 포함하고, 특히 주요 우울성 장애, 혈관운동성 증후군, 스트레스성 및 긴박성 요실금, 섬유근육통, 통증, 당뇨병 신경병증 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 모노아민 재흡수에 의해 완화되는 질환의 예방 및 치료에 있어서 이들의 사용 방법에 관한 것이다.

배경기술

홍조 및 밤 동안의 발한으로서 언급되는 혈관운동성 증후군(VMS)은 폐경과 관련된 가장 흔한 증상이고, 자연적인 폐경 또는 외과적으로 유도된 폐경 후 모든 여성들의 60 내지 80%에서 발생한다. VMS는 성 스테로이드 감소에 대한 중추신경계(CNS)의 적응 반응일 수 있다. 오늘날, VMS에 대한 가장 효과적인 치료법은 에스트로겐 및/또는 일부 프로게스틴을 포함하는 호르몬계 치료이다. 호르몬 치료는 VMS를 완화시키는데 매우 효과적이지만 모든 여성에게 적합하지는 않다. VMS가 성 스테로이드 수치의 변동에 의해 야기되고 남성 및 여성 둘 다에 있어서 분열되고 무능해질 수 있음이 잘 알려져 있다. 홍조는 30분 이하로 지속될 수 있고 이의 빈도는 일주일 당 수회 내지 1일 당 다중 발생으로 다양하다. 환자는 안면으로부터 빠르게 가슴 및 등으로 번진 다음, 신체의 나머지 부분으로 번지는 열의 갑작스런 느낌으로서 홍조를 경험한다. 이는 일반적으로 심한 발한의 돌연한 발생을 동반한다. 이는 때때로 1시간 당 수회 발생하기도 하며, 종종 밤에 발생한다. 홍조 및 밤 동안 발생하는 발한의 돌연한 발생은 수면 부족을 야기할 수 있다. 심리적이고 감정적인 증상이 관찰되고, 예를 들면, 과민, 피로, 흥분, 불면증, 우울증, 기억 손실, 두통, 불안, 집중에 대한 과민 또는 무능이 홍조 및 도한에 따른 수면 부족에 의해 야기된 것으로 고려된다[참조: Kramer et al., In : Murphy et al., 3rd Int'l Symposium on Recent Advances in Urological Cancer Diagnosis and Treatment-Proceedings, Paris, France: SCI: 3-7(1992)].

홍조는 몇가지 이유로 유방암 치료를 받은 여성에게 매우 보다 심각할 수 있다: 1) 다수의 유방암 생존자들은 가장 일반적인 부작용이 홍조인 타목시펜을 투여받고, 2) 유방암 치료를 받은 다수의 여성들은 화학요법으로 인한, 시기가 이른 폐경을 겪으며, 3) 유방암 병력이 있는 여성들은 일반적으로 유방암의 재발 가능성에 대한 염려로 인해 에스트로겐 치료를 거부한다[참조: Loprinzi, et al., Lancet, 2000, 356(9247): 2059-2063].

남성은 또한 스테로이드 호르몬(안드로겐)의 투여 중지때 따른 홍조를 경험한다. 이는 노화 관련 안드로겐 감소의 경우[참조: Katovich, et al., Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine, 1990, 193(2): 129-35]뿐만 아니라 전립선암 치료와 관련된 호르몬 결핍의 극단적인 경우에도 해당된다[참조: Berendsen, et al., European Journal of Pharmacology, 2001, 419(1): 47-54]. 이들 환자 중 3분의 1이 상당한 불쾌와 불편을 야기하는데 충분하게 심한 지속적이고 빈번한 증상을 경험할 것이다.

이들 증상의 정확한 메카니즘은 밝혀지지 않았지만, 일반적으로 체온조절 및 혈관운동 작용을 조절하는 정상적인 항상성 메카니즘에 대한 장애가 나타내는 것으로 여겨진다[참조: Kronenberg et al., "Thermoregulatory Physiology of Menopausal Hot Flashes: A Review, "Can. J. Physiol. Pharmacol., 1987, 65: 1312-1324].

에스트로겐 치료(예를 들면, 에스트로겐 대체 요법)가 증상을 경감시킨다는 사실이 이들 증상과 에스트로겐 결핍과의 연관성을 성립시킨다. 예를 들면, 인생의 폐경기는 상기 기재된 바와 같은 광범위한 여타의 급성 증상과 관련되고 이들 증상은 일반적으로 에스트로겐 반응성이다.

에스트로겐이 노르에피네프린(NE) 및/또는 세로토닌(5-HT) 시스템 둘 다의 작용을 자극할 수 있음이 제안되었다[참조: J. Pharmacology & Experimental Therapeutics, 1986, 236(3) 646-652]. 에스트로겐이 시상하부의 체온조절 중추에서 항상성을 제공하는 NE 및 5-HT 수치를 조절하는 것이 가정된다. 시상하부로부터 뇌간/척수 및 부신을 통하여 피부로 내려오는 경로는 정상적인 피부 온도 유지에 관련된다. NE 및 5-HT 재흡수 억제제의 작용은 CNS 및 말초신경계(PNS) 둘 다에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. VMS의 병리생리학은 중추 및 말초 메카니즘 둘 다에 의해 매개되고, 따라서 CNS 및 PNS 사이의 상호작용은 체온조절 기능장애의 치료에 있어서 이중으로 작용하는 SRI/NRIs의 효능의 원인이 될 수 있다. 사실, VMS에서의 생리학적인 국면 및 CNS/PNS 연관은 우울증의 행동에 관한 국면을 치료하기 위해 사용되는 투여량과 비교하여 VMS를 치료하는데 제시된 낮은 투여량의 원인이 될 수 있다[참조: Loprinzi, et al. Lancet, 2000, 356: 2059-2063; Stearns et al., JAMA, 2003, 289: 2827-2834]. VMS의 병리생리학에서의 CNS/PNS의 상호작용 및 이 문헌에 나타난 데이터는 노르에피네프린 시스템이 VMS를 치료하는데 표적이 될 수 있다는 주장을 지지하는데 사용되었다.

VMS가 (경구적으로, 경피적으로 또는 이식을 통해) 호르몬 요법에 의해 가장 흔하게 치료됨에서 불구하고, 일부 환자들은 에스트로겐 치료를 견딜 수가 없다[참조: Berendsen, Maturitas, 2000, 36(3): 155-164, Fink et al., Nature, 1996, 383(6598): 306]. 또한, 호르몬 대체 요법은 일반적으로 호르몬적으로 민감한 암(예, 유방암 또는 전립선암)을 갖고 있거나 이러한 암에 대한 위험이 있는 여성 또는 남성에게 추천되지 않는다. 따라서, 비호르몬 요법(예, 플루옥세틴, 파록세틴 [SRIs] 및 클로니딘)이 의학적으로 평가되고 있다. W0 제9944601호에는 플루옥세틴을 투여하여 여성 사람에서의 홍조를 감소시키는 방법이 기재되어 있다. 스테로이드, 알파-아드레날린 효능제 및 베타-차단제를 포함하는 다른 옵션이 성공의 다양한 정도로 홍조를 치료하기 위해 연구되었다[참조: Waldinger et al., Maturitas, 2000, 36(3): 165-168].

α_2 -아드레날린 수용체가 체온조절 기능장애에 역할을 수행함이 보고되었다[참조: Freedman et al., Fertilify & Sterility, 2000, 74(1): 20-3]. 이들 수용체는 시냅스 전후 둘 다에 위치하고, 중추신경계 및 말초신경계에서 억제 역할을 매개한다.

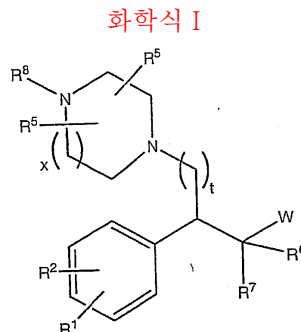
아드레날린 α_2 수용체는 4가지 서브타입, 즉, α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} 및 α_{2D} 가 존재한다[참조: Mackinnon et al., TIPS, 1994, 15 : 119; French, Pharmacol. Ther., 1995, 68 : 175]. 비선택적 α_2 -아드레노셉터 길항제인 요힘빈(yohimbine)은 홍조를 유발하고, α_2 -아드레날린 수용체 효능제인 클로니딘은 요힘빈 효과를 완화시킨다[참조: Katovich, et al., Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine, 1990, 193(2) : 129-35, Freedman et al., Fertility & Sterility, 2000, 74(1) : 20-3]. 클로니딘은 홍조를 치료하는데 사용되어 왔다. 그러나, 이러한 치료의 사용은 본원에 기재되고 당해 분야에서 잘 알려진 홍조를 완화시키는데 필요한 높은 투여량으로 인한 다수의 목적하지 않은 부작용과 관련이 있다.

체온조절 항상성을 유지함에 있어서 체온조절의 컴플렉스 다면적인 성질 및 CNS 및 PNS 사이의 상호작용이 주어진다면, 다중 요법 및 접근이 혈관운동성 증후군을 목표로 하여 개발될 수 있다. 본 발명은 신규한 화합물 및 이들 및 다른 중요한 사용에 관한 이들 화합물을 함유하는 조성물을 중점적으로 다룬다.

[발명의 개요]

본 발명은 치환된 아릴 사이클로알카노일 유도체, 이들 유도체를 함유하는 조성물 및 특히, 혈관운동성 증후군(VMS), 성 기능 장애, 위장 및 비뇨생식기 장애, 만성 피로 증후군, 섬유근육통 증후군, 신경계 장애 및 이의 조합을 포함하고, 특히 주요 우울성 장애, 혈관운동성 증후군, 스트레스성 및 긴박성 요실금, 섬유근육통, 통증, 당뇨병 신경병증 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 모노아민 재흡수에 의해 완화되는 질환의 예방 및 치료를 위한 이의 사용방법에 관한 것이다.

하나의 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.



위의 화학식 I에서,

W는 H 또는 OR^9 이고;

R^1 은 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, 벤질옥시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐에톡시, 페녹시에톡시, 나프틸메톡시, 나프틸에톡시, 페닐카보닐아미노, 페닐아미노카보닐, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 알케닐, 알키닐, 설포닐, 설포아미도, 알카노일, 알콕시카보닐, 알킬아미노카보닐 또는 아미노이고;

여기서 상기 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, 벤질옥시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐에톡시, 페녹시에톡시, 나프틸메톡시, 나프틸에톡시, 페닐카보닐아미노 및 페닐아미노카보닐은 하나 이상의 R^2 로 임의로 치환되고;

R^2 는 H, 또는 OH, 알킬, 알콕시, 할로, 트리플루오로메틸, 알카노일옥시, 메틸렌디옥시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 니트로, 알케닐, 알키닐, 설포닐 및 설포아미도로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 또는 2개의 치환체이고;

R^5 는 H, (C_1-C_6) 알킬 또는 트리플루오로메틸이고;

R^6 및 R^7 은 독립적으로 (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬이거나;

R^6 및 R^7 은 함께 탄소수 4 내지 8의 환을 형성할 수 있고;

여기서 상기 R^6 및 R^7 의 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 임의로 교체될 수 있고;

여기서 R^6 및 R^7 은 R^5 또는 OH로 임의로 치환될 수 있고;

여기서 R^6 및 R^7 은 탄소수 4 내지 6의 사이클로알킬 환에 융합된 탄소수 4 내지 8의 환을 형성할 수 있고;

R^8 은 H, (C_1-C_6) 알킬, 하이드록시 (C_1-C_6) 알킬, 벤질(벤질옥시 또는 페닐옥시로 임의로 치환됨), 나프틸메틸(하나 이상의 R^1 로 임의로 치환됨), 페닐 (C_2-C_6) 알킬(하나 이상의 R^1 로 임의로 치환됨), 헤테로아릴메틸(R^1 로 임의로 치환됨), 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬메틸(여기서 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 교체될 수 있고, 상기 사이클로알킬메틸은 OH, CF_3 , 할로, 알콕시, 알킬, 벤질옥시 또는 알카노일옥시로 임의로 치환될 수 있음) 또는 사이클로알케닐메틸(여기서 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 교체될 수 있고, 상기 사이클로알킬메틸은 OH, CF_3 , 할로, 알콕시, 알킬, 벤질옥시 또는 알카노일옥시로 임의로 치환될 수 있음)이거나;

R^5 및 R^8 은 R^8 이 결합된 질소 원자와 함께 R^5 로 임의로 치환된 환을 형성하고;

R^9 는 H, (C_1-C_4) 알킬 또는 (C_1-C_4) 알킬-C(=O)이고;

t는 1, 2 또는 3이고;

x는 0, 1 또는 2이다.

다른 양태에서, 본 발명은

- a. 화학식 I의 화합물 하나 이상 및
- b. 약제학적으로 허용되는 담체 하나 이상을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

또다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서의 모노아민 재흡수에 의해 완화되는 질환을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 모노아민 재흡수에 의해 완화되는 질환은 혈관운동성 증후군, 성기능 장애, 위장 및 비노생식기 장애, 만성 피로 증후군, 섬유근육통 증후군, 신경계 장애 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 것들, 특히 주요 우울성 장애, 혈관운동성 증후군, 스트레스성 및 긴박성 요실금, 섬유근육통, 통증, 당뇨병 신경병증 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질환들을 포함한다.

또다른 양태에서, 본 발명은 대상체에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 혈관운동성 증후군의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서의 혈관운동성 증후군을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

또다른 양태에서, 본 발명은 대상체에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 우울증 장애의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서의 우울증 장애를 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

다른 양태에서, 본 발명은 대상체에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 성기능 장애의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서의 성기능 장애를 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

추가 양태에서, 본 발명은 대상체에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 통증의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서의 통증을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

또다른 양태에서, 본 발명은 대상체에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 위장 또는 비뇨생식기 장애, 특히 스트레스성 요실금 또는 긴박성 요실금의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서의 상기 질환을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

또다른 양태에서, 본 발명은 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 만성 피로 증후군의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서의 만성 피로 증후군을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

또다른 양태에서, 본 발명은 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 섬유근육통 증후군의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서의 섬유근육통 증후군을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 치환된 아릴 사이클로알카노일 유도체, 이들 유도체를 함유하는 조성물 및 특히, 혈관운동성 증후군(VMS), 성기능 장애, 위장 및 비뇨생식기 장애, 만성 피로 증후군, 섬유근육통 증후군, 신경계 장애 및 이의 조합, 특히 주요 우울성 장애, 혈관운동성 증후군, 스트레스성 및 긴박성 요실금, 섬유근육통, 통증, 당뇨병 신경병증 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 질환들을 포함하는, 모노아민 재흡수에 의해 완화되는 질환의 예방 및 치료를 위한 이의 사용방법에 관한 것이다.

하기 정의는 본 명세서에서 사용된 용어와 약칭을 완전히 이해하기 위해 제공된다.

본원 및 부가된 청구항에서 사용된 바와 같이, 단수형은 문맥에서 달리 명확히 지시하지 않는 한 복수형 의미를 포함한다.

따라서, 예를 들면, "길항제"에 대한 언급은 이러한 길항제들의 복수를 포함하고 "화합물"은 하나 이상의 화합물의 의미이고, 이의 당량은 당해 분야의 숙련가들에게 잘 알려져 있다.

본 명세서에서의 약칭은 다음과 같은 측정 단위, 기술, 성질 또는 화합물에 상응한다: "min"은 분을 의미하고, "h"는 시간을 의미하고, " μ l"는 마이크로리터를 의미하고, "ml"는 밀리리터를 의미하고, "mM"은 밀리몰을 의미하고, "M"은 몰을 의미하고, "mmole"은 밀리몰을 의미하고, "cm"은 센티미터를 의미하고, "SEM"은 평균의 표준 오차를 의미하고, "IU"는 국제 단위를 의미한다. " $\Delta^{\circ}\text{C}$ " 및 " ΔED_{50} 값"은 관찰된 조건 또는 효과의 50% 완화를 야기하는 투여량을 의미한다(50% 평균 최대 말단).

"노르에피네프린 트랜스포터"는 NET로 약칭한다.

"사람 노르에피네프린 트랜스포터"는 hNET로 약칭한다.

"세로토닌 트랜스포터"는 SERT로 약칭한다.

"사람 세로토닌 트랜스포터"는 hSERT로 약칭한다.

"노르에피네프린 재흡수 억제제"는 NRI로 약칭한다.

"선택적인 노르에피네프린 재흡수 억제제"는 SNRI로 약칭한다.

"세로토닌 재흡수 억제제"는 SRI로 약칭한다.

"선택적인 세로토닌 재흡수 억제제"는 SSRI로 약칭한다.

"노르에피네프린"은 NE로 약칭한다.

"세로토닌"은 5-HT로 약칭한다.

"피하"는 sc로 약칭한다.

"복막내"는 ip로 약칭한다.

"경구"는 po로 약칭한다.

본 명세서의 내용에서, 다수의 용어가 사용될 것이다. 본원에 사용된 용어 "치료"는 예방(예, 방지), 치유 또는 완화 치료를 포함하고, 본원에서 사용된 용어 "치료함"도 예방, 치유 또는 완화 치료를 포함한다.

본원에 사용되는 용어 "유효량"은 혈관운동성 증후군, 우울증 장애, 성기능 장애 또는 통증의 예방 또는 치료에 관한 목적하는 결과를 달성하기 위한, 투여량으로서 필요한 기간 동안의 유효량을 의미한다. 특히, 혈관운동성 증후군과 관련하여, "유효량"은 혈관운동성 증후군을 앓는 대상체에서의 스테로이드 유효성의 결핍을 부분적으로 또는 총체적으로 보충할 수 있도록 노르에피네프린 수치를 증가시키는 화합물 또는 화합물의 조성물의 양을 의미한다. 다양한 호르몬 수치는 본 발명에서 화합물의 필요량에 영향을 미칠 것이다. 예를 들면, 폐경 전 상태는 폐경 후 보다 호르몬 수치가 높기 때문에 더 낮은 수치의 화합물을 필요로 할 수 있다.

본 발명의 성분의 유효량이 특정한 화합물, 선택된 성분 또는 조성물, 투여 경로 및 개인에서의 목적되는 반응을 이끌어내는 (단독으로서 또는 하나 이상의 배합 약물과의 배합물로서의) 성분의 능력 뿐만 아니라 인자, 예를 들면, 완화되는 질환의 질환 상태 또는 중증도, 호르몬 수치, 연령, 성별, 개인의 체중, 환자의 상태 및 치료받는 병리학적 질환의 중증도, 및 특정한 환자에 따른 병행되는 약물 치료 또는 특이적인 식단, 및 당해 분야의 숙련가들에게 알려진 다른 인자에 따라 환자마다 다양할 것이고, 궁극적으로는 담당 의사의 판단에 따라 적절한 투여량이 결정된다. 투여량 계획은 개선된 치료학적 반응을 제공하기 위해 조절될 수 있다. 또한, 유효량은 성분의 임의의 독성 또는 해로운 효과 보다 치료학적으로 유리한 효과가 큰 것이다.

바람직하게는, 본 발명의 화합물은 홍조의 수가 치료 시작 전의 홍조의 수의 비해 감소하는 시간 동안 투여량으로 투여된다. 또한, 이러한 치료는 치료 시작 전의 홍조의 중증도와 비교하여, 여전히 경험 중인 임의의 홍조의 총체적인 중증도 또는 강도 분포를 감소시키는데 유리할 수 있다. 우울증 장애, 성기능 장애 및 통증과 관련하여, 본 발명의 화합물은 증후군 또는 질환의 예방, 완화 또는 제거되는 시간 동안 투여량으로 투여된다.

예를 들면, 고통받는 환자를 위하여, 화학식 I의 화합물은 바람직하게는 약 0.1mg/일 내지 약 200mg/일, 보다 바람직하게는 약 1mg/일 내지 약 100mg/일, 가장 바람직하게는 약 1mg/일 내지 약 50mg/일의 투여량으로 홍조 또는 우울증 장애, 성기능 장애 또는 통증의 증상 또는 질환의 수 및/또는 중증도를 감소시키고/거나 충분히 완화시키는 시간 동안 투여될 수 있다.

용어 "성분", "화합물의 조성물", "화합물", "약물" 또는 "약리학적 활성제" 또는 "활성제" 또는 "약제"는 본원에서 대상체(사람 또는 동물)에 투여시 국소적 및/또는 전신적 작용으로 목적하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 유도하는 화합물(들) 또는 이의 조성물을 의미하는데 교환가능하게 사용된다.

용어 "성분", "약물" 또는 "약리학적 활성제" 또는 "활성제" 또는 "약제"는 본원에서 개체(사람 또는 동물)에 투여시 국소적 및/또는 전신적 작용으로 목적하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 유도하는 화합물(들) 또는 이의 조성물을 의미하는데 교환가능하게 사용된다.

용어 "조절"은 생물학적 활성 또는 작용, 예를 들면, 수용체 결합 또는 시그널 활성의 관능성을 증강시키거나 억제하는 능력을 의미한다. 이러한 증강 또는 억제는 특정한 사건, 예를 들면, 시그널 전달 경로의 활성화의 발생에 의존적일 수 있고/거나 오로지 특정한 세포 타입에서만 나타날 수 있다. 조절제는 임의의 화합물, 예를 들면, 항체, 소분자, 펩타이드, 올리고펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질, 바람직하게는 소분자 또는 펩타이드를 포함함이 의도된다.

본원에서 사용되는 용어 "억제제"는 특이적인 활성, 예를 들면, 세로토닌 재흡수 활성 또는 노르에피네프린 재흡수 활성을 억제하거나, 저지하거나, 억누르거나, 감소시키는 임의의 체제를 의미한다.

용어 "억제제"는 포유동물, 바람직하게는 사람 노르에피네프린 재흡수 또는 세로토닌 재흡수 및 노르에피네프린 재흡수 둘 다에 대한 부분적, 완전한, 경쟁적 또는 억제적 효과를 나타내고, 따라서 내인성 노르에피네프린 재흡수 또는 세로토닌 재흡수 및 노르에피네프린 재흡수 둘 다의 일부 또는 모든 생물학적 효과를 줄이거나 차단하는, 바람직하게는 줄이는 임의의 화합물, 예를 들면, 항체, 소분자, 펩타이드, 올리고펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질, 바람직하게는 소분자 또는 펩타이드를 포함함을 의도한다.

본 발명에서, 화학식 I의 화합물은 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 제조될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 무기 염 및 유기 염을 포함하는, 약제학적으로 허용되는 비독성 산으로부터 제조된 염을 의미한다. 적합한 비-유기 염은 무기 및 유기 산, 예를 들면, 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말산, 말레산, 만델산, 메탄설폰산, 무크산, 파모산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 등을 포함한다. 염산, 브롬화수소산, 인산 및 황산이 특히 바람직하고, 염산 염이 가장 바람직하다.

본원에서 사용되는 "투여"는 본 발명의 화합물 또는 조성물의 직접적인 투여, 또는 신체에서 등량의 활성 화합물 또는 물질을 형성하는 전구약물, 유도체 또는 동족체의 투여를 의미한다.

용어 "대상체" 또는 "환자"는 본 발명의 조성물 및/또는 방법으로 치료가능한 사람 종을 포함한 동물을 의미한다. 용어 "대상체(들)"는 특별하게 성별이 지시되는 않는 경우 남성 및 여성 모두를 의미한다. 따라서, 용어 "환자"는 혈관운동성 중후군, 우울증 장애, 성기능 장애 또는 통증의 치료 또는 예방으로 인해 유리한 임의의 포유동물, 예를 들면, 사람, 특히 포유류가 폐경 전, 폐경기 또는 폐경 후 기간 중의 여성을 의미한다. 또한, 용어 환자는 사람 및 사람 중에서 폐경이 지난 노인기의 여성 뿐만 아니라 자궁절제술을 겪거나 억제된 에스트로겐 생성을 갖는 다른 이유를 갖는 여성, 예를 들면, 코르티코스테로이드를 장기간 투여받거나 쿠싱병을 겪거나 생식선 장애를 갖는 이들을 포함한 여성 포유동물을 포함한다. 그러나, 용어 "환자"는 여성으로 제한되지 않는다.

용어 "조숙 폐경" 또는 "인위적인 폐경"은 40세 이전에 발생할 수 있는 미확인 원인으로 인한 난소 기능상실을 의미한다. 이는 흡연, 높은 고도에서의 생활 또는 불량한 영양 상태와 관련이 있을 수 있다. 인위적인 폐경은 난소절제술, 화학요법, 골반의 방사 또는 난소 혈액 공급을 손상시키는 임의의 과정으로부터 야기될 수 있다.

용어 "폐경 전"은 폐경 이전을 의미하고, 용어 "폐경기"는 폐경 중을 의미하며, "난소절제"는 난소(들)의 제거를 의미하고, 문헌[참조; Merchenthaler et al., Maturitas, 1998,30(3): 307-316]에 따라 영향을 받을 수 있다.

"부작용"은 특히, 투여에 의해 구하는 것 이외의 조직 또는 기관계에 약물에 의해 생성된 역효과로서 체제 또는 수단이 사용되는 것(들) 이외의 결과를 의미한다. 예를 들면, NRIs 또는 NRI/SRI 화합물을 단독으로 고 투여량의 경우, 용어 "부작용"은, 예를 들면, 구토, 구역, 발한 및 홍조와 같은 조건을 의미할 수 있다[참조; Janowsky, et al., Journal of Clinical Psychiatry, 1984,45(10 Pt 2): 3-9].

본원에서 사용되는 "알킬"은 탄소수 1 내지 약 20, 바람직하게는 1 내지 10, 보다 바람직하게는 1 내지 6, 매우 보다 바람직하게는 1 내지 4의 지방족 탄화수소쇄이고, 직쇄 및 측쇄, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오-펜틸, n-헥실 및 이소헥실을 포함한다. 저급 알킬은 탄소수 1 내지 4의 알킬을 의미한다.

본원에서 사용되는 "알콕시"는 그룹 R-O-이고, 여기서 R은 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이다.

본원에서 사용되는 "알콕시카보닐"은 그룹 R-O-C(=O)-이고, 여기서 R은 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이다.

본원에서 사용되는 "알카노일"은 그룹 $R-C(=O)-$ 이고, 여기서 R은 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이다.

본원에서 사용되는 "알카노일옥시"는 그룹 $R-C(=O)-O-$ 이고, 여기서 R은 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이다.

본원에서 사용되는 "알킬아미노카보닐"은 그룹 $R-NH-C(=O)-$ 이고, 여기서 R은 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이다.

본원에서 사용되는 "알킬카보닐아미노"는 그룹 $R-C(=O)-NH$ 이고, 여기서 R은 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이다.

본원에서 사용되는 "알케닐" 또는 "올레핀계"는 하나 이상의 이중결합을 갖는 탄소수 2 이상의 알킬 그룹이고, 여기서 알킬은 상기 정의된 바와 같다. 알케닐 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

본원에서 사용되는 "알키닐"은 하나 이상의 삼중결합을 갖는 탄소수 2 이상의 알킬 그룹이고, 알킬은 상기 기재된 바와 같다. 알키닐 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

본원에서 사용되는 "아릴"은 임의로 치환된, 탄소수가 약 5 내지 약 50(이러한 탄소 원자의 범위 및 특정한 수의 모든 조합 및 하위조합)이고 약 6 내지 10개의 탄소 원자가 바람직한 모노-, 디-, 트리- 또는 다른 멀티사이클릭 방향족 환 시스템을 포함한다. 예는, 이로써 제한되지는 않지만, 예를 들면, 페닐, 나프틸, 안트라세닐 및 페난트레닐을 포함한다.

본원에서 사용되는 "헤테로아릴"은 임의로 치환된, 하나 이상의, 바람직하게는 1 내지 4개의 황, 산소 또는 질소 헤테로원자 환 요소를 포함하는, 모노-, 디-, 트리- 또는 다른 멀티사이클릭 방향족 환 시스템이다. 헤테로아릴 그룹은, 예를 들면, 탄소수가 약 3 내지 약 50(이러한 탄소 원자의 범위 및 특정한 수의 모든 조합 및 하위조합)이고 약 4 내지 약 10의 탄소수가 바람직하다. 헤테로아릴 그룹의 예는, 이로써 제한되지는 않지만, 예를 들면, 피릴, 푸릴, 피리디, 1,2,4-티아디아졸릴, 피리미디, 티에닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 피라지닐, 피리미디, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 티오펜, 벤조티에닐, 이소벤조푸릴, 피라졸릴, 인돌릴, 푸리닐, 카바졸릴, 벤즈이미다졸릴 및 이속사졸릴을 포함한다.

본원에서 사용되는 "헤테로사이클릭 환"은 포화되거나 부분적으로 불포화되거나 불포화되고(방향족), 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하며, 상기 정의된 헤테로사이클릭 환이 벤젠 링에 융합되는 바이사이클릭 그룹을 포함하는, 안정한 5 내지 7원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 또는 7 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로사이클릭 환이다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다. 헤테로사이클릭 환은 안정한 구조를 야기하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 이의 펜던트(pendant) 그룹에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 헤테로사이클릭 환은 수득되는 화합물이 안정하다면 탄소 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 특별히 언급되는 경우, 헤테로사이클의 질소 원자는 임의로 4원화될 수 있다. 헤테로사이클의 S 및 O 원자의 총 수가 1을 초과하는 경우, 이들 헤테로원자는 서로 근접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클의 S 및 O 원자의 총 수는 1보다 크지 않은 것이 바람직하다. 헤테로사이클의 예는, 이로써 제한되지는 않지만, 1H-인다졸, 2-피롤리도닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 2H-피롤릴, 3H-인돌릴, 4-피페리도닐, 4aH-카바졸, 4H-퀴놀리지닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 아크리디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤조티오펜, 벤즈사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다잘로닐, 카바졸릴, 4H-카바졸릴, α -, β - 또는 γ -카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]테트라하이드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페녹사지닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 피페리도닐, 4-피페리도닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리디, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴놀살리닐, 퀴누클리디닐, 카볼리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오펜, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐을 포함한다. 바람직한 헤테로사이클은, 이로써 제한되지는 않지만, 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 옥사졸리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 옥스인돌릴, 벤즈사졸리닐 또는 이사티노일을 포함한다. 또한, 예를 들면, 상기 헤테로사이클을 포함하는 융합된 환 및 스피로 화합물이 포함된다.

본원에서 사용되는 "헤테로아릴메틸"은 그룹 $R-CH_2-$ 이고, 여기서 R은 상기 기재된 바와 같은 헤테로아릴 그룹이다.

본원에서 사용되는 "헤테로아릴메틸옥시"는 그룹 $R-CH_2-O-$ 이고, 여기서 R은 상기 기재된 바와 같은 헤테로아릴 그룹이다.

본원에서 사용되는 "헤테로아릴옥시"는 그룹 $R-O-$ 이고, 여기서 R은 상기 기재된 바와 같은 헤테로아릴 그룹이다.

본원에서 사용되는 "헤테로아릴메틸옥시"는 그룹 $R-CH_2-O-$ 이고, 여기서 R은 상기 기재된 바와 같은 헤테로아릴 그룹이다.

본원에서 사용되는 "사이클로알킬"은 임의로 치환된, 하나 이상의 환을 갖는 알킬 그룹이고, 이들 구조는 탄소수가 3 내지 약 20(이러한 탄소 원자의 범위 및 특정한 수의 모든 조합 및 하위조합)이고, 3 내지 약 10의 탄소수가 바람직하다. 다중-환 구조는 브릿지 또는 융합된 환 구조일 수 있다. 그룹은, 이로써 제한되지는 않지만, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로옥틸, 2-[4-이소프로필-1-메틸-7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵타닐], 2-[1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈레닐] 및 아다만틸을 포함한다.

본원에서 사용되는 "사이클로알킬메틸"은 그룹 $R-CH_2-$ 이고, 여기서 R은 상기 기재된 바와 같은 사이클로알킬 그룹이다.

본원에서 사용되는 "사이클로알케닐"은 임의로 치환된, 하나 이상의 환을 갖는 알켄 그룹이고, 이들 구조는 탄소수가 3 내지 약 20(이러한 탄소 원자의 범위 및 특정한 수의 모든 조합 및 하위조합)이고, 3 내지 약 10의 탄소수가 바람직하다. 다중-환 구조는 브릿지 또는 융합된 환 구조일 수 있다. 그룹은, 이로써 제한되지는 않지만, 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐 및 사이클로옥테닐을 포함한다.

본원에서 사용되는 "사이클로알케닐메틸"은 그룹 $R-CH_2-$ 이고, 여기서 R은 상기 기재된 바와 같은 사이클로알케닐 그룹이다.

본원에서 사용되는 "설폭사이드"는 그룹 $-S(=O)-$ 을 함유하는 화합물 또는 잔기이다.

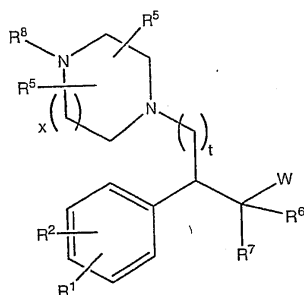
본원에서 사용되는 "설폰아미도"는 그룹 $-S(O)_2-NH-$ 을 함유하는 잔기이다.

본원에서 사용되는 "설폰닐"은 그룹 $-S(O)_2-$ 를 함유하는 잔기이다.

본원에서 사용되는 "할로" 또는 "할로젠"은 클로로, 브로모, 플루오로 및 요오도이다.

하나의 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

화학식 I



W는 H 또는 OR^9 이고;

R^1 은 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, 벤질옥시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐에톡시, 페녹시에톡시, 나프틸메톡시, 나프틸에톡시, 페닐카보닐아미노, 페닐아미노카보닐, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 알케닐, 알키닐, 설포닐, 설포아미도, 알카노일, 알콕시카보닐, 알킬아미노카보닐 또는 아미노이고;

여기서 상기 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, 벤질옥시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐에톡시, 페녹시에톡시, 나프틸메톡시, 나프틸에톡시, 페닐카보닐아미노 및 페닐아미노카보닐은 하나 이상의 R^2 로 임의로 치환되고;

R^2 는 H, 또는 OH, 알킬, 알콕시, 할로, 트리플루오로메틸, 알카노일옥시, 메틸렌디옥시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 니트로, 알케닐, 알키닐, 설포닐 및 설포아미도로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 또는 2개의 치환체이고;

R^5 는 H, (C_1-C_6) 알킬 또는 트리플루오로메틸이고;

R^6 및 R^7 은 독립적으로 (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬이거나;

R^6 및 R^7 은 함께 탄소수 4 내지 8의 환을 형성할 수 있고;

여기서 상기 R^6 및 R^7 의 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 임의로 교체될 수 있고;

여기서 R^6 및 R^7 은 R^5 또는 OH로 임의로 치환될 수 있고;

여기서 R^6 및 R^7 은 탄소수 4 내지 6의 사이클로알킬 환에 융합된 탄소수 4 내지 8의 환을 형성할 수 있고;

R^8 은 H, (C_1-C_6) 알킬, 하이드록시 (C_1-C_6) 알킬, 벤질(벤질옥시 또는 페닐옥시로 임의로 치환됨), 나프틸메틸(하나 이상의 R^1 로 임의로 치환됨), 페닐 (C_2-C_6) 알킬(하나 이상의 R^1 로 임의로 치환됨), 헤테로아릴메틸(R^1 로 임의로 치환됨), 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬메틸(여기서 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 교체될 수 있고, 상기 사이클로알킬메틸은 OH, CF_3 , 할로, 알콕시, 알킬, 벤질옥시 또는 알카노일옥시로 임의로 치환될 수 있음) 또는 사이클로알케닐메틸(여기서 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 교체될 수 있고, 상기 사이클로알킬메틸은 OH, CF_3 , 할로, 알콕시, 알킬, 벤질옥시 또는 알카노일옥시로 임의로 치환될 수 있음)이거나;

R^5 및 R^8 은 R^8 이 결합된 질소 원자와 함께 R^5 로 임의로 치환된 환을 형성하고;

R^9 는 H, (C_1-C_4) 알킬 또는 (C_1-C_4) 알킬- $C(=O)$ 이고;

t는 1, 2 또는 3이고;

x는 0, 1 또는 2이다.

특정 바람직한 양태에서,

W는 H 또는 OR^9 이고;

R^1 은 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, 벤질옥시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐에톡시, 페녹시에톡시, 나프틸메톡시, 나프틸에톡시, 페닐카보닐아미노, 페닐아미노카보닐, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 알케닐, 알키닐, 설포닐, 설포아미도, 알카노일, 알콕시카보닐, 알킬아미노카보닐 또는 아미노이고;

여기서 상기 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, 벤질옥시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐에톡시, 페녹시에톡시, 나프틸메톡시, 나프틸에톡시, 페닐카보닐아미노 및 페닐아미노카보닐은 하나 이상의 R^2 로 임의로 치환되고;

R^2 는 R^1 , H, OH, 알킬, 알콕시, 할로, 트리플루오로메틸, 알카노일옥시, 메틸렌디옥시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 니트로, 알케닐, 알키닐, 설폰닐 또는 설폰아미도이고;

R^5 는 H, (C_1-C_6) 알킬 또는 트리플루오로메틸이고;

R^6 및 R^7 은 함께 탄소수 4 내지 8의 환을 형성할 수 있고;

R^8 은 H, (C_1-C_6) 알킬, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, 벤질(벤질옥시 또는 페닐옥시로 임의로 치환됨), 나프틸메틸(하나 이상의 R^1 로 임의로 치환됨), 페닐(C_2-C_6)알킬(하나 이상의 R^1 로 임의로 치환됨), 헤테로아릴메틸(R^1 로 임의로 치환됨), 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬메틸(여기서 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 교체될 수 있고, 상기 사이클로알킬메틸은 OH, CF_3 , 할로, 알콕시, 알킬, 벤질옥시 또는 알카노일옥시로 임의로 치환될 수 있음) 또는 사이클로알케닐메틸(여기서 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 교체될 수 있고, 상기 사이클로알킬메틸은 OH, CF_3 , 할로, 알콕시, 알킬, 벤질옥시 또는 알카노일옥시로 임의로 치환될 수 있음)이거나;

R^5 및 R^8 은 R^8 이 결합된 질소 원자와 함께 R^5 로 임의로 치환된 환을 형성하고;

R^9 는 H이고;

t는 1 또는 2이고;

x는 1 또는 2이다.

특정 바람직한 양태에서,

W는 OR^9 이고;

R^1 은 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, 벤질옥시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐에톡시, 페녹시에톡시, 나프틸메톡시 또는 나프틸에톡시이고;

여기서 상기 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, 벤질옥시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐에톡시, 페녹시에톡시, 나프틸메톡시 및 나프틸에톡시는 하나 이상의 R^2 로 임의로 치환되고;

R^2 는 R^1 , H, OH, 알킬, 알콕시, 할로, 트리플루오로메틸, 알카노일옥시, 메틸렌디옥시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 니트로, 알케닐, 알키닐, 설폰닐 또는 설폰아미도이고;

R^5 는 H, (C_1-C_6) 알킬 또는 트리플루오로메틸이고;

R^6 및 R^7 은 함께 탄소수 4 내지 8의 환을 형성할 수 있고;

R^8 은 H, (C_1-C_6) 알킬, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, 벤질(벤질옥시 또는 페닐옥시로 임의로 치환됨), 나프틸메틸(하나 이상의 R^1 로 임의로 치환됨), 페닐(C_2-C_6)알킬(하나 이상의 R^1 로 임의로 치환됨), 헤테로아릴메틸(R^1 로 임의로 치환됨), 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬메틸(여기서 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 교체될 수 있고, 상기 사이클로알킬

메틸은 OH, CF₃, 할로, 알콕시, 알킬, 벤질옥시 또는 알카노일옥시로 임의로 치환될 수 있음) 또는 사이클로알케닐메틸(여기서 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 교체될 수 있고, 상기 사이클로알킬메틸은 OH, CF₃, 할로, 알콕시, 알킬, 벤질옥시 또는 알카노일옥시로 임의로 치환될 수 있음)이고;

R⁹는 H이고;

t는 1이고;

x는 1이다.

특정 바람직한 양태에서,

W는 OR⁹이고;

R¹은 트리플루오로메톡시, 니트릴, 알케닐 또는 알키닐이고;

R²는 R¹, H, OH, 알킬, 알콕시, 할로 또는 트리플루오로메틸이고;

R⁵는 H, (C₁-C₆)알킬 또는 트리플루오로메틸이고;

R⁶ 및 R⁷은 함께 탄소수 4 내지 8의 환을 형성할 수 있고;

R⁸은 H, (C₁-C₆)알킬, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, 벤질(벤질옥시 또는 페닐옥시로 임의로 치환됨), 나프틸메틸(하나 이상의 R¹로 임의로 치환됨), 페닐(C₂-C₆)알킬(하나 이상의 R¹로 임의로 치환됨), 헤테로아릴메틸(R¹로 임의로 치환됨), 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬메틸(여기서 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 교체될 수 있고, 상기 사이클로알킬메틸은 OH, CF₃, 할로, 알콕시, 알킬, 벤질옥시 또는 알카노일옥시로 임의로 치환될 수 있음) 또는 사이클로알케닐메틸(여기서 임의의 탄소 원자는 N, S 또는 O로 교체될 수 있고, 상기 사이클로알킬메틸은 OH, CF₃, 할로, 알콕시, 알킬, 벤질옥시 또는 알카노일옥시로 임의로 치환될 수 있음)이거나;

R⁵ 및 R⁸은 R⁸이 결합된 질소 원자와 함께 R⁵로 임의로 치환된 환을 형성하고;

R⁹는 H이고;

t는 1이고;

x는 1이다.

특정 바람직한 양태에서,

W는 OR⁹이고;

R¹은 트리플루오로메톡시, 니트릴, 알케닐 또는 알키닐이고;

R²는 R¹, H, OH, 알킬, 알콕시, 할로 또는 트리플루오로메틸이고;

R⁵는 (C₁-C₆)알킬 또는 트리플루오로메틸이고;

R^6 및 R^7 은 함께 탄소수 4 내지 8의 환을 형성할 수 있고;

R^8 은 H 또는 (C_1-C_6) 알킬이고;

R^9 는 H이고;

t는 1이고;

x는 1이다.

특정 바람직한 양태에서, R^1 은 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, 벤질옥시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐에톡시, 페녹시에톡시, 페닐 카보닐아미노, 페닐아미노카보닐, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 알케닐, 알키닐, 설폰닐, 설폰아미도, 알칸올, 알콕시카보닐, 알킬아미노카보닐 또는 아미노이다.

특정 바람직한 양태에서, R^2 는 H, OH, 알킬(특히 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸), 알콕시(특히 메톡시 및 에톡시) 또는 할로(특히 클로로, 플루오로 및 브로모)이다.

특정 바람직한 양태에서, R^5 는 H, (C_1-C_6) 알킬(특히 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸) 또는 할로(특히 클로로, 플루오로 및 브로모)이다.

특정 바람직한 양태에서, R^6 및 R^7 은 독립적으로 (C_1-C_6) 알킬(특히 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸) 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬(특히 사이클로프로필, 사이클로부틸 및 사이클로헥실)이다.

특정 바람직한 양태에서, R^6 및 R^7 은 함께 탄소수가 4 내지 8인 환을 형성할 수 있다.

특정 바람직한 양태에서, R^8 은 H, (C_1-C_6) 알킬(특히 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸), 하이드록시부틸, 벤질, 나프틸메틸, 페닐 (C_2-C_6) 알킬, 헤테로아릴메틸, 사이클로알킬(특히 사이클로프로필, 사이클로부틸 및 사이클로헥실), 사이클로알케닐, 사이클로알킬메틸 또는 사이클로알케닐메틸이다.

특정 바람직한 양태에서, R^5 및 R^8 은 R^8 이 결합된 질소 원자와 함께, R^5 로 임의로 치환된 환을 형성한다.

특정 바람직한 양태에서, R^9 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬(특히 메틸 및 에틸)이다.

특정 바람직한 양태에서, t는 1이다. 특정한 다른 바람직한 양태에서, t는 2이다. 또다른 특정한 양태에서, t는 3이다.

특정 바람직한 양태에서, x는 0이다. 특정한 다른 바람직한 양태에서, x는 1이다. 또다른 특정한 바람직한 양태에서, x는 2이다.

이들이 결합된 탄소와 함께인 R^6 및 R^7 의 예는 4, 5 또는 6의 탄소환, 예를 들면, 사이클로헥실 환을 포함한다.

R^1 의 예는 트리플루오로메톡시; 티에닐; 페녹시; 페닐에톡시; 나프틸옥시; 나프틸메톡시; 나프틸에톡시; 탄소수 2 내지 6의 알케닐; 탄소수 2 내지 6의 알키닐; 할로, 메틸렌디옥시, 니트릴, 니트로, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 탄소수 2 내지 6의 알키닐, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐; 및 할로, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 벤질옥시를 포함한다.

R^2 의 예는 수소, 할로, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 및 하이드록시이다.

R⁸은, 예를 들면, H, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, 벤질, 페닐(C₂-C₆)알킬 및 사이클로알킬메틸이다.

W는, 예를 들면, OH이다. x의 예는 1이다. t의 예는 1이다.

각각의 R⁵는, 예를 들면, H 및 탄소수 1 내지 6의 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

바람직한 화학식 I의 화합물은 다음을 포함한다:

1-(2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;

1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;

1-(1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;

1-(2-피페라진-1-일-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;

1-(2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸)사이클로부탄을 디하이드로클로라이드;

1-(1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸)사이클로부탄을 디하이드로클로라이드;

1-[1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로부탄을 디하이드로클로라이드;

1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸)사이클로부탄을 디하이드로클로라이드;

1-(1-[3-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;

1-[1-[3-(벤질옥시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;

1-(1-[3-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸)사이클로부탄을 디하이드로클로라이드;

1-(1-[3-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸)사이클로부탄을 디하이드로클로라이드;

1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;

1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;

1-[1-(1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;

1-[1-(4'-클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;

1-[1-(4'-클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;

1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;

1-[1-(2'-플루오로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 말레에이트;

1-[1-(3',4'-디플루오로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;

1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-2-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;

1-[1-(1,1'-바이페닐-2-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;

- 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-2-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-{1-[2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로부탄을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로부탄을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3-시아노페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3-시아노페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[2-피페라진-1-일-1-(3-비닐페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-비닐페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-프로프-1-비닐페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(2'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3'-플루오로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3'-시아노-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3'-니트로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3'-메톡시-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-{2-피페라진-1-일-1-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-4-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(4'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-티엔-3-일페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(2'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3'-시아노-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(3'-니트로-1,1'-바이페닐-4-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3'-메톡시-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(4'-플루오로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;

- 1-[1-(4'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로부탄을 디하이드로클로라이드;
- 1-(2-피페라진-1-일-1-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-4-일]에틸}사이클로부탄을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로부탄을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3',5'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로부탄을 디하이드로클로라이드;
- 1-((1S)-2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-((1R)-2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-((1S)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-((1R)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-(2-피페라진-1-일-1-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-3-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-(2-피페라진-1-일-1-[4'-(트리플루오로메틸)-1,1'-바이페닐-3-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3',4'-디메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-(1-[6-메톡시-3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-3-일]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3',4'-디클로로-6-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-(1-[6-메톡시-4'-(트리플루오로메틸)-1,1'-바이페닐-3-일]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(6-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3',4'-디클로로-6-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-[6-메톡시-3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-3-일]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-[6-메톡시-4'-(트리플루오로메틸)-1,1'-바이페닐-3-일]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-(1-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-브로모페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 2-(벤질옥시)-5-[1-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-피페라진-1-일에틸]벤조니트릴 디하이드로클로라이드;

- 2-(벤질옥시)-5-[1-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]벤조니트릴 디하이드로클로라이드;
- 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-{2-[4-(1,3-벤조이옥솔-5-일메틸)피페라진-1-일]-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-(2-[4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-일]-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-(2-(4-에틸피페라진-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-(2-[시스-3,5-디메틸피페라진-1-일]-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(2'-플루오로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 4'-[1-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-피페라진-1-일에틸]-1,1'-바이페닐-2-카보니트릴 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(2',5'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로부탄을 디하이드로클로라이드;
- 1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-4-일]에틸}사이클로부탄을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로부탄을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3',5'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로부탄을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3-에티닐페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3-에티닐페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[2-피페라진-1-일-1-(3-프로프-1-이닐페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(3-프로프-1-이닐페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-{2-(4-벤질-1,4-디아제판-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-{2-피페라진-1-일-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로부탄을 디하이드로클로라이드;
- 1-{2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로부탄을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(4-페녹시페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(4-페녹시페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;

- 1-[2-[4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-일]-1-(4-페녹시페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[1-(3-페녹시페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드; 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(3-페녹시페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[2-[4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-일]-1-(3-페녹시페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[2-(4-메틸-1-피페라진-1-일)-1-[4-페닐메톡시]페닐]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[(1R)-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[(1S)-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[(1R)-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[(1S)-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드;
- 1-[(1S)-2-[4-(3-페닐부틸)피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을;
- 1-[(1S)-2-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을;
- 1-[(1S)-2-[(3S)-3,4-디메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을;
- 1-[(1S)-2-(3-에틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을;
- 1-[(1S)-2-[(3S)-3-에틸-4-메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을;
- 1-[(1S)-2-[(3R)-3-에틸-4-메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을;
- 1-[(1S)-1-(3-페녹시페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을;
- 1-[(1R)-1-(3-페녹시페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을;
- 1-[2-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을;
- 1-[(1S)-2-[4-[(1S)-1-페닐에틸]피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을;
- 1-[(1S)-2-4-[(1R)-1-페닐에틸]피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을;
- 1-[(1S)-2-[(3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을;
- 1-[(1S)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-[(3R,5S)-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을;
- 1-[(1S)-2-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을;
- 1-[(1S)-2-[(3R)-3,4-디메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을;
- 1-[(1S)-2-(옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을;
- 1-[2-[4-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을;
- 1-[2-[4-(2-하이드록시-1,1-디메틸에틸)피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을;

1-{1-[4-(1-나프틸옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;

1-{1-[4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메톡시페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;

1-[1-[4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메톡시페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;

1-{1-[4-(벤질옥시)-3,5-디브로모페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;

1-[1-[4-(벤질옥시)-3,5-디브로모페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;

(3R)-3-메틸-1-{2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로펜탄올;

(3R)-3-메틸-1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로펜탄올;

2,2-디메틸-1-{2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로펜탄올;

2,2-디메틸-1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]. 에틸}사이클로펜탄올;

1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[4-(1-나프틸옥시)페닐]에틸}사이클로헥산올;

4-[1-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-피페라진-1-일에틸]-2-(트리플루오로 메톡시)페놀;

4-[1-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-2-(트리플루오로 메톡시)페놀;

1-{1-[4-메톡시-3-(트리플루오로 메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;

1-[1-[4-메톡시-3-(트리플루오로 메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;

1-{1-[4-에톡시-3-(트리플루오로 메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;

1-[1-[4-에톡시-3-(트리플루오로 메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;

1-{1-[4-이소부톡시-3-(트리플루오로 메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;

1-[1-[4-이소부톡시-3-(트리플루오로 메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;

1-[1-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로 메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;

1-{1-[4-(2-페닐에틸)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;

1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[4-(2-페닐에틸)페닐]에틸}사이클로헥산올;

1-[(1S)-1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;

1-[(1R)-1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;

1-{1-[4-(벤질옥시)-3-플루오로페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올 ;

1-[1-[4-(벤질옥시)-3-플루오로페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;

1-[1-(3-플루오로-4-{[4-(트리플루오로 메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;

1-[1-(3-플루오로-4-{[4-(트리플루오로 메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;

- 1-(1-{3-플루오로-4-[(4-메틸벤질)옥시]페닐}-2-피페라진-1-일에틸)사이클로헥산올;
- 1-[1-{3-플루오로-4-[(4-메틸벤질)옥시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3-클로로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3-클로로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3-클로로-4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3-클로로-4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3-클로로-4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3-클로로-4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-(1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-클로로페닐}-2-피페라진-1-일에틸)사이클로헥산올;
- 1-[1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-클로로페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-{1-[3-클로로-4-(2-나프틸메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;
- 1-{1-[4-(2-나프틸메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;
- 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[4-(2-나프틸메톡시)페닐]에틸)사이클로헥산올;
- 1-(1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]페닐}-2-피페라진-1-일에틸)사이클로헥산올;
- 1-[1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산올;
- 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;
- 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-{1-[3-메톡시-4-(2-나프틸메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;
- 1-[1-[3-메톡시-4-(2-나프틸메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-(1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-메톡시페닐}-2-피페라진-1-일에틸)사이클로헥산올;
- 1-[1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-메톡시페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;

- 1-[1-(3-메톡시-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-(3-메톡시-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-{1-[3-클로로-4-(2-페닐에톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;
- 1-[1-[3-클로로-4-(2-페닐에톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-(1-{3-클로로-4-[(3-메톡시벤질)옥시]페닐}-2-피페라진-1-일에틸)사이클로헥산올;
- 1-[1-{3-클로로-4-[(3-메톡시벤질)옥시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-(1-{3-클로로-4-[(2-메톡시벤질)옥시]페닐}-2-피페라진-1-일에틸)사이클로헥산올;
- 1-[1-{3-클로로-4-[(2-메톡시벤질)옥시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-{1-[4-(2-페닐에톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올;
- 1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[4-(2-페닐에톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올;
- 1-(1-{4-[2-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐}-2-피페라진-1-일에틸)사이클로헥산올;
- 1-[1-{4-[2-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-(1-{4-[2-(1-나프틸)에톡시]페닐}-2-피페라진-1-일에틸)사이클로헥산올;
- 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-{4-[2-(1-나프틸)에톡시]페닐}에틸)사이클로헥산올;
- 1-[1-4-[2-(4-메톡시페닐)에톡시]페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-[1-[4-(사이클로헥실메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올;
- 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-{4-[(1R)-1-페닐에톡시]페닐}에틸)사이클로헥산올;
- 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-{4-[(1S)-1-페닐에톡시]페닐}에틸)사이클로헥산올 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

본 발명의 화합물의 일부는 키랄 중심을 함유할 수 있고, 이러한 화합물은 입체이성체 형태(즉, 에난티오머)로 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 입체이성체 및 라세미 혼합물을 포함하는 이의 임의의 혼합물을 포함한다. 입체이성체의 라세미 혼합물 뿐만 아니라 충분히 순수한 입체이성체는 본 발명의 범위에 속한다. 본원에서 사용되는 용어 "충분히 순수한"은 다른 가능한 입체이성체에 대해 목적하는 입체이성체가 약 90몰% 이상, 보다 바람직하게는 약 95몰% 이상, 가장 바람직하게는 약 98몰% 이상 존재함을 의미한다.

바람직한 에난티오머는 고성능 액체크로마토그래피(HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함하는 당해 분야의 숙련가들에게 알려진 방법으로 라세미 혼합물로부터 분리되거나 본원에 기재된 방법으로 제조될 수 있다[참조: Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., Tetrahedron, 33: 2725(1977); Eliel, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds,(McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, p. 268(E. L. Eliel, Ed. , University of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)].

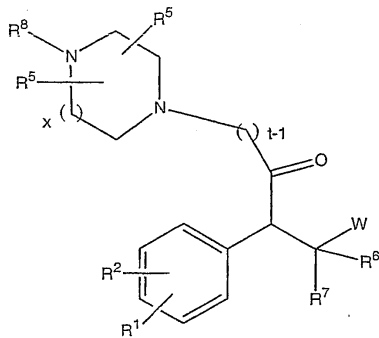
본 발명은 화학식 I의 화합물의 전구약물을 포함한다. 본원에서 사용되는 "전구약물"은 대사작용 수단(예, 가수분해)에 의해 생체 내에서 화학식 I의 화합물로 변환되는 화합물을 의미한다. 전구약물의 다양한 형태는 예를 들면, 문헌[참조: Bundgaard, (ed), Design of Prodrugs, Elsevier(1985); Widder, et al. (ed), Methods in Enzymology, vol. 4,

Academic Press(1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs", Textbook of Prodrug Design and Development, Chapter 5, 113-191(1991), Bundgaard, et al., Journal of Drug Deliver Reviews, 1992,8 : 1-38, Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 1988,77 : 285 et seq.; and Higuchi and Stella (eds) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society(1975)]에서 논의된 바와 같이 당해 분야의 알려져 있다.

화학식 I의 화합물은 용매화되지 않은 상태 뿐만 아니라 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올 등과 함께 용매화물 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화물 형태는 본 발명의 목적을 위하여 용매화되지 않은 형태와 동일하게 고려된다.

또한, 본 발명은

a) R^1 , R^2 , R^{5-8} , x, t 및 W가 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같은 화학식



의 화합물을 환원시켜 화학식 I의 화합물을 수득하고, 경우에 따라, 임의의 반응성 그룹 또는 반응성 위치를 반응 동안 보호 그룹으로 보호한 후 제거하거나,

b) R^8 이 수소인 화학식 I의 화합물을 알킬화제로 알킬화하여 R^8 이 수소인 것만 제외하고 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 수득하거나,

c) 반응성 치환체 그룹을 갖는 화학식 I의 화합물을 상이한 치환체 그룹을 갖는 화학식 I의 화합물로 전환시키거나,

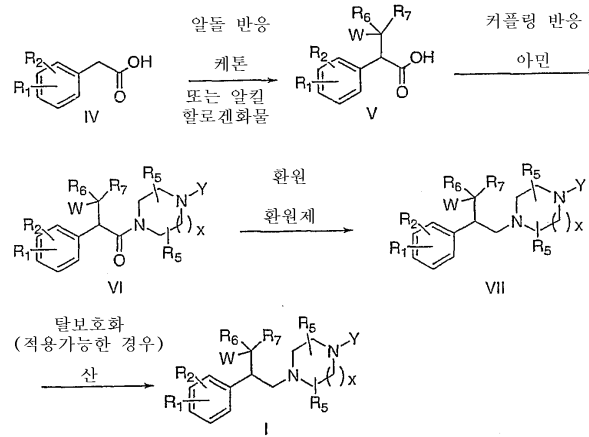
d) 염기성 화학식 I의 화합물을 약제학적으로 허용되는 염으로 전환시키거나 역으로 수행함을 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조방법을 제공한다.

본 발명의 화합물은 당해 분야에 숙련가들에게 잘 알려진 다수의 방법을 제조될 수 있다. 화합물을, 예를 들면, 하기 기재된 방법이나 당해 분야의 숙련가들에 의해 적절하게 변형된 방법으로써 합성될 수 있다. 본 발명과 관련되어 기재된 모든 공정은 밀리그램, 그램, 멀티그램, 킬로그램, 멀티킬로그램 또는 상업적 산업 규모를 포함하는 임의의 규모에서 수행됨을 의도한다.

이해를 용이하게 하기 위하여, 존재하는 관능성 그룹은 합성 경로 중 보호 그룹을 함유할 수 있다. 보호 그룹은 관능성에 선택적으로 덧붙여지고 제거되는 화학적 관능성 그룹으로서 원래 알려져 있다. 예를 들면, 하이드록실 그룹 및 카복실 그룹이다. 이들 그룹은 이러한 관능성을 화합물이 노출되는 화학적 반응 조건에 불활성으로 만들기 위해 화학적 화합물에 존재한다. 임의의 다양한 보호 그룹이 본 발명에서 사용될 수 있다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 보호 그룹은 문헌[참조: Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991]에 기재되어 있을 수 있다.

본 발명의 화합물은 하기 일반적인 설명 및 특정한 실시예에 따라 적합하게 제조된다. 달리 기재되지 않는 경우, 사용된 변수는 화학식 I에 정의된 바와 같다. 본 발명의 화합물의 제조에 사용되는 시약은 상업적으로 구입할 수 있거나 문헌에 기재된 표준적인 방법으로 제조될 수 있다. 본 발명에 따라, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식에 의해 제조된다(반응식 1 내지 5).

반응식 1



위의 화학식 I, IV, V, VI 및 VII에서,

Y는 H, R⁸ 또는 P이고;

P는 아민 보호 그룹, 바람직하게는, 이로써 제한되지는 않지만, 3급-부톡시카보닐이고;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, W 및 x는 상기 기재된 바와 같다.

화학식 I의 화합물은 반응 후 탈보호화를 통해 화학식 VI의 화합물로부터 제조될 수 있고, 여기서 Y는 P이고이고, 탈보호화 단계는 생략될 수 있다. P가 3급-부톡시카보닐인 경우, 카바메이트의 탈보호화를 위한 임의의 통상적인 방법이 이 전환을 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 바람직한 양태에 따라, 탈보호화는 양성자성 산, 즉, 염산을 사용하여 수행된다. 환원은 아미드를 아민으로 환원하는 임의의 통상적인 방법을 사용하여 수행된다. 본 발명의 바람직한 양태에 따라, 화학식 VI의 화합물을 테트라하이드로푸란 중의 보란 용액으로 처리하고 70-80°C로 가열한다.

화학식 VI의 화합물을 화학식 V의 화합물을 적절하게 치환된 2급 또는 1급 아민과 커플링시킴으로써 제조할 수 있다. 반응을 카복실산을 활성화시켜 아미드를 형성하는 임의의 통상적인 방법으로 수행한다. 본 발명의 바람직한 양태에서, 카복실산을 적절하게 치환된 2급 또는 1급 아민 및 트리에틸아민의 존재하에 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오르 포스페이트로 처리한다.

화학식 V의 화합물을 적절하게 치환된 케톤을 화학식 IV의 페닐아세트산과 반응시켜 알돌 반응을 경유하여 제조한다. 화학식 IV의 페닐아세트산은 상업적으로 구입할 수 있거나, 문헌에 기재된 표준 방법에 의해 제조된 공지된 화합물 일 수 있다. 화학식 IV의 화합물은 알과 탄소 원자를 갖는 유기 산을 나타내고, 따라서, 이 카복실산의 알과 탄소 원자에서 케톤과의 반응이 일어난다. 이 반응은 카복실산의 알과 탄소 원자를 케톤과 반응시키는 임의의 통상적인 방법으로 수행된다. 일반적으로, 이들 알돌 반응에서, 케톤을 아세트산의 이중음이온과 반응시킨다. 음이온은 강한 유기 염기, 예를 들면, 리튬 디이소프로필아미드 뿐만 아니라 다른 유기 리튬 염기에 의해 발생할 수 있다. 이 반응은 바람직하게는 -80 내지 약 -50°C의 낮은 온도의 저 비점 용매, 예를 들면, 테트라하이드로푸란 중에서 수행된다.

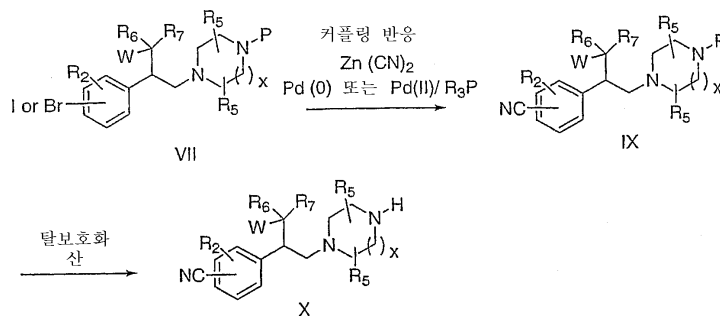
반응식 2



경우에 따라, 화학식 VIII의 화합물을 제조하는 것이 목적되는 경우, 이들을 Y가 H인 화학식 I의 화합물을 할로젠화알킬에 의한 알킬화 또는 알데히드 또는 케톤에 의한 반응성 아민화를 통해 형성할 수 있다. 할로젠화알킬에 의한 2급 아민의 알킬화의 임의의 통상적인 방법이 사용될 수 있다. 또한, 반응성 아민화를 수행하는 임의의 통상적인 방법이 사용될 수 있다.

본 발명의 바람직한 양태에 따라서, R⁸이 메틸인 화학식 VIII이 목적되는 경우, 포름산 중 아민 및 포름알데히드 혼합물을 60 내지 80℃로 가열한다. R⁸이 메틸이 아닌 저급 알킬인 화학식 VIII이 목적되는 경우, 메틸렌 클로라이드 중 아민 및 적절하게 치환된 알데히드 또는 케톤 혼합물을 트리아세트옥시보로하이드라이드로 처리한다.

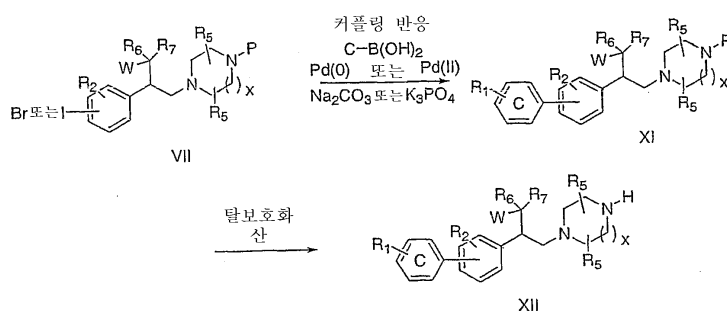
반응식 3



R¹이 니트릴인 화학식 X의 화합물의 제조가 목적되는 경우, 이들은 P가 아민 보호 그룹, 바람직하게는, 이로써 제한되지는 않지만, 3급-부톡시카보닐인 화학식 IX의 화합물로부터 형성될 수 있다. P가 3급-부톡시카보닐인 경우, 카바메이트의 탈보호화를 위한 임의의 통상적인 방법을 이 전환을 위해 사용할 수 있다. 본 발명의 바람직한 양태에 따라서, 탈보호화를 양성자성 산, 즉, 염산을 사용하여 수행한다.

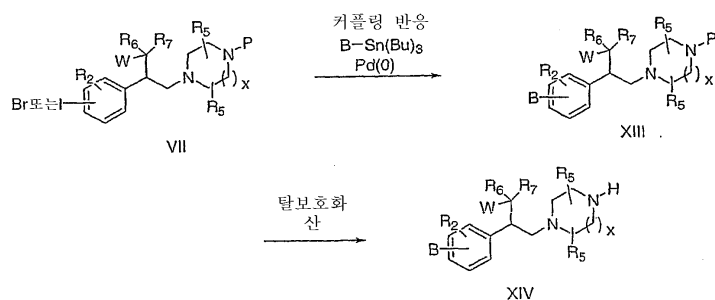
화학식 IX의 화합물을 R¹이 요오드 또는 브롬인 Y가 P인 화학식 VII의 화합물로부터 형성될 수 있다(반응식 1 참조). 요오드화아릴 또는 브롬화아릴을 아릴 니트릴로 전환하는 임의의 통상적인 방법을 사용할 수 있다. 본 발명의 바람직한 양태에 따라, 화학식 VII의 브롬화아릴을 시안화아릴, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로신, 아연 분진 및 촉매적인 트리(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐으로 처리한다. 이 반응은 고 비점 용매, 예를 들면, N,N-디메틸포름아미드 중에서 질소하에 바람직하게는 100 내지 약 150℃의 승온에서 수행된다. 화학식 VII의 화합물을 반응식 1에 따라 제조한다. 화학식 X의 화합물로부터 화학식 VIII의 화합물을 형성하는 것이 목적되는 경우, 반응식 2에 기재된 방법을 후속적으로 수행할 수 있다.

반응식 4



또한, R¹이 브롬 또는 요오드이고 Y가 P인 화학식 VII(반응식 1 참조)을, 경우에 따라, C가 페닐, 치환된 페닐, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴인 화학식 XII의 화합물을 형성하는데 사용할 수 있다. 화학식 XII의 화합물을 아릴 보론산 또는 아릴 스타난을 사용하는 교차-커플링 반응을 통해 R¹이 브롬 또는 요오드인 화학식 VII의 화합물로부터 형성할 수 있다. 본 발명의 바람직한 양태에 따라, 화학식 VII의 요오드화아릴 또는 브롬화아릴을 적절하게 치환된 아릴 보론산, 염기, 즉, 탄산나트륨 또는 인산칼륨 및 촉매적인 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,4-비스-(디페닐포스핀)부탄]팔라듐(II) 디클로라이드로 처리한다. 이 반응을 고 비점 용매, 예를 들면, N,N-디메틸포름아미드, 1,4-디옥산 또는 1,2-디메톡시에탄 물의 존재하에, 질소하에, 바람직하게는 75 내지 약 100℃의 승온에서 수행한다. 화학식 XII의 화합물로부터 화학식 VIII의 화합물을 형성하는 것이 목적되는 경우, 반응식 2에 기재된 방법을 후속적으로 수행할 수 있다.

반응식 5



위의 화학식 XIII 및 XIV에서,

B는 알케닐 또는 알킬닐이다.

B가 알킬닐 또는 알케닐인 화학식 XIV의 화합물이 목적되는 경우, 이들은 R¹이 브롬 또는 요오드이고 Y가 P인 화학식 VII의 화합물로부터 형성될 수 있다(반응식 1 참조). 화학식 XIII의 화합물을 R¹이 브롬 또는 요오드인 화학식 VII의 화합물로부터 적절하게 치환된 알케닐 또는 알킬닐 스타나를 사용하는 교차-커플링 반응을 통해 형성할 수 있다. 알케닐 또는 알킬닐 스타나로 요오드화아릴 또는 브롬화아릴을 교차 커플링시키는 임의의 통상적인 방법이 사용될 수 있다. 본 발명의 바람직한 양태에 따라, 화학식 VII의 요오드화아릴 또는 브롬화아릴을 적절하게 치환된 알케닐 또는 알킬닐 스타나 및 촉매적인 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)으로 처리한다. 이 반응은 고 비점 용매, 예를 들면, N,N-디메틸포름아미드 또는 톨루엔 중에서 질소하에 바람직하게는 90 내지 약 120°C의 승온에서 수행된다. 화학식 XIV의 화합물을 반응식 1에 기재된 바와 같이 화학식 XIV의 화합물로부터 형성한다. 화학식 XIV의 화합물로부터 화학식 VIII의 화합물의 형성이 목적되는 경우, 반응식 2에 기재된 방법을 후속적으로 수행할 수 있다.

화학식 I의 화합물은 비대칭 탄소 원자를 갖는다. 본 발명에 따라, 바람직한 입체배위는 S이다. 화학식 I의 화합물의 R 또는 S 이성체를 제조하는 것이 목적되는 경우, 이들 화합물을 임의의 통상적인 방법으로 목적하는 이성체로서 분리할 수 있다. 바람직한 방법은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 초임계 유체 크로마토그래피를 사용하여 Y가 P인 화학식 VI 또는 화학식 VII의 아미드, 또는 화학식 I 또는 화학식 VIII의 아민의 이성체를 분리하는 것이다.

또한, R 및 S 이성체의 분리는 화학식 V의 페닐아세트산의 저급 알킬 에스테르를 형성함으로써 달성될 수 있다. 카복실산으로부터 에스테르를 형성하는 임의의 통상적인 방법을 사용할 수 있다. 분리를 화학식 V의 화합물에 상응하는 임의의 저급 알킬 에스테르의 효소적인 에스테르 가수분해를 사용하여 수행하고[참조: 예를 들면, Ahmar, M.; Girard, C.; Bloch, R. Tetrahedron Lett, 1989,7053)], 이는 상응하는 키랄 산 및 키랄 에스테르의 형성을 야기한다. 에스테르 및 산을 에스테르로부터 산을 분리하는 임의의 통상적인 방법으로 분리할 수 있다.

다른 양태에서, 본 발명은

- a. 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및
- b. 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적으로 조성물에 관한 것이다.

일반적으로, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 약제학적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.1 내지 약 90중량%의 수치로 존재할 것이다. 바람직하게는, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 약제학적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 1중량% 이상의 수치로 존재할 것이다. 보다 바람직하게는, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 약제학적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 5중량% 이상의 수치로 존재할 것이다. 매우 보다 바람직하게는, 노르에피네프린 재흡수 억제제 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 약제학적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 10중량% 이상의 수치로 존재할 것이다. 아주 매우 보다 바람직하게는, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 약제학적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 25중량% 이상의 수치로 존재할 것이다.

이러한 조성물을 허용되는 약제학적인 방법, 예를 들면, 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA(1985)]에 기재된 방법에 따라 제조한다. 약제학적으로 허용되는 담체는 제형 중 다른 성분과 혼화성이고 생물학적으로 허용되는 것들이다.

본 발명의 화합물을 경구적으로 또는 비경구적으로, 단독으로 또는 통상적인 약제학적 담체와의 배합물로서 투여될 수 있다. 사용가능한 고체 담체는 또한 조미제, 윤활제, 용해제, 현탁제, 충전제, 유동화제, 압축 보조제, 결합제 또는 정제-분해제 또는 캡슐내 물질로서 작용할 수 있는 하나 이상의 물질을 포함할 수 있다. 분말에서, 담체는 미분된 활성 성분과의 혼합물인 미분된 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 적합한 비율로 필수적인 압축 성질을 갖는 담체와 혼합되고 목적하는 형태 및 크기로 압축된다. 분말 및 정제는 바람직하게는 활성 성분의 99% 이상으로 함유된다. 적합한 고체 담체, 예를 들면, 인산칼슘, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당, 락토오스, 텍스트린, 스타치, 젤라틴, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리딘, 저 융점 왁스 및 이온 교환 수지를 포함한다.

액체 담체를 용액제, 현탁액제, 에멀전, 시럽 및 엘릭서제의 제조에 사용할 수 있다. 본 발명의 활성 성분을 약제학적으로 허용되는 액체 담체, 예를 들면, 물, 유기 용매, 이 둘의 혼합물, 또는 약제학적으로 허용되는 오일 또는 지방에 용해시키거나 현탁할 수 있다. 액체 담체는 다른 적합한 약제학적으로 첨가제, 예를 들면, 용해제, 유화제, 완충제, 보존제, 감미제, 조미제, 현탁제, 증점제, 염료, 점도 조절제, 안정화제 또는 삼투압 조절제를 함유할 수 있다. 경구 및 비경구 투여를 위한 액체 담체의 적합한 예는 물(특히, 상기 첨가제, 예를 들면, 셀룰로오스 유도체, 바람직하게는 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스 용액을 함유), 알코올(1가 알코올 및 다가 알코올, 예를 들면, 글리콜 함유) 및 이의 유도체 및 오일(예, 증류된 코코넛 오일 및 아라키스 오일)을 포함한다. 비경구적 투여를 위하여, 담체는 또한 유성 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레에이트 및 이소프로필 미리스테이트일 수 있다. 무균 액체 담체를 비경구적 투여를 위한 무균 액체 형태 조성물 중에 사용한다.

무균 용액 또는 현탁액인 액체 약제학적 조성물을, 예를 들면, 근육내, 복막내 또는 피하 주사로서 투여할 수 있다. 또한, 무균 용액은 정맥내로 투여될 수 있다. 경구 투여는 액체 또는 고체 조성물 형태일 수 있다.

바람직하게는, 약제학적으로 조성물은 단위 투여량 형태, 예를 들면, 정제, 캡슐제, 분말, 용액제, 현탁액제, 에멀전, 과립 또는 좌제이다. 이러한 형태에서, 조성물은 활성 성분의 적절한 양을 함유하는 단위 용량으로 하위 분리되고, 단위 투여량 형태는 팩킹된 조성물, 예를 들면, 팩킹된 분말, 바이알, 앰플, 재충진 주사기 또는 액체를 함유하는 사케트(sachet)일 수 있다. 단위 투여량 형태는, 예를 들면, 이의 캡슐제 또는 정제일 수 있거나 팩키지 형태 중의 적절한 수의 임의의 이러한 조성물일 수 있다.

본 발명의 또다른 양태에서, 본 발명에 유용한 화합물을 하나 이상의 다른 약제학적으로 활성제, 예를 들면, 포유동물에 존재하는 임의의 다른 의학 질환을 치료하는데 사용되는 제제와 함께 포유동물에게 투여할 수 있다. 이러한 약제학적으로 활성제의 예는 통증 완화제, 항혈관신생제(anti-angiogenic agent), 항종양제, 항당뇨병제, 항감염제 또는 위장제 또는 이의 조합을 포함한다.

하나 이상의 다른 약제학적 활성제는 동시에(예를 들면, 약제학적으로 조성물과 같은 시간에 개별적으로 또는 함께) 및/또는 본 발명의 하나 이상의 화합물과 연속적으로 치료학적 유효량으로서 투여될 수 있다.

용어 "병행 요법"은 본원에 기재된 치료학적 질환 또는 장애, 예를 들면, 홍조, 발한, 체온조절-관련 질환 또는 장애 등을 치료하는 치료제 또는 화합물 2종 이상을 투여함을 의미한다. 이러한 투여는 동시적인 방식으로 치료제의 각 타입의 사용을 포함한다. 어느 경우에도, 치료법은 본원에 기재된 질환 또는 장애를 치료하는, 약물 배합물의 유리한 효과를 제공할 것이다.

투여의 경로는 적절하거나 목적하는 작용의 면에 활성인 화학식 I의 화합물을 효과적으로 이동시키는 임의의 경로, 예를 들면, 경구적, 코, 폐, 경피, 예를 들면, 통과 또는 전리 전달 또는 비경구적, 예를 들면, 직장, 축적소(depot), 피하, 정맥내, 요도내, 근육내, 코내, 눈 용액 또는 연고일 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물의 다른 활성 성분과의 투여는 동시발생이거나 동시적일 수 있다.

본 발명은 특히, 혈관운동성 증후군(VMS), 성기능 장애, 위장 및 비뇨생식기 장애, 만성 피로 증후군, 섬유근육통 증후군, 신경계 장애 및 이의 조합, 특히 주요 우울성 장애, 혈관운동성 증후군, 스트레스성 및 긴박성 요실금, 섬유근육통, 통증, 당뇨병 신경병증 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 질환들을 포함하는 모노아민 재흡수에 의해 완화되는 질환의 치료, 완화, 억제 및/또는 예방의 분야에서 현실적인 해결책을 나타내는 것으로 기대된다.

따라서, 하나의 양태에서, 본 발명은 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 모노아민 재흡수에 의해 완화되는 질환의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 상기 질환을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

모노아민 재흡수에 의해 완화되는 질환은 혈관운동성 증후군, 성기능 장애, 위장 및 비뇨생식기 장애, 만성 피로 증후군, 섬유근육통 증후군, 신경계 장애 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 질환들, 특히 주요 우울성 장애, 혈관운동성 증후군, 스트레스성 및 긴박성 요실금, 섬유근육통, 통증, 당뇨병 신경병증 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 질환들을 포함한다.

"혈관운동성 증후군", "혈관운동성 불안정 증후군" 및 "혈관운동성 장애"는, 이로써 제한되지는 않지만, 특히 체온조절 기능장애로 인한 홍조(hot flash/flash), 불면증, 수면 장애, 기분 장애, 과민, 과도한 발한, 도한, 피로 등을 포함한다.

용어 "홍조"는 일반적으로 상체의 발한의 동반하는, 전형적으로 갑작스런 피부 홍조로 이루어진 체온의 일시적인 교란을 의미하는 당해분야의 인지된 용어이다.

용어 "성기능 장애"는, 이로써 제한되지는 않지만, 욕구 및/또는 자극에 관한 질환을 포함한다.

본원에서 사용되는 "위장 및 비뇨생식 장애"는 과민성 대장 증후군, 증후성 GERD, 과민성 식도, 비궤양성 소화불량, 비심장성 흉통, 담즙 운동장애, 오디 괄약근의 기능장애, 요실금(즉, 절박성 요실금, 스트레스성 요실금, 진성 스트레스성 요실금 및 혼합된 요실금)(이로써 제한되지는 않지만, 괄약근 조절의 병리 변경, 인식 기능의 손실, 방광의 과도확장, 항진적인 및/또는 비자발적 요도 이완, 방광과 연관된 근육의 약함 또는 신경학적 이상을 포함하는 하나 이상의 원인으로 인할 수 있는 대변 또는 소변의 비자발적 배출, 흘림 또는 샘을 포함), 간질성 방광염(염증성 방광) 및 만성 골반 통증(이로써 제한되지는 않지만, 성기통, 전립선통 및 직장통을 포함)을 포함한다.

본원에서 사용되는 "만성 피로 증후군"(CFS)은 약함, 근육통 및 통증, 수면 과다, 권태, 열, 인후통, 림프절 압통, 손상된 기억 및/또는 정신 집중, 불면증, 수면 장애, 국지적인 압통, 통증의 확산 및 피로 및 이의 조합으로부터 선택된 생리학적 증후군을 특징으로 한다.

본원에서 사용되는 "섬유근육통 증후군"(FMS)은 FMS 및 우울증과 관련된 FMS, 신체화 장애, 전환 장애, 통증 장애, 건강염려증, 신체추형장애, 미분화된 신체형 장애 및 신체형 NOS를 포함하는 다른 신체형 장애를 포함한다. FMS 및 다른 신체형 장애는 감각적 자극에 대한 전신 증가된 지각, 이질통 형태의 통각 이상(불쾌하지 않은 상황의 통증), 통각과민 형태의 통각 이상(통증 자극에 대한 증가된 감응성) 이의 조합으로부터 선택된 생리학적 증후군을 동반한다.

본원에서 사용되는 "신경계 장애"는 중독 장애(알코올, 니코틴 및 다른 향정신성 물질로 인한 중독을 포함) 및 금단 증후군, 노화-관련 학습 및 정신 장애(알츠하이머병 포함), 신경성 식욕부진, 신경성 폭식증, 과다활동 장애 양극성 장애가 있거나 없는 집중-결핍 장애, 통증(등 하부 통증, 비정형 흉통, 두통, 예를 들면, 군발두통, 편두통, 헤르페스 신경통, 환상지통증, 골반 통증, 근막 안면 통증, 복부 통증, 목 통증, 중추 통증, 치통, 오피오이드 내성 통증, 내장 통증, 수술 통증, 뼈 손상 통증, 분말 또는 전달 중 통증, 화상으로 인한 통증, 만기분만 통증, 협심증 통증, 신경병 통증, 예를 들면, 말초 신경병증 및 당뇨병 신경병증, 수술후 통증 및 본원에 기재된 신경계 장애와 함께 일어나는 통증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 만성 통증을 포함), 순환성 장애, 우울증 장애(주요 우울성 장애, 난치성 우울증, 청소년 우울증 및 소수 우울증 포함), 감정부전증, 전신 불안 장애(GAD), 비만(즉, 비만 또는 과체중 환자의 체중 감소), 강박신경증 및 이와 관련된 범위의 장애, 적대적 반항 장애, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 월경전 불쾌 장애(즉, 월경전 증후군 및 늦은 황체기 불쾌 장애), 정신병 장애(정신분열병, 분열정동장애 및 정신분열 장애), 계절성 정서 장애, 수면 장애(기면증 및 야뇨증), 사회 공포증(사회 불안 장애 포함), 선택적인 세로토닌 재흡수 억제(SSRI), "녹초" 증후군(즉, 환자가 만족 반응 초기 후 SSRI 치료에 만족하는 반응을 유지하는데 실패함)을 포함한다.

하나의 양태에서, 본 발명은 대상체에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 혈관운동성 증후군의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 혈관운동성 증후군을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

에스트로젠 수치가 낮거나 에스트로젠이 존재하지 않는 경우, NE와 5-HT간의 정상 수치는 변경되고, 신경전달물질 수치에서의 이러한 변경된 변화는 체온조절 중추의 감응성에의 변화를 야기할 수 있다. 변경된 화학적 수치는 열 감각 및 반응으로써 번역되고, 시상하부는 하행 자율신경 경로를 활성화시키고, 혈관확장 및 발한(홍조)를 통한 열 소실을 야기할 수 있다(도 1). 따라서, 에스트로젠 결핍은 변경된 노르에피네프린 활성을 야기할 수 있다.

뇌간의 세포체에서 합성된 노르에피네프린은 시상하부 및 뇌간의 신경 말단에서 방출된다. 시상하부에서, NE는 체온조절 중추에 존재하는 뉴런의 작용을 조절한다. 뇌간에서, NE는 세로토닌 뉴론(5HT)을 불활성화시키고, 아드레날린_{a1} 및 아드레날린_{a2} 시냅스말단 수용체를 통해 작용하고, 이는 세로토닌계의 활성을 자극한다. 반응에거, 5-HT 뉴론은 또한 체온조절 중추의 활성을 조절하고, NE 뉴론에 피드백한다. 이러한 피드백 연결을 통해, 5-HT_{2a} 수용체를 통해 작용하는 5-HT는 NE 뉴론의 활성을 억제한다. 시냅스 앞의 노르에피네프린은 또한 NE 뉴론에 위치한 NE 트랜스포터(NET)에 흡수된다. 트랜스포터는 NE를 순환시키고, 다중 신경전달에 사용할 수 있도록 한다(도 2).

본 발명은 노르에피네프린의 감소된 활성을 회복시키는 방법으로써 혈관운동성 증후군의 치료를 제공한다. 시상하부 또는 뇌간의 노르에피네프린 활성은 (i) NE 트랜스포터의 활성을 차단하거나, (ii) 시냅스 앞의 아드레날린_{a2} 수용체의 활성을 길항제로 차단하거나, (iii) NE 뉴론에 대한 5-HT의 활성을 5-HT_{2a} 길항제로 차단함으로써 증가시킬 수 있다.

또다른 양태에서, 본 발명은 대상체에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 우울증 장애의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 우울증 장애를 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

다른 양태에서, 본 발명은 대상체에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 성기능 장애의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 성기능 장애를 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

또다른 양태에서, 본 발명은 대상체에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 위장 또는 비뇨생식기 장애, 특히 스트레스성 요실금 또는 긴박성 요실금의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 상기 장애를 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

또다른 양태에서, 본 발명은 대상체에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 만성 피로 증후군의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 만성 피로 증후군을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

또다른 양태에서, 본 발명은 대상체에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 만성 피로 증후군의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 만성 피로 증후군을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

또다른 양태에서, 본 발명은 대상체에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 섬유근육통 증후군의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 섬유근육통 증후군을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

추가적 양태에서, 본 발명은 대상체에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 통증의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 통증을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

통증은, 예를 들면, 급성 통증(단기간) 또는 만성 통증(규칙적으로 발생하거나 지속됨)일 수 있다. 통증은 또한 중추적이거나 말초적일 수 있다.

본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 급성 또는 만성 통증의 예는 염증 통증, 근골격계 통증, 뼈 통증, 허리엉치통증, 목 또는 등 상부 통증, 내장, 통증, 신체 통증, 신경병 통증, 암 통증, 손상 또는 수술로 인한 통증, 예를 들면, 화상 통증 또는 치통 또는 두통, 예를 들면, 편두통 또는 긴장성 두통 또는 이들 통증의 조합을 포함한다. 당해 분야의 숙련가들은 이들 통증이 서로 겹쳐질 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들면, 염증으로 통증은 또한 자연적으로 내장 또는 근골격계 통증일 수 있다.

본 발명의 바람직한 양태에서, 본 발명에 유용한 화합물은 포유동물에 투여되어 만성 통증, 예를 들면, 말초 또는 중추신경계에서의 손상 또는 병리적 변화와 관련된 신경병 통증; 암 통증; 예를 들면, 복부, 골반 및/또는 회음부 또는 또는 채장염과 관련된 내장 통증; 예를 들면, 등 하부 또는 상부, 척추, 섬유근통, 악관절 또는 근막 통증 증후군과 관련된 근골격계 통증; 예를 들면, 뼈 또는 관절 퇴행성 장애, 예를 들면, 퇴행성관절염, 류마티즘 관절염 또는 척추관 협착증과 관련한 뼈 통증; 편두통 또는 긴장성 두통과 같은 두통; 또는 감염, 예를 들면, HIV, 겸형적혈구형성증, 자가면역 장애, 다발경화증 또는 염증, 예를 들면, 퇴행성관절염 또는 류마티즘 관절염과 관련된 통증을 치료한다.

보다 바람직한 양태, 본 발명에 유용한 화합물은 본원에 기재된 방법에 따라 신경병 통증, 내장 통증, 근골격계 통증, 뼈 통증, 암 통증 또는 염증 통증 또는 이의 조합인 만성 통증을 치료하는데 사용된다. 염증 통증은 다양한 의학적 질환, 예를 들면, 퇴행성관절염, 류마티즘 관절염, 수술 또는 손상과 관련될 수 있다. 신경병 통증은, 예를 들면, 당뇨병 신경병증, 말초 신경병증, 후-헤르페스 신경통, 삼차 신경통, 허리 또는 자궁경부 신경근병증, 섬유근육통, 허인두 신경통, 반사, 교감 이상증, 작열통, 시상 증후군, 말초 및/또는 중추 민감화로 인한 손상을 야기하는 신경근 전이 또는 신경 손상, 예를 들면, 환상지통증, 반사 교감 이상증 또는 개흉술 후 통증, 암, 화학적 손상, 독소, 영양학적 결핍 또는 바이러스 또는 박테리아 감염, 예를 들면, 대상포진 또는 HIV 또는 이의 조합과 관련되어 있을 수 있다. 본 발명의 화합물의 사용 방법은 추가로 전이 침윤, 통증지방증, 화상 또는 시상 질환에 관련된 중추 통증 질환에 이차적인 질환인 신경병 통증의 치료를 포함한다.

앞서 기술한 바와 같이, 본 발명의 방법은 자연적으로 신체 및/또는 내장의 통증을 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명에 따라 치료될 수 있는 신체 통증은 수술, 치과 과정, 화상 또는 신체 외상 중 겪은 구조적 또는 연조직 손상과 관련한 통증을 포함한다. 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 내장 통증의 예는 내부 기관, 예를 들면, 궤양성 직장염, 과민성 대장 증후군, 염증성 방광, 크론병, 류마티즘(관절염), 종양, 위염, 채장염, 기관의 감염 또는 담즙관 장애 또는 이의 조합으로 인한 병과 관련이 있거나 이로부터 야기된 타입의 통증을 포함한다. 당해 분야의 숙련가들은 본 발명의 방법에 따라 치료되는 통증이 또한 통각과민, 이질통 또는 둘 다와 관련될 수 있음을 인식할 것이다. 따라서, 만성 통증은 말초 또는 중추 민감화가 있거나 없을 수 있다.

또한, 본 발명에 유용한 화합물은 또한 여성-특이적 통증으로 언급될 수 있는 여성 질환과 관련된 급성 및/또는 만성 통증을 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 통증 그룹은 월경, 배란, 임신 또는 출산, 유산, 자궁의 임신, 역류성 월경, 소포 또는 황체낭의 파열, 골반 장기의 자극, 자궁내 섬유종, 샘근육종, 자궁내막증, 감염 및 염증, 골반 기관 허혈, 폐쇄, 복부내 부착, 골반 장기의 해부학적 염좌, 난소 농양, 골반 지지의 손실, 종양 또는 골반 울형과 관련된 통증 또는 비-부인과 질환으로부터의 언급된 통증을 포함하는, 여성에게만 발생하거나 주로 여성에게 발생하는 것들을 포함한다.

실시예

본 발명은 추가로 하기 실시예에서 정의되고, 달리 기재되지 않는 경우, 실시예의 모든 부 및 %는 중량부 및 중량%이고, 도는 십제이다. 본 발명의 바람직한 양태를 지시하는 이들 실시예가 오직 설명의 방식으로만 주어진다 하는 것이 이해되어야 하고, 당해 분야의 숙련가는 본 발명의 정신 및 이의 범위와 분리되지 않고 본 발명의 필수적인 특징을 확인할 수 있고, 다양한 사용 및 질환에 적합하게 본 발명을 다양하게 변화시키고 개질할 수 있다.

참조 실시예 1-a: 알돌 반응: 산 중간체의 제조

무수 테트라하이드로푸란(50mL) 중의 디이소프로필아민(7.87mL, 56.2mmol)을 질소하에 -78℃로 냉각시키고 n-부틸리튬(헥산 중 2.5M, 22mL, 55.0mmol) 용액으로 적가하여 처리한다. 수득된 용액을 0℃로 가온하고 15분 동안 교반한다. 용액을 -78℃로 재냉각시키고 캐놀러를 통해, 테트라하이드로푸란(20mL) 중의 3-클로로페닐아세트산(4.0g, 23.4mmol) 용액으로 처리한다. 그 후, 반응물을 25℃로 가온되도록 하고 45분 동안 교반한 후, -78℃로 재냉각시킨다. 그 후, 테트라하이드로푸란(10mL) 중의 사이클로헥산온(3.65mL, 35.3mL) 용액을 캐놀러를 통해 가하고 수득된 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반한다. 그 후, 반응물을 염화암모늄 포화 수용액을 가해 쿼칭시키고 테트라하이드로푸란을 진공하에 제거한다. 수득된 잔여물을 2N 수산화나트륨 수용액(30mL)에 용해시키고 에틸 아세테이트로 세척한다(1 x 30mL). 그 후, 수성 층을 2N 염산 수용액을 가해 pH = 1로 산성화시킨다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고(3 x 30mL) 배합된 유기 추출물을 황산 마그네슘 상에 건조시키고 진공하에 농축시켜 순수한 (3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산 6.05g(96%)을 백색 고체로서 수득한다. HRMS: $C_{14}H_{17}ClO_3$ 에 대한 계산치, 268.0866; 실측치(ESI⁺FT), 291.0748.

b) 동일한 방식으로, (3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 3-브로모페닐아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{14}H_{17}BrO_3$ 에 대한 계산치, 312.0361; 실측치(ESI⁺FT), 350.99924.

- c) 동일한 방식으로, (1-하이드록시사이클로부틸)(2-나프틸)아세트산을 2-나프틸아세트산 및 사이클로부탄온으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{16}H_{16}O_3$ 에 대한 계산치, 256.1099; 실측치(ESI-FT), 279.09927.
- d) 동일한 방식으로, 3,4-디클로로-알파-(1-하이드록시사이클로헥실)벤젠아세트산을 3,4-디클로로페닐아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 301/303/305([M-H]⁻); $C_{14}H_{16}Cl_2O_3$ 에 대한 계산치: C, 55.46; H, 5.32; N, 0.00. 실측치: C, 55.42; H, 5.30; N, 0.00.
- e) 동일한 방식으로, (1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세트산을 1-나프틸아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 283([M-H]⁻); HRMS: $C_{18}H_{20}O_3$ 에 대한 계산치, 284.1412; 실측치(ESI-FT), 307.13001.
- f) 동일한 방식으로, (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산을 3-트리플루오로메톡시페닐아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{15}H_{17}F_3O_4$ 에 대한 계산치, 318.1079; 실측치(ESI), 317.1013.
- g) 동일한 방식으로, (1-하이드록시사이클로헥실)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산을 4-트리플루오로메톡시페닐아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 317([M-H]⁻).
- h) 동일한 방식으로, (4-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 4-브로모페닐아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 313/315([M+H]⁺); $C_{14}H_{17}BrO_3$ 에 대한 계산치: C, 53.69; H, 5.47; N, 0.00. 실측치: C, 53.87; H, 5.42; N, 0.00.
- i) 동일한 방식으로, (3,4-디클로로페닐)(4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)아세트산을 3,4-디클로로페닐아세트산 및 1-메틸-4-피페리돈으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{14}H_{17}Cl_2NO_3$ HCl에 대한 계산치, 353.0352; 실측치(ESI-FT), 318.0653.
- j) 동일한 방식으로, (3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로부틸)아세트산을 3-브로모페닐아세트산 및 사이클로부탄온으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{12}H_{13}BrO_3$ 에 대한 계산치, 284.0048; 실측치(ESI-FT), 306.99337.
- k) 동일한 방식으로, (1-하이드록시사이클로부틸)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산을 3-트리플루오로메톡시페닐아세트산 및 사이클로부탄온으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{13}H_{13}F_3O_4$ 에 대한 계산치, 290.0766; 실측치(ESI), 289.0686.
- l) 동일한 방식으로, (3-브로모-4-메톡시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 3-브로모-4-메톡시페닐아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 341/343([M-H]⁻); HRMS: $C_{15}H_{19}BrO_4$ 에 대한 계산치, 342.0467; 실측치(ESI-FT), 341.03897.
- m) 동일한 방식으로, (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트산을 3-트리플루오로메틸페닐아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 301([M-H]⁻); HRMS: $C_{15}H_{17}F_3O_3$ 에 대한 계산치, 302.1130; 실측치(ESI-FT), 325.1024.
- n) 동일한 방식으로, (4-벤질옥시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 4-벤질옥시페닐아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다.
- o) 동일한 방식으로, (1-하이드록시사이클로부틸)(1-나프틸)아세트산을 1-나프틸아세트산 및 사이클로부탄온으로부터 제조하였다.
- p) 동일한 방식으로, (3,4-(디클로로페닐)(1-하이드록시사이클로부틸)아세트산을 3,4-디클로로페닐아세트산 및 사이클로부탄온으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{12}H_{12}Cl_2O_3$ 에 대한 계산치, 274.0163; 실측치(ESI-FT), 273.00881.

q) 동일한 방식으로, (1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세트산을 2-나프틸아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{18}H_{20}O_3$ 에 대한 계산치, 284.1412; 실측치(ESI-FT), 323. 10414.

r) 동일한 방식으로, (3-브로모페닐)(4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)아세트산을 3-브로모페닐아세트산 및 1-메틸-4-피페리돈으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{14}H_{18}BrNO_3 \cdot HCl$ 에 대한 계산치, 363.0237; 실측치(ESI-FT), 328.05356.

s) 동일한 방식으로, (1-하이드록시사이클로펜틸)(1-나프틸)아세트산을 1-나프틸아세트산 및 사이클로펜탄온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 269([M-H]⁻); HRMS: $C_{17}H_{18}O_3$ 에 대한 계산치, 270.1256; 실측치(ESI-FT), 293.11485.

t) 동일한 방식으로, 2-(3-브로모페닐)-3-에틸-3-하이드록시펜탄산을 3-브로모페닐아세트산 및 3-펜탄온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 299/301([M-H]⁻); HRMS: $C_{13}H_{17}BrO_3$ 에 대한 계산치, 300.0361; 실측치(ESI-FT), 323.02505.

u) 동일한 방식으로, 2-(3-클로로페닐)-3-하이드록시-3-프로필헥산산을 3-브로모페닐아세트산 및 4-헵탄온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 283/285([M+H]⁺); HRMS: $C_{15}H_{21}ClO_3$ 에 대한 계산치, 284.1179; 실측치(ESI-FT), 307.1074.

v) 동일한 방식으로, 2-(3-클로로페닐)-3-에틸-3-하이드록시펜탄산을 3-클로로페닐아세트산 및 3-펜탄온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 255/257([M+H]⁺).

w) 동일한 방식으로, 3-에틸-3-하이드록시-2-(1-나프틸)펜탄산을 1-나프틸아세트산 및 3-펜탄온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 271([M-H]⁻).

x) 동일한 방식으로, (4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)(2-나프틸)아세트산을 2-나프틸아세트산 및 1-메틸-4-피페리돈으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{18}H_{21}NO_3$ 에 대한 계산치, 299.1521; 실측치(ESI-FT), 300.15911.

y) 동일한 방식으로, 2-(3-브로모-4-메톡시페닐)-3-에틸-3-하이드록시펜탄산을 3-브로모-4-메톡시페닐아세트산 및 3-펜탄온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 329/331([M+H]⁺).

z) 동일한 방식으로, (4-벤질옥시페닐)(1-하이드록시사이클로부틸)아세트산을 4-벤질옥시페닐아세트산 및 사이클로부탄온으로부터 제조하였다.

aa) 동일한 방식으로, (3-클로로페닐)(1-하이드록시데카하이드로나프틸)아세트산을 3-클로로페닐아세트산 및 데카하이드로나프틀렌-1-온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 321/323([M-H]⁻).

bb) 동일한 방식으로, (3-브로모-4-메톡시페닐)(4-3급-부틸-1-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 3-브로모-4-메톡시페닐아세트산 및 4-3급-부틸사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 397/399([M-H]⁻); HRMS: $C_{19}H_{27}BrO_4$ 에 대한 계산치, 398.1093; 실측치(ESI-FT), 421. 09875.

cc) 동일한 방식으로, (3-클로로페닐)(2-하이드록시데카하이드로나프틸)아세트산을 3-클로로페닐아세트산 및 데카하이드로나프틀렌-2-온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 321/323([M-H]⁻).

dd) 동일한 방식으로, (4-3급-부틸-1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세트산을 1-나프틸아세트산 및 4-3급-부틸사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 339([M-H]⁻); HRMS: $C_{22}H_{28}O_3$ 에 대한 계산치, 340.2038; 실측치(ESI-FT), 363.19309.

ee) 동일한 방식으로, (3-클로로페닐)(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트산을 3-클로로페닐아세트산 및 테트라하이드로-2H-피란-4-온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 269($[M-H]^-$); HRMS: $C_{13}H_{15}ClO_4$ 에 대한 계산치, 270.0659; 실측치(ESI-FT), 293.05499.

ff) 동일한 방식으로, (3-브로모페닐)(4-3급-부틸-1-하이드록시사이클로헥실 아세트산을 3-브로모페닐아세트산 및 4-3급-부틸사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 367/369($[M-H]^-$); HRMS: $C_{18}H_{25}BrO_3$ 에 대한 계산치, 368.0987; 실측치(ESI-FT), 391.0878.

gg) 동일한 방식으로, 2-(3-브로모페닐)-3-하이드록시-3-프로필헥산산을 3-브로모페닐아세트산 및 4-헵탄온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 327/329($[M+H]^+$).

hh) 동일한 방식으로, 2-(3-클로로페닐)-3,3-디사이클로프로필-3-하이드록시프로판산을 3-클로로페닐아세트산 및 디사이클로프로필 케톤으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 279.0801($[M-H]^-$); HRMS: $C_{15}H_{17}ClO_3$ 에 대한 계산치, 280.0866; 실측치(ESI), 279.0801; $C_{15}H_{17}ClO_3$ 에 대한 계산치: C, 64.17; H, 6.10; N, 0.00. 실측치: C, 64.05; H, 6.31; N, 0.00.

ii) 동일한 방식으로, (3-브로모페닐)(1-하이드록시-3,3,5, 5-테트라메틸사이클로헥실)아세트산을 3-브로모페닐아세트산 및 3,3,5, 5-테트라메틸사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 367/369($[M-H]^-$).

jj) 동일한 방식으로, (4-에틸-1-하이드록시사이클로헥실)-(1-나프틸)아세트산을 1-나프틸아세트산 및 4-에틸사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 311($[M-H]^-$).

kk) 동일한 방식으로, (3-클로로페닐)(4-3급-부틸-1-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 3-클로로페닐아세트산 및 4-3급-부틸사이클로헥산온으로부터 제조하였다.

ll) 동일한 방식으로, (4-메틸-1-하이드록시사이클로헥실)-(1-나프틸)아세트산을 1-나프틸아세트산 및 4-메틸사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 297($[M-H]^-$).

mm) 동일한 방식으로, (3-브로모페닐)(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트산을 3-브로모페닐아세트산 및 테트라하이드로-2H-피란-4-온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 313/315($[M+H]^+$); HRMS: $C_{13}H_{15}BrO_4$ 에 대한 계산치, 314.0154; 실측치(ESI-FT), 315.02244.

nn) 동일한 방식으로, (3-벤질옥시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 3-벤질옥시페닐아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다.

oo) 동일한 방식으로, (3-브로모페닐)(2-하이드록시-2-아다만틸)아세트산을 3-브로모페닐아세트산 및 아다만탄온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 363/365($[M-H]^-$).

pp) 동일한 방식으로, (3-브로모-4-메톡시페닐)(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트산을 3-브로모-4-메톡시페닐아세트산 및 테트라하이드로-2H-피란-4-온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 343/345($[M-H]^-$); HRMS: $C_{14}H_{17}BrO_5$ 에 대한 계산치, 344.0259; 실측치(ESI-FT), 367.01582.

qq) 동일한 방식으로, (3-벤질옥시페닐)(1-하이드록시사이클로부틸)아세트산을 3-벤질옥시페닐아세트산 및 사이클로부탄온으로부터 제조하였다. rr) 동일한 방식으로, (5-클로로티엔-2-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 5-클로로-2-티오펜-3-아세트산(실시예 142) 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 273/275($[M-H]^-$).

rr) 동일한 방식으로, (5-클로로티엔-2-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 5-클로로-2-티오펜-3-아세트산(실시예 142) 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 273/275($[M-H]^-$).

- ss) 동일한 방식으로, (5-브로모티엔-2-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 5-브로모-2-티오펜 아세트산(실시예 143) 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 317/319($[M+H]^+$)
- tt) 동일한 방식으로, 1-벤조티엔-3-일(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 1-벤조티엔-3-일 아세트산 및 사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 289($[M-H]^-$)
- uu) 동일한 방식으로, (2-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 2-브로모페닐아세트산 및 사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 311/313($[M-H]^-$)
- vv) 동일한 방식으로, (4-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 4-브로모페닐아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 313/315($[M+H]^+$); $C_{14}H_{17}BrO_3$ 에 대한 계산치: C, 53.69; H, 5.47; N, 0.00. 실측치: C, 53.87; H, 5.42; N, 0.00.
- ww) 동일한 방식으로, (4-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로부틸)아세트산을 4-브로모페닐아세트산 및 사이클로부탄온으로부터 제조하였다.
- xx) 동일한 방식으로, (1-메틸-1H-인돌-3-일)(1-하이드록시)사이클로헥실 아세트산을 N-메틸-3-인돌 아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다.
- yy) 동일한 방식으로, (1-(3-급-부틸-디메틸-실라닐)-1H-인돌-3-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 [1-(3-급-부틸-디메틸-실라닐)-1H-인돌-3-일]-아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다.
- zz) 동일한 방식으로, (1-하이드록시사이클로헥실)(1,1'-바이페닐-4-일)아세트산을 4-바이페닐아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 309($[M-H]^-$)
- aaa) 동일한 방식으로, (1-하이드록시사이클로부틸)[4-트리플루오로메톡시]페닐]아세트산을 4-트리플루오로메톡시페닐 아세트산 및 사이클로부탄온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 289($[M-H]^-$).
- bbb) 동일한 방식으로, (1-하이드록시사이클로헥실)[4-페녹시페닐] 아세트산을 4-페녹시페닐아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 325($[M-H]^-$).
- ccc) 동일한 방식으로, (1-하이드록시사이클로헥실)[3-페녹시페닐]아세트산을 3-페녹시페닐아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 325($[M-H]^-$). $C_{20}H_{22}O_4 \cdot 0.1H_2O$ 에 대한 계산치: C, 73.19; H, 6.82. 실측치: C, 73.04; H, 6.88.
- ddd) 동일한 방식으로, (1-나프틸)(1-하이드록시사이클로옥틸)아세트산을 1-나프틸 아세트산 산 및 사이클로옥탄온으로부터 제조하였다.
- eee) 동일한 방식으로, [4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-하이드록시사이클로헥실]아세트산을 [4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]아세트산[참조: DE 제2556474호, 1976, M. Kucher; B. Brunova; J. Grimova; N. Oldrich] 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 373;
- fff) 동일한 방식으로, (1-나프틸)(1-하이드록시사이클로헵틸)아세트산을 1-나프틸아세트산 및 사이클로헵탄온으로부터 제조하였다.
- ggg) 동일한 방식으로, 2-(3-클로로페닐)-3-하이드록시-3-메틸부탄산을 3-클로로페닐아세트산 및 아세톤으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 226.9.
- hhh) 동일한 방식으로, (3-클로로페닐)(1-하이드록시-3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실)아세트산을 3-클로로페닐아세트산 및 3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 323.2.

iii) 동일한 방식으로, (1-하이드록시-사이클로헥실)-(5-메톡시-벤조[b]티오펜-3-일)-아세트산을 5-메톡시 벤조[b]티오펜 아세트산[참조: Campaigne, E.; Kim, C. S.; Pinza, M.; Pifferi, G. J. Heterocyclic Chem. 1983, 20, 1697-1703] 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{15}H_{17}F_3O_4$ 에 대한 계산치, 318.1079; 실측치(ESI), 317.1013.

jjj) 동일한 방식으로, (2-하이드록시데카하이드로나프틸)(1-나프틸)아세트산을 1-나프틸아세트산 및 데카하이드로나프톨렌-2-온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 337([M-H]⁻).

kkk) 동일한 방식으로, (3-클로로페닐)(4-메틸-1-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 3-클로로페닐아세트산 및 4-메틸사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 281/283([M-H]⁻).

III) 단계 1: N,N'-디메틸포름아미드(20ml) 중의 4-(클로로메틸) 디벤질(0.92g, 4mmol) 및 시안화칼륨(.039g, 6mmol) 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 시간 후, 용액을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 추출물을 배합하고 실리카 겔 플러그를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켜 4-(페네틸페닐)아세토니트릴을 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

단계 2: 상기 반응으로부터 수득한 4-(페네틸페닐)아세토니트릴을 6N 염산 수용액(10ml)으로 처리하고 95℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고 고체 수산화칼륨을 pH 14가 될 때까지 가하였다. 용액을 디에틸 에테르로 2회 세척한 후, 수득된 수성 층을 농축된 염산을 사용하여 pH 1로 산성화시켰다. 생성물을 디에틸 에테르로 추출하고(2 X 50ml) 배합된 에테르성 추출물을 황산마그네슘 상에 건조시키고 농축시켰다. 헥산으로 분쇄하고 수득된 고체를 여과하여 [4-(2-페닐에틸)페닐]아세트산 0.64g을 회백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z 239.

단계 3: 동일한 방식으로(참조 실시예 1-a), (1-하이드록시사이클로헥실)[4-(2-페닐에틸)페닐]아세트산을 [4-(2-페닐에틸)페닐]아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 337.

mmm) 단계 1: 3-플루오로-4-하이드록시페닐아세트산(0.85g, 3.62mmol) 및 벤질 브로마이드(1.30g, 7.60mmol)를 N,N'-디메틸포름아미드(20ml)를 함유하는 플라스크에 가하였다. 그 후, 탄산칼륨(1.25g, 9.00mmol)을 가하고 용액을 50℃에서 4시간 동안 가열하였다. 2N 수산화나트륨 수용액(10ml)을 가하고 추가 16시간 동안 가열을 유지하였다. 이 기간 후, 용액을 물에 붓고 디에틸 에테르로 2회 세척하였다. 에테르성 추출물을 제거하고 수성 층을 농축된 염산으로 pH가 1이 될 때까지 산성화시켰다. 그 후, 생성물을 디에틸 에테르로 추출하였다(2 x 50ml). 배합된 에테르성 층을 황산마그네슘 상에 건조시키고 농축시켜 4-벤질옥시-3-플루오로페닐아세트산 0.95g을 수득하고, 이를 다음 단계에서 사용하였다. MS(ESI) m/z 325.

단계 2: 동일한 방식으로(참조 실시예 1-a), [4-(벤질옥시)-3-플루오로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 [4-(벤질옥시)-3-플루오로페닐]아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 357.

nnn) 동일한 방식으로, [4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 [4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 369.0.

ooo) 단계 1: 참조 실시예 1-mmm의 단계 1과 동일한 방식으로, {3-클로로-4-[(3-메톡시벤질)옥시]페닐}아세트산을 {3-클로로-4-하이드록시-페닐}아세트산 및 3-메톡시벤질 클로라이드로부터 제조하였다.

단계 2: 동일한 방식으로(참조 실시예 1-a), [3-클로로-4-(3-메톡시-벤질옥시)-페닐](1-하이드록시-사이클로헥실)아세트산을 {3-클로로-4-[(3-메톡시벤질)옥시]페닐}아세트산 및 사이클로헥산온.

ppp) 단계 1: 참조 실시예 1-mmm의 단계 1과 동일한 방식으로, {3-클로로-4-[(2-메톡시벤질)옥시]페닐}아세트산을 으로부터 제조하였다. {3-클로로-4-하이드록시-페닐}아세트산 및 2-메톡시벤질 클로라이드로부터 제조하였다. MS (ES) m/z 304.9.

단계 2: 동일한 방식으로(참조 실시예 1-a), [3-클로로-4-(2-메톡시-벤질옥시)-페닐]-(1-하이드록시-사이클로헥실)-아세트산을 {3-클로로-4-[(2-메톡시벤질)옥시]페닐}아세트산 및 사이클로헥산온로부터 제조하였다.

qqq) 동일한 방식으로, [(3R)-1-하이드록시-3-메틸사이클로펜틸][3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산을 (3-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산 및 3(R)-메틸-사이클로펜탄온으로부터 제조하였다.

rrr) 동일한 방식으로, (1-하이드록시-2,2-디메틸-사이클로펜틸)-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산을 (3-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산 및 2,2-디메틸-사이클로펜탄온으로부터 제조하였다.

sss) 동일한 방식으로, (1-하이드록시사이클로헥실)(6-메톡시-2-나프틸)아세트산을 (6-메톡시-2-나프틸)아세트산[참조: Harrison, Ian Thomas; Lewis, Brian; Nelson, Peter; Rooks, Wendell; Roszkowski, Adolph; Tomolonis, Albert; Fried, John H. J. Med. Chem. 1970, 13, 203-5] 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 313.0; HRMS: $C_{19}H_{22}O_4 + H^+$ 에 대한 계산치, 315.15909; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 315.159.

ttt) 동일한 방식으로, (3-클로로-4-메톡시페닐)-1-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 (3-클로로-4-메톡시페닐)아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 297($[M-H]^-$).

uuu) 동일한 방식으로, (1-하이드록시사이클로헥실)-(4-페네틸옥시페닐)아세트산을 (4-페네틸옥시페닐)아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 353($[M-H]^-$).

vvv) 단계 1: 참조 실시예 1-mmm의 단계 1과 동일한 방식으로, 4-[2-(4-플루오로-페닐)-에톡시]-페닐}-아세트산을 (4-하이드록시페닐)아세트산 및 2-(4-플루오로페닐)에틸 브로마이드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 273($[M-H]^-$).

단계 2: 동일한 방식으로(참조 실시예 1-a), {4-[2-(4-플루오로-페닐)-에톡시]-페닐}-(1-하이드록시-사이클로헥실)-아세트산을 {4-[2-(4-플루오로-페닐)-에톡시]-페닐}-아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 371($[M-H]^-$).

www) 단계 1: 참조 실시예 1-mmm의 단계 1과 동일한 방식으로, [4-(2-나프탈렌-1-일-에톡시)-페닐]-아세트산을 (4-하이드록시페닐)아세트산 및 1-(2-브로모에틸)나프탈렌으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 305($[M-H]^-$).

단계 2: 동일한 방식으로(참조 실시예 1-a), (1-하이드록시-사이클로헥실)-[4-(2-나프탈렌-1-일-에톡시)-페닐]-아세트산을 [4-(2-나프탈렌-1-일-에톡시)-페닐]-아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 403($[M-H]^-$).

xxx) 단계 1: 참조 실시예 1-mmm의 단계 1과 동일한 방식으로, {4-[2-(4-메톡시-페닐)-에톡시]-페닐}-아세트산을 (4-하이드록시페닐)아세트산 및 4-(2-클로로에틸)아니솔로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 273($[M-H]^-$).

단계 2: 동일한 방식으로(참조 실시예 1-a), (1-하이드록시-사이클로헥실)-{4-[2-(4-메톡시-페닐)-에톡시]-페닐}-아세트산을 {4-[2-(4-메톡시-페닐)-에톡시]-페닐}-아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 383($[M+H]^+$).

yyy) 단계 1: 참조 실시예 1-mmm의 단계 1과 동일한 방식으로, (4-사이클로헥실메톡시-페닐)-아세트산을 (4-하이드록시페닐)아세트산 및 사이클로메틸 브로마이드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 247($[M-H]^-$).

단계 2: 동일한 방식으로(참조 실시예 1-a), (4-사이클로헥실메톡시-페닐)-(1-하이드록시-사이클로헥실)-아세트산을 (4-사이클로헥실메톡시-페닐)-아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 345($[M-H]^-$).

zzz) 단계 1: 교반된 (4-하이드록시페닐)아세트산 메틸 에스테르(0.33g, 0.002mole), S-(-)-2급-페네틸 알코올(0.24g, 0.002mole) 및 트리페닐포스핀(0.52g, 0.002mole) in 무수 테트라하이드로퓨란(6ml) 용액에 15분 동안 테트라하이드로퓨란(16ml) 중의 디이소프로필 아조디카복실레이트(0.40g, 0.002mole)를 적가하였다. 반응 용액을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공하에 건조물로 증발시켰다. 잔여물에 메탄올(12ml) 및 수산화나트륨(0.44g, 0.011mole)을 가하고 반응 용액을 환류하에 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 메탄올을 진공하에 제거하고 잔여물에 물 12ml를 가하였다. 1시간 동안 교

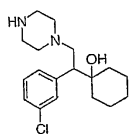
반 후, 침전된 트리페닐포스핀 옥사이드를 흡입 여과로 제거하였다. 수성 여과물을 에틸 아세테이트 25ml로 추출하였다. 에틸 아세테이트 상을 제거하고 수성 상을 농축된 염산으로 산성화시켜 고체 생성물 4-(R)-1-페닐에톡시페닐)아세트산을 수득하였다. MS(ESI) m/z 253([M-H]⁻).

단계 2 : 동일한 방식으로(참조 실시예 1-a), (1-하이드록시사이클로헥실)-4-((1R)-1-페닐에톡시페닐)아세트산을 4-((1R)-1-페닐에톡시페닐)아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 353([M-H]⁻)

aaaa) 단계 1 : 참조 실시예 1-zzz의 단계 1과 동일한 방식으로, (1S)-1-페닐에톡시페닐)아세트산을 (4-하이드록시페닐)아세트산 및 R-(+)-2급-페네틸 알코올로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 253([M-H]⁻).

단계 2: 동일한 방식으로(참조 실시예 1-a), (1-하이드록시사이클로헥실)-4-((1S)-1-페닐에톡시페닐)아세트산을 4-((1S)-1-페닐에톡시페닐)아세트산 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 353([M-H]⁻)

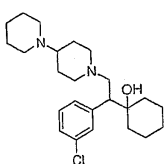
실시예 1: 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



단계 1: 메틸렌 클로라이드(20ml) 중의 (3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-a)(5.4g, 20.1mmol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(14.22g, 32.15mmol) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트(5.99g, 32.15mmol) 용액을 트리에틸아민(8.4ml, 60.3mmol)으로 처리하였다. 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반한 후, 용매를 진공하에 제거하고 생성물을 바이오타지 호리즌(Biotage Horizon)(FLASH 40M, 실리카, 구매; 0% EtOAc/헥산 : 30% EtOAc/헥산)으로 여과하여 3급-부틸 4-[(3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트 7.10g(81%)을 백색 발포체로서 수득하였다. HRMS: C₂₃H₃₃ClN₂O₄, 436.2129; 실측치(ESI-FT), 437.21996.

단계 2: 무수 테트라하이드로푸란(3ml) 중의 4-[(3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(200mg, 0.46mmol) 용액을 질소하에 보란 용액(테트라하이드로푸란 중의 1.0M, 1.60ml, 1.60mmol)으로 적가하여 처리하였다. 수득된 용액을 70℃에서 2시간 동안 가열한 후, 반응물을 빙욕에서 냉각시키고 2N 염산 수용액(1ml)으로 적가하여 처리하였다. 반응물을 70℃에서 추가 1시간 동안 가열한 후, 냉각시키고 메탄올(1ml)로 처리하였다. 용매를 진공하에 제거한 후, 수득된 잔여물을 물(5ml)에 용해시키고 에틸 아세테이트로 세척한다(1 x 4ml). 수성 층을 2N 수산화나트륨 수용액을 pH = 10가 될 때까지 첨가해 염기화시킨다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고(4 x 5ml) 배합된 유기 추출물을 황산마그네슘 상에 건조시키고 진공하에 농축시켜 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올 146mg(99%)을 무색 오일로서 수득하였다. HRMS: C₁₈H₂₇ClN₂O에 대한 계산치, 322.1812; 실측치(ESI-FT), 323.18977. 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올(146mg)을 메탄올(0.5ml)에 용해시키고 염산(0.5ml)의 포화 메탄올성 용액으로 처리한 후 디에틸 에테르로 처리하였다. 16시간 동안 냉장실에서 결정화한 후, 수득된 고체를 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하에 건조시켜 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드 110mg(60%)을 백색 고체로서 수득한다. MS(ESI) m/z 323/325([M+H]⁺); HRMS: C₁₈H₂₇ClN₂O 2.00 HCl에 대한 계산치, 394.1345; 실측치(ESI-FT), 323.18831.

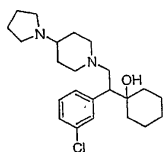
실시예 2: 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(3-클로로페닐)-2-옥소에틸]사이클로헥산올을 (3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-a) 및 N-(4-피페리딘)피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 419/421([M+H]⁺); HRMS: C₂₄H₃₅ClN₂O₂에 대한 계산치, 418.2387; 실측치(ESI), 419.2451.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(3' 클로로페닐)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(3-클로로페닐)-2-옥소에틸]사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 405/407([M+H]⁺); HRMS: C₂₄H₃₇ClN₂O 2.00 HCl에 대한 계산치, 476.2128; 실측치(ESI), 405.2664.

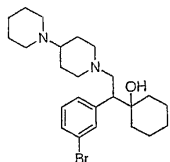
실시예 3: 1-[1-(3-클로로페닐)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-1-(3-클로로페닐)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]사이클로헥산올을 (3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-a) 및 4-(1-피롤리딘)피페리딘으로부터 제조하였다.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로페닐)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 391/393([M+H]⁺); HRMS: C₂₃H₃₅ClN₂O 2.00 HCl에 대한 계산치, 462.1971; 실측치(ESI), 391.2497.

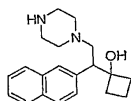
실시예 4: 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(3-브로모페닐)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(3-브로모페닐)-2-옥소에틸]사이클로헥산올을 (3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-b) 및 N-(4-피페리딘)피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 463([M+H]⁺); HRMS: C₂₄H₃₅BrN₂O₂에 대한 계산치, 462. 1882; 실측치(ESI), 463. 1975.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(3-브로모페닐)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(3-브로모페닐)-2-옥소에틸]사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS m/z 449/451([M+H]⁺); HRMS: C₂₄H₃₇BrN₂O 2.00 HCl에 대한 계산치, 520.1623; 실측치(ESI), 449.2149.

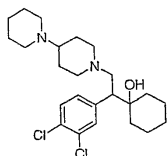
실시예 5 : 1-[1-(2-나프틸)-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-f(1-하이드록시사이클로부틸)(2-나프틸)아세틸 피페라진-1-카복실레이트를 (1-하이드록시사이클로부틸)(2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-c) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{25}H_{32}N_2O_4$ 에 대한 계산치, 424.2362; 실측치(ESI-FT), 425.24337.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(2-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로부틸)(2-나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{20}H_{26}N_2O \cdot 2.00 \text{ HCl}$ 에 대한 계산치, 382.1579; 실측치(ESI-FT), 311.21184.

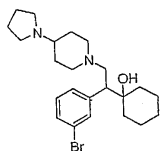
실시예 6: 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(3,4-디클로로페닐)-2-옥소에틸]사이클로헥산올을 3,4-디클로로-알파-(1-하이드록시사이클로헥실)벤젠아세트산(참조 실시예 1-d) 및 N-(4-피페리딘)피페리딘으로부터 제조하였다.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(3,4-디클로로페닐)-2-옥소에틸]사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS m/z 439/441/443($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{36}Cl_2N_2O \cdot 2.00 \text{ HCl}$ 에 대한 계산치, 510.1738; 실측치(ESI), 439.2267.

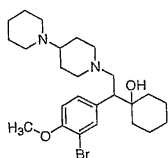
실시예 7: 1-[1-(3-브로모페닐)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[1-(3-브로모페닐)-2-옥소-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산올을 (3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-b) 및 4-(1-피롤리딘)피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 449($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{33}BrN_2O_2$ 에 대한 계산치, 448.1725; 실측치(ESI), 449.1789.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-브로모페닐)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-브로모페닐)-2-옥소-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS m/z 435/437($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{35}BrN_2O \cdot 2.00 \text{ HCl}$ 에 대한 계산치, 506.1466; 실측치(ESI), 435.2021.

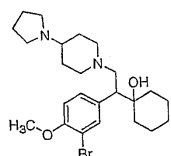
실시예 8: 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(3-브로모-4-메톡시페닐)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-2-옥소에틸]사이클로헥산올을 (3-브로모-4-메톡시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-I) 및 N-(4-피페리딘)피페리딘으로부터 제조하였다.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(3-브로모-4-메톡시페닐)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(3,4-디클로로페닐)-2-옥소에틸]사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS m/z 479/481([M+H]⁺); HRMS: C₂₅H₃₉BrN₂O₂ 2.00 HCl에 대한 계산치, 550.1728; 실측치(ESI), 479.2269.

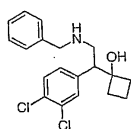
실시예 9: 1-[1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]사이클로헥산올을 (3-브로모-4-메톡시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-I) 및 4-(1-피롤리딘)피페리딘으로부터 제조하였다.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS m/z 465/467([M+H]⁺); HRMS: C₂₄H₃₇BrN₂O₂ 2.00 HCl에 대한 계산치, 536.1572; 실측치(ESI), 465.2096.

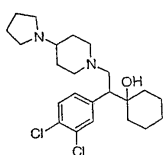
실시예 10: 1-[2-(벤질아미노)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸]사이클로부탄올 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, N-벤질-2-(3,4-디클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로부틸)아세트아미드를 (3,4-디클로로페닐)(1-하이드록시사이클로부틸)아세트산(참조 실시예 1-p) 및 벤질아민으로부터 제조하였다. HRMS: C₁₉H₁₉Cl₂NO₂에 대한 계산치, 363.0793; 실측치(ESI⁺FT), 364.08658.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(벤질아미노)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸]사이클로부탄올 하이드로클로라이드를 N-벤질-2-(3,4-디클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로부틸)아세트아미드로부터 제조하였다. HRMS: C₁₉H₂₁Cl₂NO HCl, 385.0767; 실측치(ESI⁺FT), 350.10832.

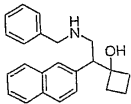
실시예 11: 1-[1-(3,4-디클로로페닐)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[1-(3,4-디클로로페닐)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]사이클로헥산을 3,4-디클로로-알파-(1-하이드록시사이클로헥실)벤젠아세트산(참조 실시예 1-d) 및 4-(1-피롤리딘)피페리딘으로부터 제조하였다.

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3,4-디클로로페닐)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3,4-디클로로페닐)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS m/z 425/427/429([M+H]⁺); HRMS: C₂₃H₃₄Cl₂N₂O·2.00 HCl에 대한 계산치, 496.1582; 실측치(ESI), 425. 2129.

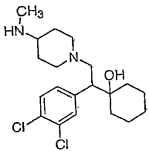
실시에 12: 1-[2-(벤질아미노)-1-(2-나프틸)에틸]사이클로부탄올 하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, N-벤질-2-(1-하이드록시사이클로부틸)-2-(2-나프틸)아세트아미드를 (1-하이드록시사이클로부틸)(2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-c) 및 벤질아민으로부터 제조하였다. HRMS: C₂₃H₂₃NO₂, 345.1729; 실측치(ESI-FT), 346.17885.

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(벤질아미노)-1-(2-나프틸)에틸]사이클로부탄올 하이드로클로라이드를 N-벤질-2-(1-하이드록시사이클로부틸)-2-(2-나프틸)아세트아미드로부터 제조하였다. HRMS: C₂₃H₂₅NO HCl에 대한 계산치, 367.1703; 실측치(ESI-FT), 332.20146.

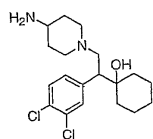
실시에 13: 1-{1-(3,4-디클로로페닐)-2-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



단계 1: 실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[(3,4-디클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트를 3,4-디클로로-알파-(1-하이드록시사이클로헥실)벤젠아세트산(참조 실시예 1-d) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 485. 2([M+H]⁺); HRMS: C₂₄H₃₄Cl₂N₂O₄에 대한 계산치, 484.1896; 실측치(ESI), 485.1987.

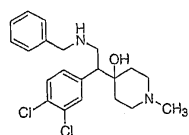
단계 2: 무수 테트라하이드로푸란(1ml) 중의 3급-부틸 {1-[(3,4-디클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트(364mg, 0.75mmol) 용액을 질소하에 보란 용액(테트라하이드로푸란 중의 1.0M, 2.62ml, 2.62mmol)으로 처리하였다. 반응물을 74℃에서 2시간 동안 가열한 후, 반응물을 냉각시키고 메탄올(4ml)을 가해 쿨링시켰다. 용매를 진공하에 제거하고 생성물을 바이오타지 호리즌(FLASH 25M, 실리카, 구매; 10% EtOAc/헥산 : 90% EtOAc/헥산)으로 정제하여 3급-부틸 {1-[2-(3,4-디클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페리딘-4-일}카바메이트 187mg(53%)을 제1 용리로 백색 발포체로서 수득하고, 1-{1-(3,4-디클로로페닐)-2-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 88mg(31%)을 제2 용리로 무색 오일로서 수득하였다. 3급-부틸 {1-[2-(3,4-디클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페리딘-4-일}카바메이트: MS(ES) m/z 471.3([M+H]⁺); HRMS: C₂₄H₃₆Cl₂N₂O₃에 대한 계산치, 470.2103; 실측치(ESI), 471.2165. 1-{1-(3,4-디클로로페닐)-2-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산: MS m/z 385/387/389([M+H]⁺). 1-{1-(3,4-디클로로페닐)-2-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 염산의 메탄올성 용액 및 디에틸 에테르를 사용하여 디하이드로클로라이드 염을 전환하여 1-{1-(3,4-디클로로페닐)-2-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드 45mg(41%)을 백색 고체로서 수득한다. HRMS: C₂₀H₃₀Cl₂N₂O·2.00 HCl에 대한 계산치, 456.1269; 실측치(ESI), 385.183.

실시예 14: 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



디에틸 에테르(2mℓ) 중의 3급-부틸 {1-[2-(3,4-디클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페리딘-4-일}카바메이트(130mg, 0.28mmol)(실시예 13) 용액을 디옥산(1mℓ) 중의 4N 염화수소 용액으로 처리하였다. 수득된 용액을 25℃에서 16시간 동안 저장하고, 이 기간 동안 결정이 형성되기 시작하였다. 혼합물을 냉장실로 옮기고, 여기서 추가 16시간 동안 저장하였다. 수득된 결정을 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하고 진공하에 건조시켜 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드 101mg(82%)을 백색 고체로서 수득한다. MS m/z 371/373/375($[M+H]^+$); HRMS: $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 442.1112; 실측치(ESI), 371.1642.

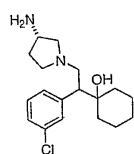
실시예 15: 4-[2-(벤질아미노)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸]-1-메틸피페리딘-4-올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, N-벤질-2-(3,4-디클로로페닐)-2-(4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)아세트아미드를 (3,4-디클로로페닐)(4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)아세트산(참조 실시예 1-i) 및 벤질아민으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_2$ 에 대한 계산치, 406.1215; 실측치(ESI-FT), 407.12885.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-[2-(벤질아미노)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸]-1-메틸피페리딘-4-올 디하이드로클로라이드를 N-벤질-2-(3,4-디클로로페닐)-2-(4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)아세트아미드로부터 제조하였다. HRMS: $C_{21}H_{26}Cl_2N_2O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 464.0956; 실측치(ESI-FT), 393.14924.

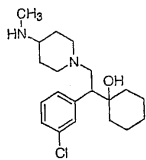
실시예 16: 1-[2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, {(S)-1-[2-(3-클로로-페닐)-2-(1-하이드록시-사이클로헥실)-아세틸]-피롤리딘-3-일}-카바산 3급-부틸 에스테르를 (3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-a) 및 (3S)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤로딘으로부터 제조하였다.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 {(S)-1-[2-(3-클로로-페닐)-2-(1-하이드록시-사이클로헥실)-아세틸]-피롤리딘-3-일}-카바산 3급-부틸 에스테르로부터 제조하였다. HRMS: $C_{18}H_{27}ClN_2O \cdot 2.00$ HCl에 대한 계산치, 394.1345; 실측치(ESI), 323.1884.

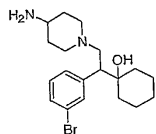
실시예 17: 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸-[(3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일} 카바메이트를 (3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-a) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS m/z 451/453([M+H]⁺); HRMS: C₂₄H₃₅ClN₂O₄에 대한 계산치, 450.2285; 실측치(ESI), 451.2353.

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[(3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS m/z 351/353([M+H]⁺); HRMS: C₂₀H₃₁ClN₂O-2.00 HCl에 대한 계산치, 422.1658; 실측치(ESI), 351.2208.

실시예 18: 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3-브로모페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

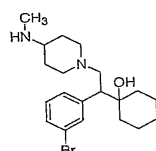


실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[(3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트를 (3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-b) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 495.2([M+H]⁺); HRMS: C₂₄H₃₅BrN₂O₄에 대한 계산치, 494.1780; 실측치(ESI), 495.1864.

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페리딘-4-일}카바메이트를 3급-부틸 {1-[(3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 481.3([M+H]⁺); HRMS: C₂₄H₃₇BrN₂O₃에 대한 계산치, 480.1988; 실측치(ESI), 481.2081.

실시예 14와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3-브로모페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. HRMS: C₁₉H₂₉BrN₂O 2.00 HCl에 대한 계산치, 452.0997; 실측치(ESI), 381.1525.

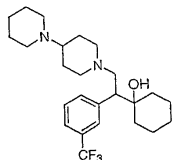
실시예 19: 1-{1-(3-브로모페닐)-2-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[(3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트를 (3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-b) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 495.2([M+H]⁺); HRMS: C₂₄H₃₅BrN₂O₄에 대한 계산치, 494.1780; 실측치(ESI), 495.1864.

실시에 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-(3-브로모페닐)-2-[4-(methyl아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[(3-브로모페닐)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트}피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 395($[M+H]^+$); HRMS: $C_{20}H_{31}BrN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 466.1153; 실측치(ESI), 395.1708.

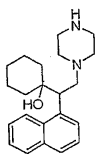
실시에 20: 1-{2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-{2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소에틸}사이클로헥산을 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-f) 및 N-(4-피페리딘)피페리딘으로부터 제조하였다.

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산으로부터 제조하였다. m/z 439($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{37}F_3N_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 510.2392; 실측치(ESI), 439.2928.

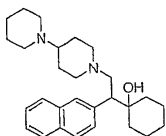
실시에 21: 1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세트]피페라진-1-카복실레이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-e) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 453($[M+H]^+$); HRMS: $C_{27}H_{36}N_2O_4$ 에 대한 계산치, 452.2675; 실측치(ESI_{FT}), 453.27518.

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세트]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 339($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{30}N_2O \cdot HCl$ 에 대한 계산치, 374.2125; 실측치(ESI_{FT}), 339.24268.

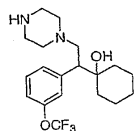
실시에 22: 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(2-나프틸)-2-옥소에틸]사이클로헥산을 (1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-q) 및 N-(4-피페리딘)피페리딘으로부터 제조하였다.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(2-나프틸)-2-옥소에틸]사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS m/z 421($[M+H]^+$); HRMS: $C_{28}H_{40}N_2O \cdot 2.00$ HCl에 대한 계산치, 492.2674; 실측치(ESI), 421.3224.

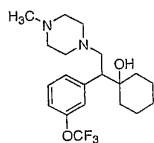
실시예 23: 1-{2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-((1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피페라진-1-카복실레이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-f) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{24}H_{33}F_3N_2O_5$ 에 대한 계산치, 486.2342; 실측치(ESI), 487.2398.

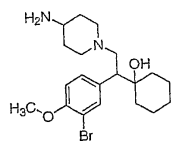
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-((1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot 2.00$ HCl에 대한 계산치, 444.1558; 실측치(ESI), 373.2095.

실시예 24: 1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



50°C에서 포름산(3.1ml) 중의 1-{2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을(590mg, 1.59mmol)(실시예 23 참조) 용액을 포름알데히드 수용액(물 중의 37%, 1.3ml, 1.94mmol)으로 처리하였다. 반응물을 70°C에서 1.5시간 동안 가열한 후, 반응물을 물에 붓고(50ml) 2N 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 pH = 10로 염기성화시켰다. 그 후, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고(3 x 20ml) 배합된 유기 추출물을 황산마그네슘 상에 건조시키고 농축시켜 1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 442mg(72%)을 무색 오일로서 수득하였다. 생성물을 메탄올(0.5ml)에 용해시키고 수득된 용액을 염산의 포화 메탄올성 용액(0.5ml)으로 처리한 후, 디에틸 에테르(2ml)로 처리하였다. 용액을 냉장실에서 16시간 동안 저장하였다. 수득된 침전물을 여과하고 디에틸 에테르로 세척하여 1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드 299mg(57%)을 백색 고체로서 수득한다. HRMS: $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 \cdot 2.00$ HCl에 대한 계산치, 458.1715; 실측치(ESI), 387.2263.

실시예 25: 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3-브로모-4-메톡시페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

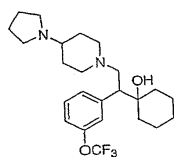


실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[(3-브로모-4-메톡시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트를 (3-브로모-4-메톡시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-I) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 525.2($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{37}BrN_2O_5$ 에 대한 계산치, 524.1886; 실측치(ESI), 525.1971.

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[2-(3-브로모-4-메톡시페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페리딘-4-일}카바메이트를 3급-부틸 {1-[2-(3-브로모-4-메톡시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)ac에틸]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 511. 4($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{39}BrN_2O_4$ 에 대한 계산치, 510.2093; 실측치(ESI), 511.2147.

실시예 14와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3-브로모-4-메톡시페닐)에틸]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS m/z 411/413($[M+H]^+$); HRMS : $C_{20}H_{31}BrN_2O_2$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 482.1102; 실측치(ESI), 411.1656.

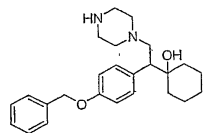
실시예 26: 1-{2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-{2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소에틸}사이클로헥산을 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트산(참조 실시예 1-m) 및 4-(1-피롤리딘)피페리딘으로부터 제조하였다.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소에틸}사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS m/z 425($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{35}F_3N_2O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 496.2235; 실측치(ESI), 425.2789.

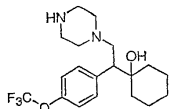
실시예 27: 1-{1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)페닐-하이드록시사이클로헥실]아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (4-벤질옥시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-n) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 509($[M+H]^+$); HRMS: $C_{30}H_{40}N_2O_5$ 에 대한 계산치, 508.2937; 실측치(ESI), 509. 3027.

실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로-1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{25}H_{34}N_2O_2$ ·2.00 HCl에 대한 계산치, 466.2154; 실측치(ESI), 395.2683.

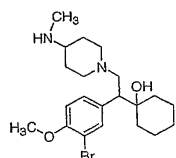
실시예 28: 1-{2-피페라진-1-일-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-((1-하이드록시사이클로헥실)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸 피페라진-1-카복실레이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-g) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 487($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-피페라진-1-일-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-{(1-하이드록시사이클로헥실)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS m/z 373([M+H]⁺); C₁₉H₂₇F₃N₂O₂ 2.00 HCl 2.10 H₂O에 대한 계산치: C, 47.23; H, 6.93; N, 5.80. 실측치: C, 46.93; H, 6.80.

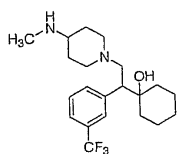
실시예 29: 1-{1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-2-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[(3-브로모-4-메톡시)피페리딘-4-일]카바메이트} (3-브로모-4-메톡시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-I) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 525.2 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{37}BrN_2O_5$ 에 대한 계산치, 524.1886; 실측치(ESI), 525.1971.

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-2-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[(3-브로모-4-메톡시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 425([M+H]⁺); HRMS: C₂₁H₃₃BrN₂O₂·2.00 HCl에 대한 계산치, 496.1259; 실측치(ESI), 425.1793.

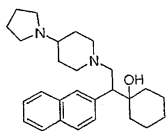
실시예 30: 1-{2-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-(1-((1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세틸)피페리딘-4-일)카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트산(참조 실시예 1-m) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 485. 3([M+H]⁺); HRMS: C₂₅H₃₅F₃N₂O₄에 대한 계산치, 484.2549; 실험치(ESI), 485.2612.

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸(1-{(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세틸}피페리딘-4-일) 카바메이트로부터 제조하였다. MS m/z 385([M+H]⁺); HRMS : C₂₁H₃₁F₃N₂O·2.00 HCl에 대한 계산치, 456.1922; 실측치(ESI), 385.2454.

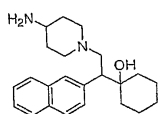
실시예 31: 1-[1-(2-나프틸)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[1-(2-나프틸)-2-(4-피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]사이클로헥산올을 (1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-q) 및 4-(1-피롤리딘)피페리딘으로부터 제조하였다.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(2-나프틸)-2-(4-피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-[1-(2-나프틸)-2-(4-피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS m/z 407($[M+H]^+$); HRMS: $C_{27}H_{35}N_2O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 478.2518; 실측치(ESI), 407.3055.

실시예 32: 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드

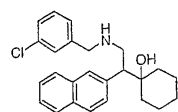


실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세틸]피페리딘-4-일} 카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-q) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 467.3($[M+H]^+$); HRMS: $C_{28}H_{38}N_2O_4$ 에 대한 계산치, 466.2832; 실측치(ESI), 467.2902.

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(2-나프틸)에틸]피페리딘-4-일} 카바메이트를 3급-부틸 {1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세틸]피페리딘-4-일} 카바메이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 453.4($[M+H]^+$); HRMS: $C_{28}H_{40}N_2O_3$ 에 대한 계산치, 452.3039; 실측치(ESI), 453.3095.

실시예 14와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(2-나프틸)에틸]피페리딘-4-일} 카바메이트로부터 제조하였다. MS m/z 353($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{32}N_2O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 424.2048; 실측치(ESI), 353.2598.

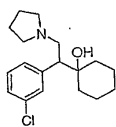
실시예 33: 1-[2-[(3-클로로벤질)아미노]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산올 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로 N-(3-클로로벤질)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(2-나프틸)아세트아미드를 (1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-q) 및 3-클로로벤질아민으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 408/410($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-[(3-클로로벤질)아미노]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산올 하이드로클로라이드를 N-(3-클로로벤질)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(2-나프틸)아세트아미드로부터 제조하였다. MS m/z 394/396($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{28}ClNO \cdot HCl$ 에 대한 계산치, 429.1626; 실측치(ESI), 394.191.

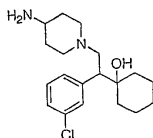
실시예 34: 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피롤리딘-1-일에틸]사이클로헥산올 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로페닐)-2-옥소-2-피롤리딘-1-일 에틸]사이클로헥산올을 (3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-a) 및 피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 322/324($[M+H]^+$); HRMS: $C_{18}H_{24}ClNO_2$ 에 대한 계산치, 321.1496; 실측치(ESI-FT), 322.15603.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피롤리딘-1-일 에틸]사이클로헥산올 하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-옥소-2-피롤리딘-1-일 에틸]사이클로헥산올로부터 제조하였다. HRMS: 계산치 $C_{18}H_{26}ClNO \cdot HCl$ 에 대한 계산치, 343.1470; 실측치(ESI-FT), 308.17736.

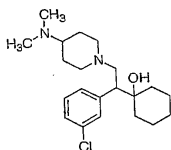
실시예 35: 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[(3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트를 으로부터 제조하였다. (3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-a) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS m/z 451/453($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{35}ClN_2O_4$ 에 대한 계산치, 450.2285; 실측치(ESI), 451.2353.

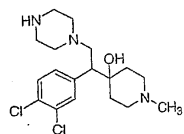
실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[(3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS m/z 337/339($[M+H]^+$); HRMS: $C_{19}H_{29}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 408.1502; 실측치(ESI), 337.2022

실시예 36: 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



포름산(0.28ml) 중의 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산올(50mg, 0.15mmol)(실시예 35 참조) 용액을 포름알데히드 수용액(물 중의 37%, 0.12ml)으로 처리하였다. 반응물을 70°C에서 1시간 동안 가열한 후, 반응물을 물로 희석하고(3ml) 2N 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH = 10로 염기성화시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고(4 x 5ml) 배합된 유기 추출물을 황산마그네슘 상에 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 수득된 무색 오일을 메탄올성 염산 및 디에틸 에테르로 처리하여 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드 32mg(53%)을 백색 고체로서 수득한다. HRMS: $C_{21}H_{33}ClN_2O \cdot HCl$ 에 대한 계산치, 400.2048; 실측치(ESI), 365.2349.

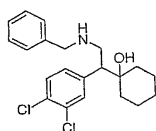
실시예 37: 4-[1-(3,4-디클로로페닐)-2-피페라진-1-일 에틸]-1-메틸피페리딘-4-올 트리하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(3,4-디클로로페닐)(4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (3,4-디클로로페닐)(4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)아세트산(참조 실시예 1-i) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{23}H_{33}Cl_2N_3O_4$ 에 대한 계산치, 485.1848; 실측치(ESI-FT), 486.19305.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-(1-(3,4-디클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸)-1-메틸피페리딘-4-올 트리하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(3,4-디클로로페닐)(4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{18}H_{27}Cl_2N_3O \cdot 3.00 HCl$ 에 대한 계산치, 479.0831; 실측치(ESI-FT), 372.16065.

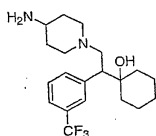
실시예 38: 1-[2-(벤질아미노)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, N-벤질-2-(3,4-디클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트아미드를 3,4-디클로로-알파-(1-하이드록시사이클로헥실)벤젠아세트산(참조 실시예 1-d) 및 벤질아민으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{21}H_{23}Cl_2NO_2$ 에 대한 계산치, 391.1106; 실측치(ESI-FT), 392.11598.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-[1-(3,4-디클로로페닐)-2-피페라진-1-일]에틸)-1-메틸피페리딘-4-올 하이드로클로라이드를 N-벤질-2-(3,4-디클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트아미드로부터 제조하였다. HRMS: $C_{21}H_{25}Cl_2NO HCl$ 에 대한 계산치, 413.1080; 실측치(ESI-FT), 378.13864.

실시예 39: 1-{2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

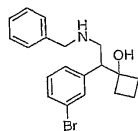


실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸(1-{(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세틸}피페리딘-4-일) 카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트산(참조 실시예 1-m) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 485. 3($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{35}F_3N_2O_4$ 에 대한 계산치, 484.2549; 실측치(ESI), 485.2612.

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸(1-{2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}피페리딘-4-일)카바메이트를 3급-부틸(1-{(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세틸}피페리딘-4-일) 카바메이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 471.4($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{37}F_3N_2O_3$ 에 대한 계산치, 470.2756; 실측치(ESI), 471.2852.

실시예 14와 동일한 방식으로, 1-{2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸(1-{2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}피페리딘-4-일) 카바메이트로부터 제조하였다. MS m/z 371([M+H]⁺); HRMS: C₂₀H₂₉F₃N₂O·2.00 HCl에 대한 계산치, 442.1766; 실측치(ESI), 371.2309.

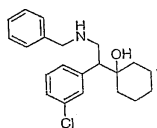
실시예 40: 1-[2-(벤질아미노)-1-(3-브로모페닐)에틸]사이클로부탄올 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, N-벤질-2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로부틸)아세트아미드를 (3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로부틸)아세트산(참조 실시예 1-j) 및 벤질아민으로부터 제조하였다. HRMS: C₁₉H₂₀BrNO₂에 대한 계산치, 373.0677; 실측치(ESI-FT), 374.07415.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(벤질아미노)-1-(3-브로모페닐)에틸]사이클로부탄올 하이드로클로라이드를 N-벤질-2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로부틸)아세트아미드로부터 제조하였다. HRMS: C₁₉H₂₂BrNO·HCl에 대한 계산치, 395.0652; 실측치(ESI-FT), 360.09546.

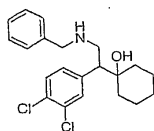
실시예 41: 1-[2-(벤질아미노)-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, N-벤질-2-(3-클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트아미드를 (3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-a) 및 벤질아민으로부터 제조하였다. HRMS: C₂₁H₂₄ClNO₂에 대한 계산치, 357.1496; 실측치(ESI-FT), 358.15607.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(벤질아미노)-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드를 N-벤질-2-(3-클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트아미드로부터 제조하였다. HRMS: C₂₁H₂₆ClNO·HCl에 대한 계산치, 379.1470; 실측치(ESI-FT), 344.17761.

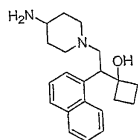
실시예 42: 1-[2-(사이클로헥실아미노)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, N-사이클로헥실-2-(3,4-디클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트아미드를 3,4-디클로로-알파-(1-하이드록시사이클로헥실)벤젠아세트산(참조 실시예 1-d) 및 사이클로헥실아민으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 384/386/388([M+H]⁺).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(사이클로헥실아미노)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드를 N-사이클로헥실-2-(3,4-디클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트아미드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z $[M+H]^+$ (370/372/374); HRMS: $C_{20}H_{29}Cl_2NO \cdot HCl$ 에 대한 계산치, 405.1393; 실측치(ESI), 370.1687; $C_{20}H_{29}Cl_2NO \cdot HCl$ 에 대한 계산치: C, 59.05; H, 7.43; N, 3.44. 실측치: C, 59.00; H, 7.49; N, 3.37.

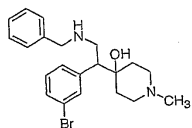
실시예 43: 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(1-나프틸)에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[(1-하이드록시사이클로부틸)(1-나프틸)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트를 (1-하이드록시사이클로부틸)(1-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-o) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 439.3($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(1-나프틸)에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[(1-하이드록시사이클로부틸)(1-나프틸)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 325.3($[M+H]^+$); HRMS: $C_{21}H_{28}N_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 396.1735; 실측치(ESI), 325.2272.

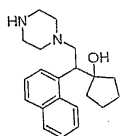
실시예 44: 4-[2-(벤질아미노)-1-(3-브로모페닐)에틸]-1-메틸피페리딘-4-올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, N-벤질-2-(3-브로모페닐)-2-(4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)아세트아미드를 (3-브로모페닐)(4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)아세트산(참조 실시예 1-r) 및 벤질아민으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{21}H_{25}BrN_2O_2$ 에 대한 계산치, 416.1099; 실측치(ESI-FT), 417.11652.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-[2-(벤질아미노)-1-(3-브로모페닐)에틸]-1-메틸피페리딘-4-올 디하이드로클로라이드를 N-벤질-2-(3-브로모페닐)-2-(4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)아세트아미드로부터 제조하였다. HRMS: $C_{21}H_{27}BrN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 474.0840; 실측치(ESI-FT), 403.13802.

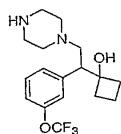
실시예 45: 1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로펜탄올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로펜틸)(1-나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (1-하이드록시사이클로펜틸)(1-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-s) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 439($[M+H]^+$); HRMS: $C_{26}H_{34}N_2O_4$ 에 대한 계산치, 438.2519; 실측치(ESI), 439.2563.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로펜탄올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로펜틸)(1-나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 325($[M+H]^+$); HRMS: $C_{21}H_{28}N_2O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 396.1735; 실측치(ESI), 325.2267.

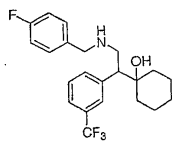
실시예 46 : 1-{2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로부탄올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로부틸)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (1-하이드록시사이클로부틸)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-k) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{22}H_{29}F_3N_2O_5$ 에 대한 계산치, 458.2029; 실측치(ESI), 459.2118.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로부틸)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{17}H_{23}F_3N_2O_2$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 416.1245; 실측치(ESI), 345.1801.

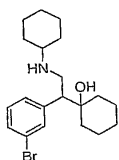
실시예 47: 1-{2-[(4-플루오로벤질)아미노]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, N-(4-플루오로벤질)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드를 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트산(참조 실시예 1-m) 및 4-플루오로벤질아민으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 410($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-[(4-플루오로벤질)아미노]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 하이드로클로라이드를 N-(4-플루오로벤질)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 396($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{25}F_4NO \cdot HCl$ 에 대한 계산치, 431.1639; 실측치(ESI), 396.1931.

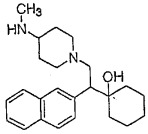
실시예 48: 1-[1-(3-브로모페닐)-2-(사이클로헥실아미노)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 2-(3-브로모페닐)-N-사이클로헥실-2-하이드록시사이클로헥실아세트아미드를 (3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-b) 및 사이클로헥실아민으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 394/396($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-브로모페닐)-2-(사이클로헥실아미노)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드를 2-(3-브로모페닐)-N-사이클로헥실-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트아미드로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 380/382($[M+H]^+$); HRMS: $C_{20}H_{30}BrNO$ HCl에 대한 계산치, 415.1278; 실측치(ESI), 380.1574.

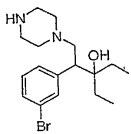
실시예 49: 1-[2-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세틸]피페리딘-4-일} 카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-c) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 467.3($[M+H]^+$); HRMS: $C_{28}H_{38}N_2O_4$ 에 대한 계산치, 466.2832; 실측치(ESI), 467.2902.

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세틸]피페리딘-4-일} 카바메이트로부터 제조하였다. MS m/z 367($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{34}N_2O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 438.2205; 실측치(ESI), 367.2763.

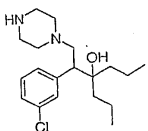
실시예 50: 2-(3-브로모페닐)-3-에틸-1-피페라진-1-일펜탄-3-올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-3-에틸-3-하이드록시펜타노일]피페라진-1-카복실레이트를 2-(3-브로모페닐)-3-에틸-3-하이드록시펜타산(참조 실시예 1-t) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 469/471($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{33}BrN_2O_4$ 에 대한 계산치, 468.1624; 실측치(ESI FT), 469.17071.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 2-(3-브로모페닐)-3-에틸-1-피페라진-1-일펜탄-3-올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-3-에틸-3-하이드록시펜타노일]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 355/357($[M+H]^+$); HRMS: $C_{17}H_{27}BrN_2O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 426.0840; 실측치(ESI_FT), 355.13878.

실시예 51: 4-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]헵탄-4-올 디하이드로클로라이드

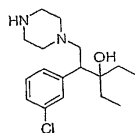


실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(3-클로로페닐)-3-하이드록시-3-프로필헥사노일]피페라진-1-카복실레이트를 2-(3-클로로페닐)-3-하이드록시-3-프로필헥산산(참조 실시예 1-u) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 453/455($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{37}ClN_2O_4$ 에 대한 계산치, 452.2442; 실측치 (ESI_FT), 453.25255.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]헵탄-4-올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3-클로로페닐)-3-하이드록시-3-프로필헥사노일]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다.

MS(ESI) m/z 339/341($[M+H]^+$); HRMS: $C_{19}H_{31}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 410.1658; 실측치(ESI-FT), 339.21916.

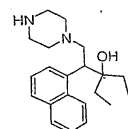
실시예 52: 2-(3-클로로페닐)-3-에틸-1-피페라진-1-일펜탄-3-올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(3-클로로페닐)-3-에틸-3-하이드록시펜타노일]피페라진-1-카복실레이트를 2-(3-클로로페닐)-3-에틸-3-하이드록시펜탄산(참조 실시예 1-v) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 425/427($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 2-(3-클로로페닐)-3-에틸-1-피페라진-1-일펜탄-3-올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3-클로로페닐)-3-에틸-3-하이드록시펜타노일]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 311/313($[M+H]^+$); HRMS: $C_{17}H_{27}ClN_2O \cdot HCl$ 에 대한 계산치, 346.1579; 실측치(ESI-FT), 311.18803.

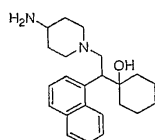
실시예 53: 3-에틸-2-(1-나프틸)-1-피페라진-1-일펜탄-3-올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(3-클로로페닐)-3-에틸-3-하이드록시펜타노일]피페라진-1-카복실레이트를 3-에틸-3-하이드록시-2-(1-나프틸) 펜탄산(참조 실시예 1-w) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 441. 2766($[M+H]^+$); HRMS: $C_{26}H_{36}N_2O_4$ 에 대한 계산치, 440.2675; 실측치(ESI), 441.2766.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 3-에틸-2-(1-나프틸)-1-피페라진-1-일펜탄-3-올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3-클로로페닐)-3-에틸-3-하이드록시펜타노일]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 327($[M+H]^+$); HRMS: $C_{21}H_{30}N_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 398.1892; 실측치(ESI), 327.2426.

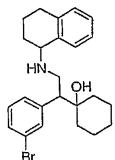
실시예 54: 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세틸]피페리딘-4-일} 카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-e) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 467($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)-아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 353($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{32}N_2O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 424.2048; 실측치(ESI), 353.2583.

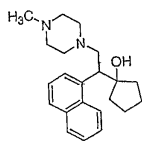
실시예 55: 1-[1-(3-브로모페닐)-2-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일아미노)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)-N-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일아세트아미드를 (3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-b) 및 1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아민으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 442/444($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-브로모페닐)-2-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일아미노)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드를 2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)-N-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일아세트아미드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 428/430($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{30}BrNO \cdot HCl$ 에 대한 계산치, 463.1278; 실측치(ESI), 428.1593.

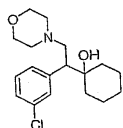
실시예 56: 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(1-나프틸)에틸]사이클로펜탄올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(1-나프틸)-2-옥소에틸]사이클로펜탄올을 (1-하이드록시사이클로펜틸)(1-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-s) 및 N-메틸피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 353($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(1-나프틸)에틸]사이클로펜탄올 디하이드로클로라이드를 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(1-나프틸)-2-옥소에틸]사이클로펜탄올로부터 제조하였다. MS m/z 339($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{30}N_2O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 410.1892; 실측치(ESI), 339.2419.

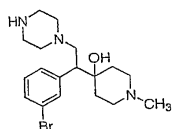
실시예 57: 1-[1-(3-클로로페닐)-2-모르폴린-4-일에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로페닐)-2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸]사이클로헥산을 (3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-b) 및 모르폴린으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{18}H_{24}ClNO_3$ 에 대한 계산치, 337.1445; 실측치(ESI-FT), 338.1521.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로페닐)-2-모르폴린-4-일에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸]사이클로헥산올로부터 제조하였다. HRMS: $C_{18}H_{26}ClNO_2$ HCl에 대한 계산치, 359.1419; 실측치(ESI-FT), 324.17137.

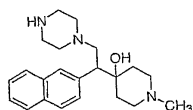
실시예 58: 4-[1-(3-브로모페닐)-2-피페라진-1-일에틸]-1-메틸피페리딘-4-올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(3-브로모페닐)(4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (3-브로모페닐)(4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)아세트산(참조 실시예 1-r) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{23}H_{34}BrN_3O_4$ 에 대한 계산치, 495.1733; 실측치(ESI-FT), 496.18082.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-[1-(3-브로모페닐)-2-피페라진-1-일에틸]-1-메틸피페리딘-4-올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(3-브로모페닐)(4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{18}H_{28}BrN_3O$ 3.00 HCl에 대한 계산치, 489.0716; 실측치(ESI-FT), 382.14952.

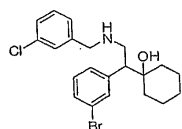
실시예 59: 1-메틸-4-[1-(2-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]피페리딘-4-올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급 부틸 4-[(4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)(2-나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)(2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-x) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{27}H_{37}N_3O_4$ 에 대한 계산치, 467.2784; 실측치(ESI-FT), 468.28561.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-메틸-4-[1-(2-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]피페리딘-4-올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)(2-나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{22}H_{31}N_3O$ 3.00 HCl에 대한 계산치, 461.1767; 실측치(ESI-FT), 354.25401.

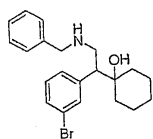
실시예 60: 1-{1-(3-브로모페닐)-2-[(3-클로로벤질)아미노]에틸}사이클로헥산을 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 2-(3-브로모페닐)-N-(3-클로로벤질)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트아미드를 (3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-b) 및 3-클로로벤질아민으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 436/438/440($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-(3-브로모페닐)-2-[(3-클로로벤질)아미노]에틸}사이클로헥산을 하이드로클로라이드를 2-(3-브로모페닐)-N-(3-클로로벤질)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트아미드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 422/424/426($[M+H]^+$); HRMS: $C_{21}H_{25}BrClNO \cdot HCl$ 에 대한 계산치, 457.0575; 실측치(ESI), 422.0873.

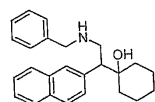
실시예 61: 1-[2-(벤질아미노)-1-(3-브로모페닐)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, N-벤질-2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트아미드를 (3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-b) 및 벤질아민으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{21}H_{24}BrNO_2$, 401.0990; 실측치(ESI-FT), 402.10557.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(벤질아미노)-1-(3-브로모페닐)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드를 N-벤질-2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트아미드로부터 제조하였다. HRMS: $C_{21}H_{26}BrNO \cdot HCl$ 에 대한 계산치, 423.0965; 실측치(ESI-FT), 388.12785.

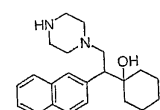
실시예 62: 1-[2-(벤질아미노)-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, N-벤질-2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(2-나프틸)아세트아미드를 (1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-q) 및 벤질아민으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{25}H_{27}NO_2$ 에 대한 계산치, 373.2042; 실측치(ESI-FT), 374.21082.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(벤질아미노)-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드를 N-벤질-2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(2-나프틸)아세트아미드로부터 제조하였다. HRMS: $C_{25}H_{29}NO \cdot HCl$ 에 대한 계산치, 395.2016; 실측치(ESI-FT), 360.23164.

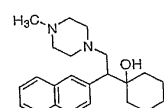
실시예 63: 1-[1-(2-나프틸)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4(1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-c) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 453($[M+H]^+$).

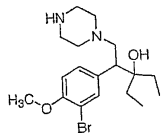
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(2-나프틸)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4(1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 339($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{30}N_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 410.1892; 실측치(ESI-FT), 339.2426.

실시예 64: 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 으로부터 제조하였다. 1-[1-(2-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 63). MS(ESI) m/z 353([M+H]⁺); HRMS: C₂₃H₃₂N₂O 2.00 HCl에 대한 계산치, 424.2048; 실측치(ESI_{FT}), 353.25994.

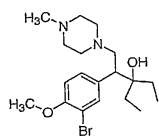
실시예 65: 2-(3-브로모-4-메톡시페닐)-3-에틸-1-피페라진-1-일펜탄-3-올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(3-브로모-4-메톡시페닐)-3-에틸-3-하이드록시펜타노일]피페라진-1-카복실레이트를 2-(3-브로모-4-메톡시페닐)-3-에틸-3-하이드록시펜탄산(참조 실시예 1-y) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 499/501([M+H]⁺); HRMS: C₂₃H₃₅BrN₂O₅에 대한 계산치, 498.1729; 실측치(ESI), 499.1793.

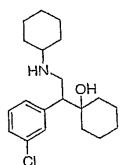
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 2-(3-브로모-4-메톡시페닐)-3-에틸-1-(4-메틸피페라진-1-일) 펜탄-3-올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3-브로모-4-메톡시페닐)-3-에틸-3-하이드록시펜타노일]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS m/z 385/387([M+H]⁺); HRMS: C₈H₂₉BrN₂O₂ 2.00 HCl에 대한 계산치, 456.0946; 실측치(ESI), 385.1494.

실시예 66: 2-(3-브로모-4-메톡시페닐)-3-에틸-1-(4-메틸피페라진-1-일) 펜탄-3-올 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 2-(3-브로모-4-메톡시페닐)-3-에틸-1-(4-메틸피페라진-1-일) 펜탄-3-올 디하이드로클로라이드를 2-(3-브로모-4-메톡시페닐)-3-에틸-1-(4-메틸피페라진-1-일) 펜탄-3-올(참조: 실시예 65)으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 399/401([M+H]⁺); HRMS: C₁₉H₃₁BrN₂O₂, 2.00 HCl에 대한 계산치, 470.1102; 실측치(ESI), 399.1632.

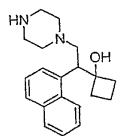
실시예 67: 1-[1-(3-클로로페닐)-2-(사이클로헥실아미노)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 23-클로로페닐)-N-사이클로헥실-2-1-하이드록시사이클로헥실)아세트아미드를 (3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-a) 및 사이클로헥실아민으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 350/352([M+H]⁺).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로phenyl)-2-(사이클로헥실아미노)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드를 2-(3-클로로페닐)-N-사이클로헥실-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트아미드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 336/338([M+H]⁺); HRMS: C₂₀H₃₀ClNO HCl에 대한 계산치, 371.1783; 실측치(ESI), 336.206.

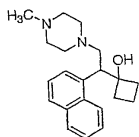
실시예 68: 1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로부틸)(1-나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (1-하이드록시사이클로부틸)(1-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-o) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 425($[M+H]^+$).

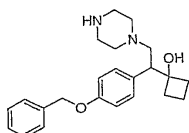
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로부틸)(1-나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 311($[M+H]^+$); HRMS: $C_{20}H_{26}N_2O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 382.1579; 실측치(ESI), 311.2127.

실시예 69: 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(1-나프틸)에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(1-나프틸)에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로부탄올(참조 실시예 68)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 325.3($[M+H]^+$); HRMS: $C_{21}H_{28}N_2O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 396.1735; 실측치(ESI), 325.2278.

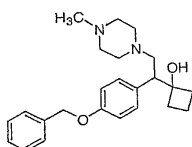
실시예 70: 1-{1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로부탄올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[4-(벤질옥시)페닐](1-하이드록시사이클로부틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (4-벤질옥시페닐)(1-하이드록시사이클로부틸)아세트산(참조 실시예 1-z) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 481($[M+H]^+$); HRMS: $C_{28}H_{36}N_2O_5$ 에 대한 계산치, 480.2624; 실측치(ESI), 481.2716.

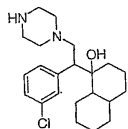
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[4-(벤질옥시)페닐](1-하이드록시사이클로부틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{23}H_{30}N_2O_2 \cdot 2.00$ HCl에 대한 계산치, 438.1841; 실측치(ESI), 367.2389.

실시예 71: 1-[1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 1-{1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로부탄올(참조: 실시예 70)로부터 제조하였다. HRMS: $C_{24}H_{32}N_2O_2 \cdot 2.00 \text{ HCl}$ 에 대한 계산치, 452.1997; 실측치(ESI), 381.2526.

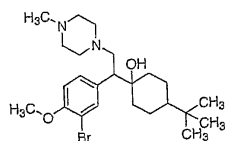
실시예 72: 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]데카하이드로나프탈렌-1-올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[1-(3-클로로페닐페닐)(1-하이드록시데카하이드로나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (3-클로로페닐)(1-하이드록시데카하이드로나프틸)아세트산(참조 실시예 1-aa) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 491/493($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]데카하이드로나프탈렌-1-올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[1-(3-클로로페닐페닐)(1-하이드록시데카하이드로나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 377. 3($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{33}ClN_2O \cdot 2.00 \text{ HCl}$ 에 대한 계산치, 448.1815; 실측치(ESI), 377.2351.

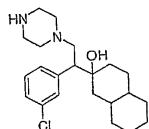
실시예 73: 1-[1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-4-3급-부틸사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-4-3급-부틸사이클로헥산을을 (3-브로모-4-메톡시페닐)(4-3급-부틸-1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-bb) 및 N-메틸피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 481/483($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-4-3급-부틸사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 1-[1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-4-3급-부틸사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 467/469($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{39}BrN_2O_2 \cdot 2.00 \text{ HCl}$ 에 대한 계산치, 538.1728; 실측치(ESI), 467.2258.

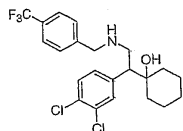
실시예 74: 2-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]데카하이드로나프탈렌-2-올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[1-(3-클로로페닐페닐)(2-하이드록시데카하이드로나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (3-클로로페닐)(2-하이드록시데카하이드로나프틸)아세트산(참조 실시예 1-cc) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 491/493($[M+H]^+$).

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 2-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]테트라하이드로나프탈렌-2-올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[1-(3-클로로페닐페닐)(2-하이드록시테트라하이드로나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 377($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{33}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 448.1815; 실측치(ESI), 377.2346.

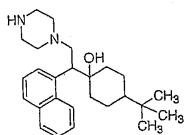
실시에 75: 1-(1-(3,4-디클로로페닐)-2-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}에틸)사이클로헥산을 하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 2-(3,4-디클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)-N-[4-(트리플루오로메틸)벤질]아세트아미드를 3,4-디클로로-알파-(1-하이드록시사이클로헥실)벤젠아세트산(참조 실시예 1-d) 및 4-트리플루오로메틸벤질아민으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 460/462/464($[M+H]^+$).

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(1-(3,4-디클로로페닐)-2-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}에틸)사이클로헥산을 하이드로클로라이드를 2-(3,4-디클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)-N[4-(트리플루오로메틸)벤질]아세트아미드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 446/448/450($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{24}Cl_2F_3NO HCl$ 에 대한 계산치, 481.0954; 실측치(ESI), 446.1232; $C_{22}H_{24}Cl_2F_3NO HCl$ 에 대한 계산치: C, 54.73; H, 5.22; N, 2.90. 실측치: C, 54.69; H, 4.99; N, 2.78.

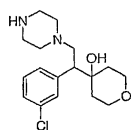
실시에 76: 4-3급-부틸-1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 부틸 4-[(4-3급-부틸-1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (4-3급-부틸-1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-dd) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 509($[M+H]^+$); HRMS: $C_{31}H_{44}N_2O_4$ 에 대한 계산치, 508.3301; 실측치(ESI), 509.3354.

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-3급-부틸-1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(4-3급-부틸-1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 395($[M+H]^+$); HRMS: $C_{26}H_{38}N_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 466.2518; 실측치(ESI), 395.3055.

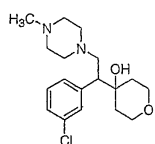
실시에 77: 4-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일]에틸]테트라하이드로-2H-피란-4-올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(3-클로로페닐)(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (3-클로로페닐)(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트산(참조 실시예 1-ee) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 439/441($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{31}ClN_2O_5$ 에 대한 계산치, 438.1921; 실측치(ESI-FT), 439.19884.

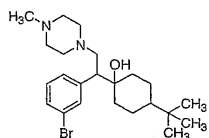
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]테트라하이드로-2H-피란-4-올 디하이드로클로라이드를 3급 부틸 4-[(3-클로로페닐)(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 325/327($[M+H]^+$); HRMS: $C_{17}H_{25}ClN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 396.1138; 실측치(ESI-FT), 325.16764.

실시예 78: 4-[1-(3-클로로페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]테트라하이드로-2H-피란-4-올 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 4-[1-(3-클로로페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]테트라하이드로-2H-피란-4-올 디하이드로클로라이드를 4-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]테트라하이드로-2H-피란-4-올(참조: 실시예 77)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 339($[M+H]^+$); HRMS: $C_{18}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 410.1295; 실측치(ESI), 339.1844.

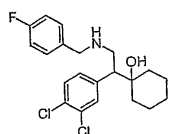
실시예 79: 1-[1-(3-브로모페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-4-3급-부틸사이클로hex산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[1-(3-브로모페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-4-3급-부틸사이클로hex산을 (3-브로모페닐)(4-3급-부틸-1-하이드록시사이클로hex실)아세트산(참조 실시예 1-ff) 및 N-메틸피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 451/453($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-브로모페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-4-3급-부틸사이클로hex산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-브로모페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-4-3급-부틸사이클로hex산으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 437/439($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{37}BrN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 508.1623; 실측치(ESI), 437.2154.

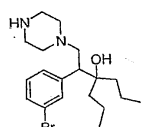
실시예 80: 1-{1-(3,4-디클로로페닐)-2-[(4-플루오로벤질)아미노]에틸}사이클로hex산을 하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 2-(3,4-디클로로페닐)-N-(4-플루오로벤질)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트아미드를 3,4-디클로로-알파-(1-하이드록시사이클로헥실)벤젠아세트산(참조 실시예 1-d) 및 4-플루오로벤질아민으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 410/412/412([M+H]⁺).

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-(3,4-디클로로페닐)-2-[(4-플루오로벤질)아미노]에틸}사이클로헥산을 하이드로클로라이드를 2-(3,4-디클로로페닐)-N-(4-플루오로벤질)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트아미드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 396/398/400([M+H]⁺); HRMS: C₂₁H₂₄Cl₂FNO·HCl에 대한 계산치, 431.0986; 실측치(ESI), 396.1277.

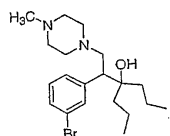
실시에 81: 4-[1-(3-브로모페닐)-2-피페라진-1-일에틸]헵탄-4-올 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-3-하이드록시-3-프로필헥사노일]피페라진-1-카복실레이트를 2-(3-브로모페닐)-3-하이드록시-3-프로필헥산산(참조 실시예 1-gg) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 497. 2([M+H]⁺).

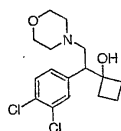
실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 4J[1-(3-브로모페닐)-2-피페라진-1-일에틸]헵탄-4-올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-3-하이드록시-3-프로필헥사노일]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 383. 2([M+H]⁺); HRMS: C₁₉H₃₁BrN₂O 2.00 HCl에 대한 계산치, 454.1153; 실측치(ESI), 383.1705.

실시에 82: 4-[1-(3-브로모페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]헵탄-4-올 디하이드로클로라이드



실시에 24와 동일한 방식으로, 4-[1-(3-브로모페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]헵탄-4-올 디하이드로클로라이드를 4-[1-(3-브로모페닐)-2-피페라진-1-일에틸]헵탄-4-올(참조: 실시예 81)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 397. 2([M+H]⁺); HRMS: C₂₀H₃₃BrN₂O 2.00 HCl에 대한 계산치, 468.1310; 실측치(ESI), 397.1865.

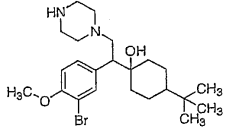
실시에 83: 1-[1-(3,4-디클로로페닐)-2-모르폴린-4-일에틸]사이클로부탄올 하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[1-(3,4-디클로로페닐)-2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸]사이클로부탄올을 (3,4-디클로로페닐)(1-하이드록시사이클로부틸)아세트산(참조 실시예 1-p) 및 모르폴린으로부터 제조하였다. HRMS: C₁₆H₁₉Cl₂NO₃에 대한 계산치, 343.0742; 실측치(ESI-FT), 344.08102.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3,4-디클로로페닐)-2-모르폴린-4-일-에틸]사이클로부탄올 하이드로클로라이드를 1-[1-(3,4-디클로로페닐)-2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸]사이클로부탄올로부터 제조하였다. HRMS: $C_{16}H_{21}Cl_2NO_2 \cdot HCl$ 에 대한 계산치, 365.0716; 실측치(ESI-FT), 330.10064.

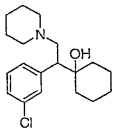
실시예 84: 1-[1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-2-피페라진-1-일-에틸]-4-3급-부틸사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(3-브로모-4-메톡시페닐)(4-3급-부틸-1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (3-브로모-4-메톡시페닐)(4-3급-부틸-1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-bb) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 567/569($[M+H]^+$); HRMS: $C_{28}H_{43}BrN_2O_5$ 에 대한 계산치, 566.2355; 실측치(ESI), 567.2435.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-2-피페라진-1-일-에틸]-4-3급-부틸사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(3-브로모-4-메톡시페닐)(4-3급-부틸-1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 453/455($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{37}BrN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 524.1572; 실측치(ESI), 453.2119.

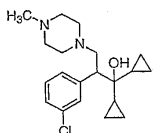
실시예 85: 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페리딘-1-일-에틸]사이클로헥산올 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로페닐)-2-옥소-2-피페리딘-1-일-에틸]사이클로헥산올을 (3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-a) 및 피페리딘으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{19}H_{20}ClNO_2$ 에 대한 계산치, 335.1652; 실측치(ESI-FT), 336.17194.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페리딘-1-일-에틸]사이클로헥산올 하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-옥소-2-피페리딘-1-일-에틸]사이클로헥산올로부터 제조하였다. HRMS: $C_{19}H_{28}ClNO \cdot HCl$ 에 대한 계산치, 357.1626; 실측치(ESI-FT), 322.19304.

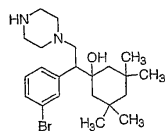
실시예 86: 2-(3-클로로페닐)-1,1-디사이클로프로필-3-(4-메틸피페라진-1-일) 프로판-1-올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-r2-(3-클로로페닐)(3,3-디사이클로프로필-3-하이드록시프로필)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 2-(3-클로로페닐)-3, 3-디사이클로프로필-3-하이드록시프로판산(참조 실시예 1-hh) 및 N-메틸피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 363($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 2-(3-클로로페닐)-1,1-디사이클로프로필-3-(4-메틸피페라진-1-일) 프로판-1-올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3-클로로페닐)(3, 3-디사이클로프로필-3-하이드록시프로필)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 349.2037($[M+H]^+$); HRMS: $C_{20}H_{29}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 420.1502; 실측치(ESI), 349.2037.

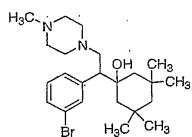
실시예 87: 1-[1-(3-브로모페닐)-2-피페라진-1-일에틸]-3,3,5,5-테트라메틸사이클로hex산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(3-브로모페닐)(1-하이드록시-3,3,5,5-테트라메틸사이클로hexyl)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (3-브로모페닐)(1-하이드록시-3,3,5,5-테트라메틸사이클로hexyl)아세트산(참조 실시예 1-ii) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다.

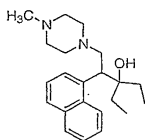
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-브로모페닐)-2-피페라진-1-일에틸]-3,3,5,5-테트라메틸사이클로hex산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(3-브로모페닐)(1-하이드록시-3,3,5,5-테트라메틸사이클로hexyl)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 423.2($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{35}BrN_2O$ 에 대한 계산치, 422.1933; 실측치(ESI), 423.2015.

실시예 88: 1-[1-(3-브로모페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-3,3,5,5-테트라메틸사이클로hex산을 디하이드로클로라이드



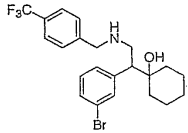
실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-브로모페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-3,3,5,5-테트라메틸사이클로hex산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-브로모페닐)-2-피페라진-1-일에틸]-3,3,5,5-테트라메틸사이클로hex산을 (참조: 실시예 87)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 437.3($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{37}BrN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 508.1623; 실측치(ESI), 437.2162.

실시예 89: 3-에틸-1-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(1-나프틸)펜탄-3-올 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 3-에틸-1-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(1-나프틸)펜탄-3-올 디하이드로클로라이드를 3-에틸-2-(1-나프틸)-1-피페라진-1-일펜탄-3-올(참조: 실시예 53)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 341($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{32}N_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 412.2048; 실측치(ESI), 341.2583.

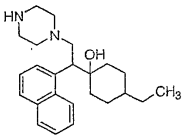
실시예 90: 1-(1-(3-브로모페닐)-2-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}에틸)사이클로hex산을 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)-N-[4-(트리플루오로메틸)벤질]아세트아미드를 (3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-b) 및 4-트리플루오로메틸벤질아민으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 470/472($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(1-(3-브로모페닐)-2-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}에틸)사이클로헥산을 하이드로클로라이드를 2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)-N[4-(트리플루오로메틸)벤질]아세트아미드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 456/458($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{25}BrF_3NO \cdot HCl$ 에 대한 계산치, 491.0838; 실측치(ESI), 456.1147.

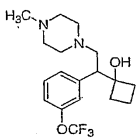
실시예 91: 4-에틸-1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급 부틸 4-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (4-에틸-1-하이드록시사이클로헥실)-(1-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-jj) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 481($[M+H]^+$);

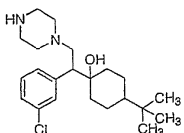
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-에틸-1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급 부틸 4-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 367($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{34}N_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 438.2205; 실측치(ESI), 367.2749.

실시예 92: 1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로부탄올 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 1-{2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로부탄올(참조: 실시예 46)로부터 제조하였다. HRMS: $C_{18}H_{25}F_3N_2O_2 \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 430.1402; 실측치(ESI), 359.1965.

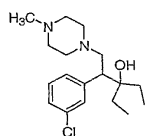
실시예 93: 4-3급-부틸-1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(4-3급-부틸-1-하이드록시사이클로헥실)(3-클로로페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (3-클로로페닐)(4-3급-부틸-1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-kk) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 493. 4([M+H]⁺).

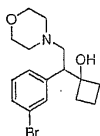
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-3급-부틸-1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(4-3급-부틸-1-하이드록시사이클로헥실)(3-클로로페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 379([M+H]⁺); HRMS: C₂₂H₃₅ClN₂O에 대한 계산치, 378.2438; 실측치(ESI), 379.2513.

실시예 94: 2-(3-클로로페닐)-3-에틸-1-(4-메틸피페라진-1-일) 펜탄-3-올 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 2-(3-클로로페닐)-3-에틸-1-(4-메틸피페라진-1-일) 펜탄-3-올 디하이드로클로라이드를 2-(3-클로로페닐)-3-에틸-1-피페라진-1-일 펜탄-3-올(참조: 실시예 52)로부터 제조하였다. (ESI) m/z 325/327([M+H]⁺); HRMS: C₁₈H₂₉ClN₂O 2.00 HCl에 대한 계산치, 396.1502; 실측치(ESI), 325.2032.

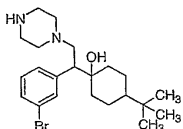
실시예 95: 1-[1-(3-브로모페닐)-2-모르폴린-4-일에틸]사이클로부탄올 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[1-(3-브로모페닐)-2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸]사이클로부탄올을 (3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로부틸)아세트산(참조 실시예 1-j) 및 모르폴린으로부터 제조하였다. HRMS: C₁₆H₂₀BrNO₃에 대한 계산치, 353.0627; 실측치(ESI-FT), 354.06919.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-브로모페닐)-2-모르폴린-4-일에틸]사이클로부탄올 하이드로클로라이드를 3급 부틸 4-[(4-3급 부틸-1-하이드록시사이클로헥실)(3-클로로페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: C₁₆H₂₂BrNO₂·HCl에 대한 계산치, 375.0601; 실측치(ESI-FT), 340.08898.

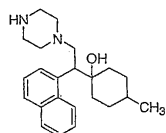
실시예 96: 1-[1-(3-브로모페닐)-2-피페라진-1-일에틸]-4-3급-부틸사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(3-브로모페닐)(4-3급-부틸-1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (3-브로모페닐)(4-3급-부틸-1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-ff) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 537/539([M+H]⁺); HRMS: C₂₇H₄₁BrN₂O₄에 대한 계산치, 536.2250; 실측치(ESI), 537.2324.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-브로모페닐)-2-피페라진-1-일에틸]-4-3급-부틸사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(3-브로모페닐)(4-3급-부틸-1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 423/425($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{35}BrN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 494.1466; 실측치(ESI), 423.1994.

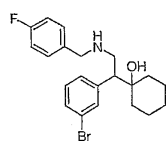
실시예 97: 4-메틸-1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[1-(1-나프틸)-(4-메틸-1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (4-메틸-1-하이드록시사이클로헥실)-(1-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-ii) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 467($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-메틸-1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급 부틸 4-[1-(1-나프틸)-(4-메틸-1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 353($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{32}N_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 424.2048; 실측치(ESI), 353.2599.

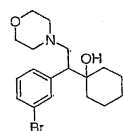
실시예 98: 1-{1-(3-브로모페닐)-2-[(4-플루오로벤질)아미노]에틸}사이클로헥산을 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 2-(3-브로모페닐)-N-(4-플루오로벤질)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트아미드를 (3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-b) 및 4-플루오로벤질아민으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 420/422($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-(3-브로모페닐)-2-[(4-플루오로벤질)아미노]에틸}사이클로헥산을 하이드로클로라이드를 2-(3-브로모페닐)-N-(4-플루오로벤질)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트아미드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 406($[M+H]^+$); MS(ESI) m/z 408($[M-H]^-$); HRMS: $C_{22}H_{25}BrFNO \cdot HCl$, 441.0870; 실측치(ESI), 406.1173.

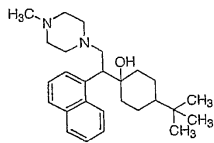
실시예 99: 1-[1-(3-브로모페닐)-2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[1-(3-브로모페닐)-2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸]사이클로헥산을 (3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-b) 및 모르폴린으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{18}H_{24}BrNO_3$ 에 대한 계산치, 381.0940; 실측치(ESI-FT), 382.10032.

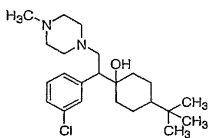
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-브로모페닐)-2-모르폴린-4-일에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드를 1-[1-(3-브로모페닐)-2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸]사이클로헥산올로부터 제조하였다. HRMS: $C_{18}H_{26}BrNO_2$ HCl에 대한 계산치, 403.0914; 실측치(ESI-FT), 368.12137.

실시예 100: 4-3급-부틸-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



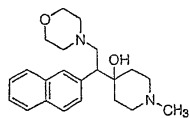
실시예 24와 동일한 방식으로, 4-3급-부틸-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 4-3급-부틸-1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올(참조: 실시예 76)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 409($[M+H]^+$); HRMS: $C_{27}H_{40}N_2O \cdot 2.00$ HCl에 대한 계산치, 480.2674; 실측치(ESI), 409.3207.

실시예 101: 4-3급-부틸-1-[1-(3-클로로페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 4-3급-부틸-1-[1-(3-클로로페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 4-3급-부틸-1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올(참조: 실시예 93)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 393($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{37}ClN_2O \cdot 2.00$ HCl에 대한 계산치, 464.2128; 실측치(ESI), 393.2673.

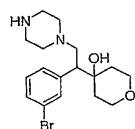
실시예 102: 1-메틸-4-[2-모르폴린-4-일-1-(2-나프틸)에틸]피페리딘-4-올 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-메틸-4-[2-모르폴린-4-일-1-(2-나프틸)-2-옥소에틸]피페리딘-4-올을 (4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)(2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-x) 및 모르폴린으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{22}H_{28}N_2O_3$ 에 대한 계산치, 368.2100; 실측치(ESI-FT), 369.21652.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-메틸-4-[2-모르폴린-4-일-1-(2-나프틸)에틸]피페리딘-4-올 하이드로클로라이드를 1-메틸-4-[2-모르폴린-4-일-1-(2-나프틸)-2-옥소에틸]피페리딘-4-올로부터 제조하였다. HRMS: $C_{22}H_{30}N_2O_2 \cdot 2.00$ HCl에 대한 계산치, 426.1841; 실측치(ESI-FT), 355.23761.

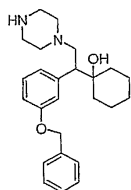
실시예 103: 4-[1-(3-브로모페닐)-2-피페라진-1-일에틸]테트라하이드로-2H-피란-4-올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(3-브로모페닐)(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (3-브로모페닐)(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트산(참조 실시예 1-mm) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 483/485($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{31}BrN_2O_5$ 에 대한 계산치, 482.1416; 실측치(ESI), 483.1508.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-[1-(3-브로모페닐)-2-피페라진-1-일에틸]테트라하이드로-2H-피란-4-올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(3-브로모페닐)(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 369/371($[M+H]^+$); HRMS: $C_{17}H_{25}BrN_2O_2$. 2.00 HCl에 대한 계산치, 440.0633; 실측치(ESI), 369. 1166.

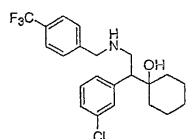
실시예 104: 1-{1-[3-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[[3-(벤질옥시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (3-벤질옥시페닐)(4-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-nn) 및 3급-부틸 1-피페라진 카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 509($[M+H]^+$); HRMS: $C_{30}H_{40}N_2O_5$ 에 대한 계산치, 508.2937; 실측치 (ESI), 509.2997.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-[3-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[[3-(벤질옥시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{25}H_{34}N_2O_2$. 2.00 HCl에 대한 계산치, 466.2154; 실측치(ESI), 395.2676.

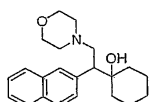
실시예 105: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}에틸)사이클로헥산을 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 2-(3-클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)-N-4(트리플루오로메틸)벤질]아세트아미드를 (3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-a) 및 4-트리플루오로메틸벤질 아민으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 426/428($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(1-(3-클로로페닐)-2-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}에틸)사이클로헥산을 하이드로클로라이드를 2-(3-클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)-N[4-(트리플루오로메틸)벤질]아세트아미드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z $[M+H]^+$ (412/414).

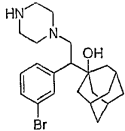
실시예 106: 1-[2-모르폴린-4-일-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[2-모르폴린-4-일-1-(2-나프틸)-2-옥소에틸]사이클로헥산올을 (1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-q) 및 모르폴린으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{22}H_{27}NO_3$ 에 대한 계산치, 353.1991; 실측치(ESI-FT), 354.20523.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-모르폴린-4-일-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산올 하이드로클로라이드를 1-[2-모르폴린-4-일-1-(2-나프틸)-2-옥소에틸]사이클로헥산올로부터 제조하였다. HRMS: $C_{22}H_{29}NO_2 \cdot HCl$ 에 대한 계산치, 375.1965; 실측치(ESI-FT), 340.2256.

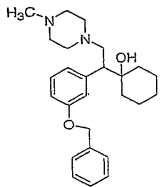
실시예 107: 2-[1-(3-브로모페닐)-2-피페라진-1-일에틸]아다만탄-2-올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(3-브로모페닐)(2-하이드록시-2-아다만틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (3-브로모페닐)(2-하이드록시-2-아다만틸)아세트산(참조 실시예 1-oo) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 533/535($[M+H]^+$).

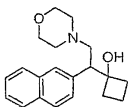
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 2-[1-(3-브로모페닐)-2-피페라진-1-일에틸]아다만탄-2-올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(3-브로모페닐)(2-하이드록시-2-아다만틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 419/421($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{31}BrN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 490. 1153; 실측치(ESI), 419.1682.

실시예 108: 1-[1-[3-(벤질옥시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-[3-(벤질옥시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-{1-[3-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올(참조 실시예 104)로부터 제조하였다. HRMS: $C_{26}H_{36}N_2O_2 \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 480.2310; 실측치(ESI), 409. 2838.

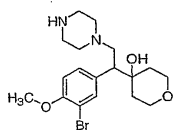
실시예 109: 1-[2-모르폴린-4-일-1-(2-나프틸)에틸]사이클로부탄올 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[2-모르폴린-4-일-1-(2-나프틸)-2-옥소에틸]사이클로부탄올을 (1-하이드록시사이클로부틸)(2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-c) 및 모르폴린으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{20}H_{23}NO_3$ 에 대한 계산치, 325.1678; 실측치(ESI-FT), 326.17435.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-모르폴린-4-일-1-(2-나프틸)에틸]사이클로부탄올 하이드로클로라이드를 1-[2-모르폴린-4-일-1-(2-나프틸)-2-옥소에틸]사이클로부탄올로부터 제조하였다. HRMS: $C_{20}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ 에 대한 계산치, 347.1652; 실측치(ESI-FT), 312. 19602.

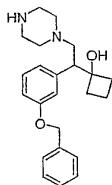
실시예 110 : 4-[1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-2-피페라진-1-일에틸]테트라하이드로-2H-피란-4-올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(3-브로모-4-메톡시페닐)(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (3-브로모-4-메톡시페닐)(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트산(참조 실시예 1-pp) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 513/515($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{33}BrN_2O_6$ 에 대한 계산치, 512.1522; 실측치(ESI), 513.16.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-[1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-2-피페라진-1-일에틸]테트라하이드로-2H-피란-4-올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(3-브로모-4-메톡시페닐)(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 399/401($[M+H]^+$); HRMS: $C_{18}H_{27}BrN_2O_3 \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 470.0739; 실측치(ESI), 399.1266.

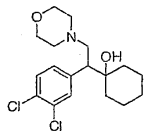
실시예 111: 1-{1-[3-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로부탄올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[[3-(벤질옥시)페닐-하이드록시사이클로부틸]아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (3-벤질옥시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-qq) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 481($[M+H]^+$); HRMS: $C_{28}H_{36}N_2O_5$ 에 대한 계산치, 480.2624; 실측치(ESI), 481. 272.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-[3-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[[3-(벤질옥시)페닐](1-하이드록시사이클로부틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{23}H_{30}N_2O_2 \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 438. 1841; 실측치(ESI), 367.2357.

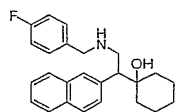
실시예 112: 1-[1-(3,4-디클로로페닐)-2-모르폴린-4-일에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[1-(3,4-디클로로페닐)-2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸]사이클로헥산을 3,4-디클로로-알파-(1-하이드록시사이클로헥실)벤젠아세트산(참조 실시예 1-d) 및 모르폴린으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{18}H_{23}Cl_2NO_3$ 에 대한 계산치, 371.1055; 실측치(ESI-FT), 372.11122.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3,4-디클로로페닐)-2-모르폴린-4-일에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드를 1-[1-(3,4-디클로로페닐)-2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸]사이클로헥산올로부터 제조하였다. HRMS: $C_{18}H_{25}Cl_2NO_2 HCl$ 에 대한 계산치, 393.1029; 실측치(ESI-FT), 358. 13358.

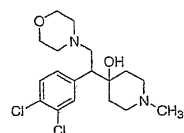
실시예 113: 1-[2-[(4-플루오로벤질)아미노]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, N-(4-플루오로벤질)-2-(1-하이드록시cyclo헥실)-2-(2-나프틸)아세트아미드를 (1-하이드록시사이클로부틸)(2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-c) 및 4-플루오로벤질아민으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 372($[M+H-H_2O]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-[(4-플루오로벤질)아미노]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드를 N-(4-플루오로벤질)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(2-나프틸)아세트아미드로부터 제조하였다. MS m/z 378($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{28}FNO$ HCl에 대한 계산치, 413.1922; 실측치(ESI), 378.2234.

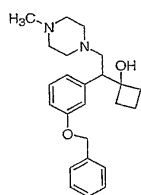
실시예 114: 4-[1-(3,4-디클로로페닐)-2-모르폴린-4-일에틸]-1-메틸피페리딘-4-올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 4-[1-(3,4-디클로로페닐)-2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸]-1-메틸피페리딘-4-올을 (3,4-디클로로페닐)(4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)아세트산(참조 실시예 1-i) 및 모르폴린으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_3$ 에 대한 계산치, 386.1164; 실측치(ESI-FT), 387.12304.

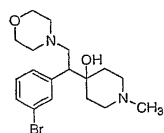
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-[1-(3,4-디클로로페닐)-2-모르폴린-4-일에틸]-1-메틸피페리딘-4-올 디하이드로클로라이드를 4-[1-(3,4-디클로로페닐)-2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸]-1-메틸피페리딘-4-올로부터 제조하였다. HRMS: $C_{18}H_{26}Cl_2N_2O_2$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 444.0905; 실측치(ESI-FT), 373.14421.

실시예 115: 1-[1-[3-(벤질옥시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-[3-(벤질옥시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 1-{1-[3-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로부탄올(참조: 실시예 111)로부터 제조하였다. HRMS: $C_{24}H_{32}N_2O_2$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 452.1997; 실측치(ESI), 381.2524.

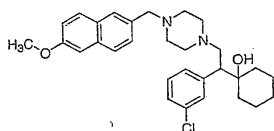
실시예 116: 4-[1-(3-브로모페닐)-2-모르폴린-4-일에틸]-1-메틸피페리딘-4-올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 4-[1-(3-브로모페닐)-2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸]-1-메틸피페리딘-4-올을 (3-브로모페닐)(4-하이드록시-1-메틸피페리딘-4-일)아세트산(참조 실시예 1-r) 및 모르폴린으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{18}H_{25}BrN_2O_3$ 에 대한 계산치, 396.1049; 실측치(ESI-FT), 397.11148.

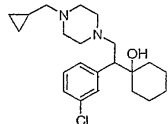
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-[1-(3-브로모페닐)-2-모르폴린-4-일에틸]-1-메틸피페리딘-4-올 디하이드로클로라이드를 4-[1-(3-브로모페닐)-2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸]-1-메틸피페리딘-4-올로부터 제조하였다. HRMS: $C_{18}H_{27}BrN_2O_2 \cdot HCl$ 에 대한 계산치, 418.1023; 실측치(ESI-FT), 383.13261.

실시예 117: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-{4-[(6-메톡시-2-나프틸)메틸]피페라진-1-일}에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



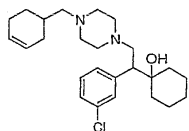
디클로로에탄(4ml) 중의 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 1)(200mg, 0.62mmol) 및 6-메톡시-2-나프탈데히드(173mg, 0.93mmol) 용액을 나트륨 트리사세트옥시보로하이드라이드(195mg, 0.92mmol)로 처리하였다. 반응물을 진탕기에 위치시키고 16시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 2N 염산 수용액(2 x 2ml)으로 세척하고 유기 층을 25°C에서 16시간 동안 저장하였다. 수득된 침전물을 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하에 건조시켜 1-(1-(3-클로로페닐)-2-{4-[(6-메톡시-2-나프틸)메틸]피페라진-1-일}에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드 194mg(64%)을 백색 고체로서 수득한다. MS(ESI) m/z 493/495($[M+H]^+$); HRMS: $C_{30}H_{37}ClN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 564.2077; 실측치(ESI-FT), 493.2632.

실시예 118: 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(사이클로프로필메틸)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



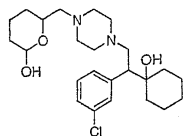
실시예 117과 동일한 방식으로, 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(사이클로프로필메틸)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 1) 및 사이클로프로판카복스알데히드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z $[M+H]^+$ (377/379); HRMS: $C_{22}H_{33}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 448.1815; 실측치(ESI), 377.2347.

실시예 119: 1-[1-(3-클로로페닐)-2-[4-(사이클로헥스-3-엔-1-일메틸)피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



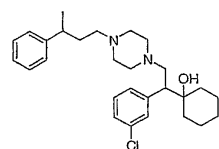
실시예 117과 동일한 방식으로, 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(사이클로헥스-3-엔-1-일메틸)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 1) 및 3-사이클로헥센-1-카복스알데히드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z $[M+H]^+$ (417/419); HRMS: $C_{25}H_{37}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 488.2128; 실측치(ESI), 417.2655.

실시예 120: 6-((4-[2-(3-클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-일)메틸) 테트라하이드로-2H-피란-2-올 디하이드로클로라이드



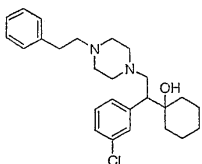
실시예 117과 동일한 방식으로, 6-((4-[2-(3-클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-일)메틸) 테트라하이드로-2H-피란-2-올 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올(참조: 실시예 1) 및 3,4-디하이드로-2H-피란-2-카복스알데히드로부터 제조하였다. HRMS: $C_{24}H_{37}ClN_2O_3 \cdot 2.00$ HCl에 대한 계산치, 508.2026; 실측치(ESI), 419.2455.

실시예 121: 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(3-페닐부틸)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



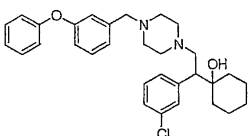
실시예 117과 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로페닐)-2-[4-(3-페닐부틸)피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올(참조: 실시예 1) 및 3-페닐부티르알데히드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 455/457($[M+H]^+$); HRMS: $C_{28}H_{39}ClN_2O \cdot 2.00$ HCl에 대한 계산치, 526.2284; 실측치(ESI-FT), 455.28235.

실시예 122: 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(2-페닐에틸)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



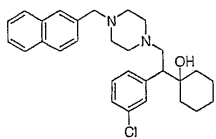
실시예 117과 동일한 방식으로, 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(2-페닐에틸)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올(참조: 실시예 1) 및 페닐아세트알데히드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 427/429($[M+H]^+$); HRMS: $C_{26}H_{35}ClN_2O \cdot 2.00$ HCl에 대한 계산치, 498.1971; 실측치(ESI), 427.2505.

실시예 123: 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(3-페녹시벤질)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



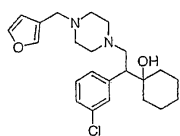
실시예 117과 동일한 방식으로, 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(3-페녹시벤질)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올(참조: 실시예 1) 및 3-페녹시벤즈알데히드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 505/507($[M+H]^+$); HRMS: $C_{31}H_{37}ClN_2O_2 \cdot 2.00$ HCl에 대한 계산치, 576.2077; 실측치(ESI-FT), 505.26266.

실시예 124: 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(2-나프틸메틸)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



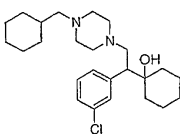
실시예 117과 동일한 방식으로, 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(2-나프틸메틸)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 1) 및 2-나프탈알데히드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 463/465($[M+H]^+$); HRMS: $C_{29}H_{35}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 534.1971; 실측치(ESI), 463.2499.

실시예 125: 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(3-푸릴메틸)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



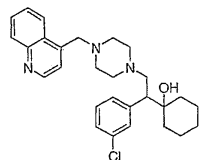
실시예 117과 동일한 방식으로, 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(3-푸릴메틸)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 1) 및 3-푸르알데히드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z $[M+H]^+$ (403/405); HRMS: $C_{23}H_{31}ClN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 474. 1608; 실측치(ESI), 403.2124.

실시예 126: 1-[1-(3-클로로페닐)-2-[4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



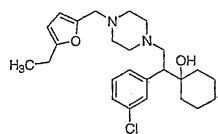
실시예 117과 동일한 방식으로, 1-{1-(3-사이클로페닐)-2-[4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 1) 및 사이클로헥산카복스알데히드로부터 제조하였다. MS(ESI) 419/421($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{39}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 490. 2284; 실측치(ESI), 419.2815.

실시예 127: 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(퀴놀린-4-일메틸)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



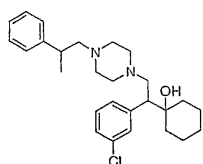
실시예 117과 동일한 방식으로, 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(퀴놀린-4-일메틸)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 1) 및 4-퀴놀린카복스알데히드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 464/466($[M+H]^+$); HRMS: $C_{28}H_{34}ClN_3O \cdot 3.00 HCl$ 에 대한 계산치, 571. 1691; 실측치(ESI FT), 464.24693.

실시예 128: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-{4-[(5-에틸-2-푸릴)메틸]피페라진-1-일}에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



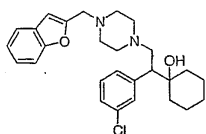
실시예 117과 동일한 방식으로, 1-(1-(3-클로로페닐)-2-{4-[(5-에틸-2-푸릴)메틸]피페라진-1-일}에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 1) 및 5-에틸-2-푸르알데히드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z $[M+H]^+$ (431/433); HRMS: $C_{25}H_{35}ClN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 502.1921; 실측치(ESI), 431.2454.

실시예 129: 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(2-페닐프로필)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



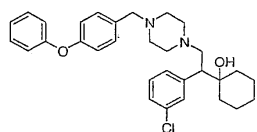
실시예 117과 동일한 방식으로, 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(2-페닐프로필)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 1) 및 2-페닐프로피온알데히드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 441/443($[M+H]^+$); HRMS: $C_{27}H_{37}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 512.2128; 실측치(ESI), 441.2662.

실시예 130: 1-[2-[4-(1-벤조푸란-2-일메틸)피페라진-1-일]-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



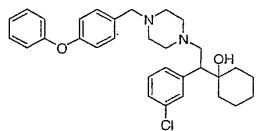
실시예 117과 동일한 방식으로, 1-[2-(4-(1-벤조푸란-2-일메틸)피페라진-1-일)-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 1) 및 벤조[B]푸란-2-카복스알데히드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z $[M+H]^+$ (453/455); HRMS: $C_{27}H_{33}ClN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 524.1764; 실측치(ESI), 453.2296.

실시예 131: 1-[2-{4-[4-(벤질옥시)벤질]피페라진-1-일}-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



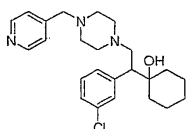
실시예 117과 동일한 방식으로, 1-2-4-4-(벤질옥시)벤질]피페라진-1-일}-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 1) 및 4-벤질옥시벤즈알데히드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 519/521($[M+H]^+$); HRMS: $C_{32}H_{39}ClN_2O_2$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 590.2234; 실측치(ESI-FT), 519.27544.

실시예 132: 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(4-페녹시벤질)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



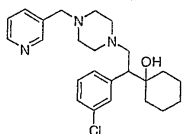
실시예 117과 동일한 방식으로, 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(4-페녹시벤질)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 1) 및 4-페녹시벤즈알데히드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 505/507($[M+H]^+$); HRMS: $C_{31}H_{37}ClN_2O_2 \cdot 2.00$ HCl에 대한 계산치, 576.2077; 실측치(ESI-FT), 505.26224.

실시예 133: 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(피리딘-4-일메틸)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



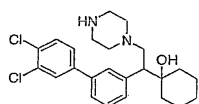
실시예 117과 동일한 방식으로, 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(피리딘-4-일메틸)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 1) 및 4-피리딘카복스알데히드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z $[M+H]^+$ (414/416); HRMS: $C_{24}H_{32}ClN_3O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 485.1767; 실측치(ESI), 414.2307.

실시예 134 : 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(피리딘-3-일메틸)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 117과 동일한 방식으로, 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[4-(피리딘-3-일메틸)피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 1) 및 3-피리딘카복스알데히드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z $[M+H]^+$ (414/416); HRMS: $C_{24}H_{32}ClN_3O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 485.1767; 실측치(ESI), 414.2301.

실시예 135: 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



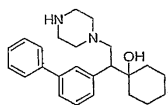
단계 1: 실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-b) 및 3급-부틸 1-피페라진 카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{23}H_{33}BrN_2O_4$ 에 대한 계산치, 480.1624; 실측치(ESI-FT), 481.16857.

단계 2: 무수 테트라하이드로푸란(10ml) 중의 3급-부틸 4-[(3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(2.12g, 4.40mmol) 용액을 질소하에 보관 용액(테트라하이드로푸란 중의 1.0M, 13.2ml, 13.2mmol)으로 적가하여 처리하였다. 수득된 용액을 70℃에서 2시간 동안 가열한 후, 반응물을 빙욕에서 냉각시키고, 메탄올(15ml)로 적가하여 처리하고 농축시켰다. 수득된 점성의 무색 오일을 에틸 아세테이트(25ml)에 재용해시키고, 이탄산나트륨 포화 수용액, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 백색 고체를 수득하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 구배; 10% 에틸 아세테이트/헥산 : 20% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트 2.02g(98%)을 백색 분말로서 수득하였다. MS(ESI) m/z 467/469($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{35}BrN_2O_3$ 에 대한 계산치, 466.1831; 실측치(ESI), 467.1899; $C_{23}H_{35}BrN_2O_3$ 에 대한 계산치: C, 59.10; H, 7.55; N, 5.99. 실측치: C, 59.14; H, 7.72; N, 5.77.

단계 3: 1,2-디메톡시에탄(30ml) 중의 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(0.72g, 1.55mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(37mg, 0.032mmol, 10 mol%) 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반하였다. 이 혼합물에 순차적으로 3,4-디클로로페닐 보론산(0.44g, 2.32mmol) 및 2M 탄산나트륨 수용액(0.8ml, 1.6mmol, 5당량)을 가하고, 혼합물을 환류하에 모든 출발 물질이 소비되고 흑색 팔라듐이 발생할 때까지 가열하였다(3시간). 냉각시킨 후, 물을 가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(30ml). 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조악한 고체를 수득하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 구배; 0% 에틸 아세테이트/헥산 : 30% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 3급-부틸 4-[2-(3',4'-디클로로-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트 0.55g(67%)을 발포체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 이로써 사용하였다.

단계 4: 3급-부틸 4-[2-(3',4'-디클로로-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(0.39g 0.73mmol)를 디에틸 에테르(15ml)에 용해시킨 후, 염산의 2N 에테르성 용액(10ml)을 가하였다. 그 후, 메탄올(약 1ml)을 침전물이 용해될 때까지 가하고, 균질한 용액을 18시간 동안 교반하였다. 침전된 생성물을 여과로 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하에 50℃ 오븐에서 건조시켜 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드 0.28g(81%)을 백색 고체로서 수득한다. MS(ESI) m/z 433/435/437($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{30}N_2OCl_2$, 2.00 HCl에 대한 계산치, 433.1813; 실측치(ESI), 433.1813

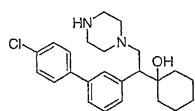
실시예 136: 1-[1-(1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(1,1'-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 135, 단계 2) 및 페닐 보론산으로부터 제조하였다.

실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(1,1'-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z $[M+H]^+$ (365); HRMS: $C_{24}H_{32}N_2O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 436.2048; 실측치(ESI), 365.2575

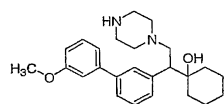
실시예 137: 1-[1-(4'-클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(4'-클로로-바이페닐-3-일)-2-1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 135, 단계 2) 및 4-클로로페닐 보론산으로부터 제조하였다.

실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(4'-클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(4'-클로로-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 399/401($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{31}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 470.1658; 실측치(ESI), 399.2203.

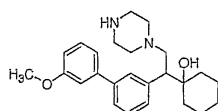
실시예 138: 1-[1-(3'-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(3'-메톡시-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 135, 단계 2) 및 3-메톡시페닐 보론산으로부터 제조하였다.

실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(3'-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3'-메톡시-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 395($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{34}O_2 \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 466.2154; 실측치(ESI), 395.269.

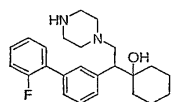
실시예 139: 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(3'-클로로-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 135, 단계 2) 및 3-클로로페닐 보론산으로부터 제조하였다.

실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3'-클로로-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 399/401($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{31}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 470.1658; 실측치(ESI), 399.2183.

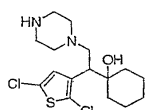
실시예 140: 1-[1-(2'-플루오로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 말레이트



실시에 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(2'-플루오로-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시에 135, 단계 2) 및 2-플루오로페닐 보론산으로부터 제조하였다.

실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(2'-플루오로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(2'-플루오로-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. 화합물을 10% 수성 탄산칼륨으로 중화시키고 잔여물을 메탄올에 용해시켰다. 그 후, 말레산 1당량을 가하고, 용액을 농축시켰다. 생성물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 1-[1-(2'-플루오로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 말레에이트를 무색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z 383($[M+H]^+$); $C_{24}H_{31}FN_2O$. $C_4H_4O_4$. 0.50 H_2O 에 대한 계산치: C, 66.25; H, 7.15; N, 5.52. 실측치: C, 66.03; H, 7.38; N, 5.31.

실시에 141: 1-(2,5-디클로로티엔-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



단계 1: 아세트산(10ml) 중의 3-티오펜 아세트산(1.42g, 10.0mmol)을 N-클로로석신이미드(3.1g, 23mmol, 2.3당량s)로 처리하고, 용액을 12시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 잔여물을 물로 희석하고 1시간 동안 교반하고, 이로써 수득된 고체를 여과로 수집하였다. 고체를 진공하에 실온에서 10시간 동안 오븐에서 건조시켜 (2,5-디클로로티엔-3-일)아세트산 1.51g(72%)을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 이처럼 사용하였다. MS(ESI) m/z 209/211/213($[M-H]^-$).

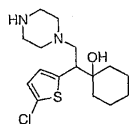
단계 2: 실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(2,5-디클로로티엔-3-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 2,5-디클로로티오펜-3-아세트산 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. 생성물을 에틸 아세테이트: 헥산으로부터 결정화하여 무색 고체를 수득하였다.

단계 3: 무수 테트라하이드로푸란(10ml) 중의 디이소프로필 아민(0.80ml, 5.6mmol) 용액을 질소하에 $-78^{\circ}C$ 로 냉각시키고 n-부틸리튬(헥산 중의 1.6M, 3.5ml, 5.6mmol)으로 적가하여 처리하였다. 이 반응물에 테트라하이드로푸란(10ml) 중의 3급-부틸 4-[(2,5-디클로로티엔-3-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(1.7g, 4.5mmol) 용액을 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 용액을 0.5시간 동안 $-78^{\circ}C$ 에서 교반하고, 사이클로헥산온(0.57ml, 5.6mmol)을 주사기를 통해 가하였다. 용액을 추가 0.5시간 동안 교반하였다. 반응을 염화암모늄의 포화 수용액으로 쿼칭시킨 후, 실온으로 가온하였다. 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 유기 상을 분리하고 2N 염산 수용액(1 x 10ml)으로 세척하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘 상에 건조시키고 농축시켰다. 잔여물을 바이오타지(Biotage)(FLASH 40 M, 실리카, 30% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 크로마토그래피하여 4-[(2,5-디클로로티엔-3-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트 1.2g(58%)을 백색 발포체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z 477/479/481($[M+H]^+$), HRMS: $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_4S$ 에 대한 계산치, 476.1303; 실측치(ESI), 477.1362.

단계 4: 실시에 135의 단계 2와 동일한 방식으로 3급-부틸 4-[2-(2,5-디클로로티엔-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(2,5-디클로로티엔-3-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 463/465/467($[M+H]^+$), HRMS: $C_{21}H_{32}Cl_2N_2O_3S$ 에 대한 계산치, 462.1511; 실측치(ESI), 463.1594.

단계 5: 실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(2,5-디클로로티엔-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(2,5-디클로로티엔-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하고, 무색 분말로서 분리하였다. MS(ESI) m/z $[M+H]^+$ (363/365/367); HRMS: $C_{16}H_{24}Cl_2N_2OS$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 434.0520; 실측치(ESI), 363.1035.

실시에 142: 1-[1-(5-클로로티엔-2-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

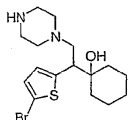


실시예 141의 단계 1과 동일한 방식으로, (5-클로로티엔-3-일)아세트산을 2-티오펜 아세트산 및 N-클로로석신이미드로부터 제조하였다(이 산을 참조 실시예 1-rr에서 사용하였다). MS(ES) m/z 175.0[(M-H)⁻]

실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(5-클로로티엔-2-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (5-클로로티엔-2-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-rr) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 443/445([M+H]⁺)

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-1-(5-클로로티엔-2-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드 생성물을 3급-부틸 4-[(5-클로로티엔-2-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 329/331([M+H]⁺); C₁₆H₂₅ClN₂OS 2.00 HCl에 대한 계산치: C, 47.83; H, 6.77; N, 6.97. 실측치: C, 48.31; H, 7.40; N, 6.21

실시예 143: 1-[1-(5-브로모티엔-2-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

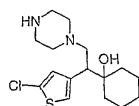


실시예 141의 단계 1과 동일한 방식으로, (5-브로모티엔-3-일)아세트산을 2-티오펜 아세트산 및 N-브로모석신이미드로부터 제조하였다(이 생성물을 참조 실시예 1-ss에서 사용하였다).

실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(5-브로모티엔-2-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (5-브로모티엔-2-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-ss) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 487/489([M+H]⁺)

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(5-브로모티엔-2-일)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(5-브로모티엔-2-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 373/375([M+H]⁺). C₁₆H₂₅BrN₂OS·2.00 HCl에 대한 계산치: C, 43.06; H, 6.10; N, 6.28. 실측치: C, 43.76; H, 6.12; N, 5.60.

실시예 144: 1-[1-(5-클로로티엔-2-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



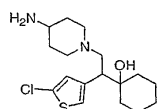
실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(5-클로로티엔-3-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 5-클로로티엔-3-아세트산 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 289.0([M+H-C₄H₈]⁺); HRMS: C₁₅H₂₁ClN₂O₃S에 대한 계산치, 344.0961; 실측치(ESI), 345.1018

실시예 141의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(5-클로로티엔-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(5-클로로티엔-3-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트 및 사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 429([M+H]⁺); HRMS: C₂₁H₃₃ClN₂O₃S에 대한 계산치, 428.1900; 실측치(ESI), 429.1973.

실시에 135의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(5-클로로티엔-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(5-클로로티엔-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다.

실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(5-클로로티엔-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(5-클로로티엔-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 329/331($[M+H]^+$); HRMS: $C_{16}H_{25}ClN_2OS$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 400.0910; 실측치(ESI), 329.1444.

실시에 145: 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(5-클로로티엔-3-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



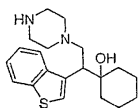
실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 [2-(5-클로로-티오펜-3-일)-아세틸]-피페리딘-4-일}-카바메이트를 5-클로로티오펜-3-아세트산 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다.

실시에 141의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸{1-[2-(5-클로로-티오펜-3-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]-피페리딘-4-일}-카바메이트를 3급-부틸{1-[2-(5-클로로-티오펜-3-일)-아세틸]-피페리딘-4-일}-카바메이트 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다.

실시에 135의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 2-(5-클로로-티오펜-3-일)(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]-피페리딘-4-일}-카바메이트를 3급-부틸 {1-[2-(5-클로로-티오펜-3-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]-피페리딘-4-일}-카바메이트로부터 제조하였다.

실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(5-클로로티엔-3-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[2-(5-클로로-티오펜-3-일)(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]-피페리딘-4-일}-카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 343/345($[M+H]^+$); HRMS: $C_{17}H_{27}ClN_2OS \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 414.1066; 실측치(ESI), 343.1594.

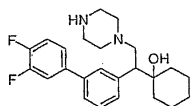
실시에 146: 1-[1-(1-벤조티엔-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, t-부틸 4-[1-[1-(1-벤조티엔-3-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 1-벤조티엔-3-일(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-tt) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 487/489($[M+H]^+$)

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(1-벤조티엔-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 t-부틸 4-[1-[1-(1-벤조티엔-3-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z $[M+H]^+$ (345); HRMS: $C_{20}H_{28}N_2OS$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 416.1456; 실측치(ESI), 345.2024

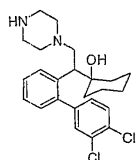
실시에 147: 1-[1-(3',4'-디플루오로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(3',4'-디플루오로-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 135, 단계 2) 및 3,4-디플루오로페닐 보론산으로부터 제조하였다.

실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(3',4'-디플루오로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3',4'-디플루오로-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z $[M+H]^+$ (401); HRMS: $C_{24}H_{30}F_2N_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 472.1860; 실측치(ESI), 401.2378

실시예 148: 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-2-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



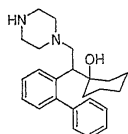
실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(2-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (2-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-uu) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 481/483($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{33}BrN_2O_4$ 에 대한 계산치, 480.1624; 실측치(ESI), 481.1689

실시예 135의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(2-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(2-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 467/469($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{35}BrN_2O_3$ 에 대한 계산치, 466.1831; 실측치(ESI), 467.1895;

실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[3',4'디클로로-1,1'-바이페닐-2-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(2-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트 및 3,4-디클로로 페닐 보론산으로부터 제조하였다.

실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-2-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[3',4'디클로로-1,1'-바이페닐-2-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 433.3($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{30}Cl_2N_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 504.1269; 실측치(ESI), 433.1797

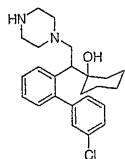
실시예 149: 1-[1-(1,1'-바이페닐-2-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[1,1'-바이페닐-2-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(2-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 148, 단계 2) 및 페닐 보론산으로부터 제조하였다.

실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(1,1'-바이페닐-2-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[1,1'-바이페닐-2-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 365.4([M+H]⁺); HRMS: C₂₄H₃₂N₂O 2.00 HCl에 대한 계산치, 436.2048; 실측치(ESI), 35. 2601

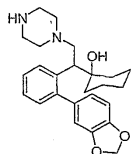
실시예 150: 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-2-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[3'-클로로-1,1'-바이페닐-2-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(2-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 148, 단계 2) 및 3-클로로 페닐 보론산으로부터 제조하였다.

실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-3'-클로로-1,1'-바이페닐-2-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[3'-클로로-1,1'-바이페닐-2-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 561/563/565([M+H]⁺); HRMS: C₂₄H₃₁ClN₂O 2.00 HCl에 대한 계산치, 470.1658; 실측치(ESI), 399.2211

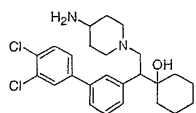
실시예 151: 1-{1-[2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[1-(1, 3-벤조디옥솔-5-일페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(2-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 148, 단계 2) 및 3,4-(메틸렌디옥시)페닐 보론산으로부터 제조하였다.

실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-{1-[2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[1-(1, 3-벤조디옥솔-5-일페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 409.3([M+H]⁺); HRMS: C₂₅H₃₂N₂O₃ 2.00 HCl에 대한 계산치, 480.1946; 실측치(ESI), 409.2483.

실시예 152: 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

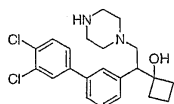


실시에 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[(3', 4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트를 3급-부틸 {1-[(3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트(참조: 실시예 18, 단계 1) 및 3,4-디클로로 페닐 보론산으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 561/563/565($[M+H]^+$); HRMS: $C_{30}H_{38}Cl_2N_2O_4$ 에 대한 계산치, 560.2209; 실측치(ESI), 561.2263

실시에 135의 단계 2와 동일한 방식으로 3급-부틸 {1-[2-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페리딘-4-일}카바메이트를 3급-부틸 {1-[(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 547.3($[M+H]^+$); HRMS: $C_{30}H_{40}Cl_2N_2O_3$ 에 대한 계산치, 546.2416; 실측치(ESI), 547.2473.

실시에 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[2-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 447. 2($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{32}O_2N_2O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 518.1425; 실측치(ESI), 447.1962.

실시에 153: 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드



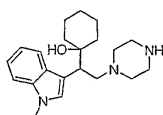
실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(3-브로모페닐)(1-hy사이클로부틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로부틸)아세트산(참조 실시예 1-j) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{21}H_{29}BrN_2O_4$ 에 대한 계산치, 452.1311; 실측치(ESI_FT), 453.13746.

실시에 135의 단계 2와 동일한 방식으로 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로부틸)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(3-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로부틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트 및 3,4-디클로로 페닐 보론산으로부터 제조하였다.

실시에 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(3',4'-디클로로-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로부틸)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로부틸)에틸]피페라진-1-카복실레이트 및 3,4-디클로로 페닐 보론산으로부터 제조하였다.

실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(3',4'-디클로로-1 bi페닐-3-일)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3',4'-디클로로-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로부틸)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 405.1499($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{26}Cl_2N_2O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 476.0956; 실측치(ESI), 405.1499.

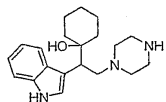
실시에 154: 1-[1-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(1-메틸-1H-인돌-3-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (1-메틸-1H-인돌-3-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-xx) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 456($[M+H]^+$); HRMS: $C_{26}H_{37}N_3O_4$ 에 대한 계산치, 455.2784; 실측치(ESI_FT), 456.28501.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2-피페라진-1-일 에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(1-메틸-1H-인돌-3-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 342([M+H]⁺); HRMS: C₂₁H₃₁N₃O·2.00 HCl에 대한 계산치, 413.2001; 실측치(ESI-FT), 342.25347

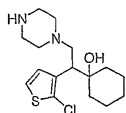
실시예 155: 1-[1-(1H-인돌-3-일)-2-피페라진-1-일 에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(1-(3급-부틸-디메틸-실라닐)-1H-인돌-3-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (1-(3급-부틸-디메틸-실라닐)-1H-인돌-3-일)(1-하이드록시cylclo헥실)아세트산(참조 실시예 1-yy) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(1H-인돌-3-일)-2-피페라진-1-일 에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(1-(3급-부틸-디메틸-실라닐)-1H-인돌-3-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 328([M+H]⁺); HRMS: C₂₀H₂₉N₃O·2.00 HCl에 대한 계산치, 399.1844; 실측치(ESI-FT), 328.23696

실시예 156: 1-[1-(2-클로로티엔-3-일)-2-피페라진-1-일 에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



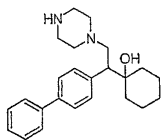
실시예 141의 단계 1과 동일한 방식으로, (2-클로로티엔-3-일)아세트산을 2-티오펜 아세트산 및 N-클로로석신이미드 1당량으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 175/177([M+H]⁺); 실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(2-클로로티엔-3-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (2-클로로티엔-3-일)아세트산 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 289.0([M+H-C₄H₈]⁺); HRMS: C₁₅H₂₁ClN₂O₃S에 대한 계산치, 344.0961; 실측치(ESI), 345.1057.

실시예 141의 단계 3과 동일한 방식으로 3급-부틸 4-[(2-클로로티엔-3-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(2-클로로티엔-3-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다.

실시예 135의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(2-클로로티엔-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(2-클로로티엔-3-일)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 429/431([M+H]⁺); HRMS: C₂₁H₃₃ClN₂O₃S에 대한 계산치, 428.1900; 실측치(ESI), 429. 1967

실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(2-클로로티엔-3-일)-2-피페라진-1-일 에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(2-클로로티엔-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 329/331([M+H]⁺); HRMS: C₁₆H₂₅ClN₂O₃S·2.00 HCl에 대한 계산치, 400.0910; 실측치(ESI), 329. 1442.

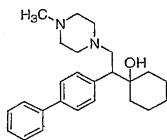
실시예 157: 1-[1-(1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일 에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[1,1'-바이페닐-4-일(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)(1,1'-바이페닐-4-일)아세트산(참조 실시예 1-zz) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 479($[M+H]^+$); $C_{29}H_{38}N_2O_4$ 에 대한 계산치: C, 72.77; H, 8.00; N, 5.85. 실측치: C, 72.69; H, 8.39; N, 5.80.

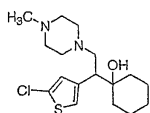
실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[1,1'-바이페닐-4-일(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 365($[M+H]^+$) HRMS: $C_{24}H_{32}N_2O$. HCl에 대한 계산치, 400.2281; 실측치(ESI-FT), 365.25908.

실시예 158 : 1-[1-(1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



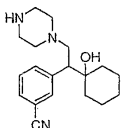
실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 157)으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 379($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{34}N_2O \cdot HCl$ 에 대한 계산치, 414.2438; 실측치(ESI-FT), 379. 27468.

실시예 159: 1-[1-(5-클로로티엔-3-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-rl-(5-클로로티엔-3-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(5-클로로티엔-3-일)-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 144)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 343.2($[M+H]^+$); HRMS: $C_{17}H_{27}ClN_2OS$. 2.00 HCl에 대한 계산치, 414.1066; 실측치(ESI), 343.1596.

실시예 160: 1-[1-(3-시아노페닐)-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



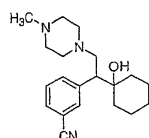
단계 1 : 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 135, 단계 2)(467mg, 1.00mmol),

무수 N,N-디메틸포름아미드(5ml) 중의 시안화아연(141mg, 1.20mmol), 트리스(디벤질리텐아세톤) 디팔라듐(46mg, 0.0500mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센(55mg, 0.100mmol) 및 아연 분진(16mg, 0.25mmol) 혼합물을 125℃

에서 질소하에 모든 출발 물질이 소비될 때까지 가열하였다(5시간). 실온으로 냉각시킨 후, 물(10mℓ) 및 2N 수산화암모늄 수용액(5mℓ)을 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(1 x 20mℓ). 배합된 유기 추출물을 염수(15mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 고체를 수득하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 구배; 5% 에틸 아세테이트/헥산 : 30% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 3급-부틸 4-[2-(3-시아노페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트 345mg(84%)을 황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z 414([M+H]⁺); HRMS: C₂₄H₃₅N₃O₃, 413.2678; 실측치(ESI), 414.2745.

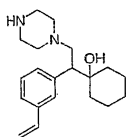
단계 2: 실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-시아노페닐)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3-시아노페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 314([M+H]⁺); HRMS: C₁₉H₂₇N₃O·2.00 HCl에 대한 계산치, 385.1688; 실측치(ESI), 314.2225.

실시예 161: 1-[1-(3-시아노페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-시아노페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-시아노페닐)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 160)으로부터 제조하였다. MS (ES) m/z 328.2([M+H]⁺); HRMS: C₂₀H₂₉N₃O·2.00 HCl에 대한 계산치, 399.1844; 실측치(ESI), 328.2383.

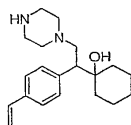
실시예 162: 1-[2-피페라진-1-일-1-(3-비닐페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



단계 1: 톨루엔(3mℓ) 중의 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 135, 단계 2)(141mg, 0.300mmol), 트리부틸(비닐)틴(114mg, 0.360mmol, 1.2당량) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(17mg, 0.015mmol, 5 mol%) 혼합물을 환류하에 질소하에 모든 출발 물질이 소비되고 흑색 팔라듐 침전물이 발생할 때까지 가하였다(1 내지 2시간). 셀라이트를 통한 여과 및 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 구배; 0% 에틸 아세테이트/헥산 : 10% 에틸 아세테이트/헥산) 정제로 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(3-비닐페닐)에틸]피페라진-1-카복실레이트 111mg(90%)을 점성의 무색 오일로서 수득하였다. MS(ES) m/z 415.4([M+H]⁺); HRMS: C₂₅H₃₈N₂O₃에 대한 계산치, 414.2882; 실측치(ESI), 415.2966.

단계 2: 실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[2-피페라진-1-일-1-(3-비닐페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(3-비닐페닐)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 315([M+H]⁺); HRMS: C₂₀H₃₀N₂O·2.00 HCl에 대한 계산치, 386.1892; 실측치(ESI), 315.242.

실시예 163: 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-비닐페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



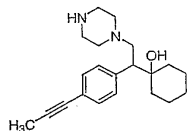
실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(4-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 으로부터 제조하였다. (4-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-h) 및 toff-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 481/483($[M+H]^+$); 에 대한 계산치 $C_{23}H_{33}BrN_2O_4$: C, 57.38; H, 6.91; N, 5.82. 실측치: C, 57.06; H, 6.69; N, 5.73.

실시에 135의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(4-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 467/469($[M+H]^+$).

실시에 162의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(4-비닐페닐)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 415.4($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{38}N_2O_3$ 에 대한 계산치, 414.2882; 실측치(ESI), 415.2975.

실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-프로프-1-이닐페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 teff-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(4-비닐페닐)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 315.3($[M+H]^+$); HRMS: $C_{20}H_{30}N_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 386.1892; 실측치(ESI), 315.2424.

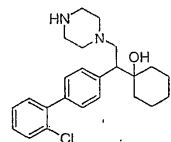
실시에 164: 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-프로프-1-이닐페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 162의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(4-프로프-1-이닐페닐)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 (1-프로프이닐) 트리부틸틴을 사용하여 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 163, 단계 2)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 427($[M+H]^+$); HRMS: $C_{26}H_{38}N_2O_3$ 에 대한 계산치, 426.2882; 실측치(ESI), 427.2945.

실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-프로프-1-이닐페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(4-프로프-1-이닐페닐)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 327($[M+H]^+$); HRMS: $C_{21}H_{30}N_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 398.1892; 실측치(ESI), 327.2425.

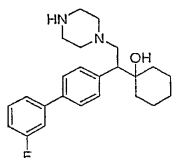
실시에 165: 1-[1-(2'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



단계 1: 실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(2'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 163, 단계 2)로부터 2-클로로페닐보론산을 사용하여 제조하였다. MS(ESI) m/z 499($[M+H]^+$); HRMS: $C_{29}H_{39}ClN_2O_3$ 에 대한 계산치, 498.2649; 실측치(ESI), 499.2745.

단계 2 : 실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(2'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(2'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 399($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{31}ClN_2O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 470.1658; 실측치(ESI), 399.2200.

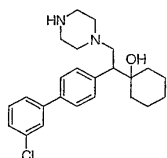
실시예 166: 1-[1-(3'-플루오로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(3'-플루오로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 163, 단계 2)로부터 3-플루오로페닐보론산을 사용하여 제조하였다. MS(ESI) m/z 483($[M+H]^+$).

실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(3'-플루오로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3'-플루오로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 383.3($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{31}FN_2O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 454.1954; 실측치(ESI), 383.2494.

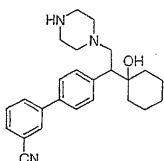
실시예 167: 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-r2-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 163, 단계 2)로부터 3-클로로페닐보론산을 사용하여 제조하였다. MS(ES) m/z 499.3($[M+H]^+$); HRMS: $C_{29}H_{39}ClN_2O_3$ 에 대한 계산치, 498.2649; 실측치(ESI), 499.2738.

실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 399/401($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{31}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 470.1658; 실측치(ESI), 399.2211.

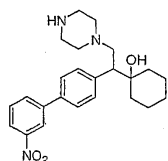
실시예 168: 1-[1-(3'-시아노-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(3'-시아노-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 163, 단계 2)로부터 3-시아노페닐보론산을 사용하여 제조하였다. MS(ESI) m/z 490($[M+H]^+$).

실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-1-3'-ciano-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3'-시아노-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 390. 3($[M+H]^+$); HRMS: 에 대한 계산치 $C_{25}H_{31}N_3O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 461.2001; 실측치(ESI), 390. 2532.

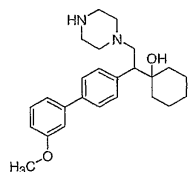
실시에 169: 1-[1-(3'-니트로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-(3'-니트로-1,1'-바이페닐-4-일)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 163, 단계 2)로부터 3-니트로페닐보론산을 사용하여 제조하였다. MS(ES) m/z 510.3($[M+H]^+$).

실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(3'-니트로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(3'-니트로-1,1'-바이페닐-4-일)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 410.3($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{31}N_3O_3$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 481.1899; 실측치(ESI), 410.2452.

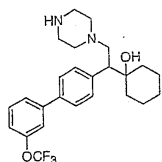
실시에 170: 1-[1-(3'-메톡시-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(3'-메톡시-1,1'-바이페닐-4-일)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 163, 단계 2)로부터 3-메톡시페닐보론산을 사용하여 제조하였다. MS(ES) m/z 495. 4($[M+H]^+$).

실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-3'-메톡시-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(3'-메톡시-1,1'-바이페닐-4-일)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 395.4($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{34}N_2O_2$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 466.2154; 실측치(ESI), 395.2697.

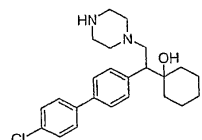
실시에 171: 1-{2-피페라진-1-일-1-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-4-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-4-일]에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 163, 단계 2)로부터 3-트리플루오로메톡시 페닐보론산을 사용하여 제조하였다. MS(ES) m/z 549. 4([M+H]⁺[M+H]⁺).

실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-{2-피페라진-1-yl}-1-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-4-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-{2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-4-일]에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 449.3([M+H]⁺); HRMS: C₂₅H₃₁F₃N₂O₂·2.00 HCl에 대한 계산치, 520.1871; 실측치(ESI), 449.2389.

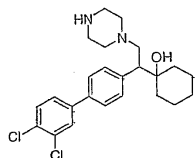
실시예 172: 1-[1-(4'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(4'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 제조하였다. 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 163, 단계 2)로부터 4-클로로페닐보론산을 사용하여 제조하였다. MS(ESI) m/z 499([M+H]⁺); HRMS: C₂₉H₃₉ClN₂O₃에 대한 계산치, 498.2649; 실측치(ESI), 499.2718;

실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[4'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(4'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 399([M+H]⁺); HRMS: C₂₄H₃₁ClN₂O·2.00 HCl에 대한 계산치, 470.1658; 실측치(ESI), 399.2209.

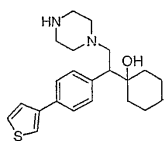
실시예 173: 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 163, 단계 2)로부터 3,4-디클로로페닐보론산을 사용하여 제조하였다. MS m/z 533/535/537([M+H]⁺); HRMS: C₂₉H₃₈Cl₂N₂O₃에 대한 계산치, 532.2259; 실측치(ESI), 533.2329.

실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 433([M+H]⁺); HRMS: C₂₄H₃₀Cl₂N₂O·2.00 HCl에 대한 계산치, 504.1269; 실측치(ESI), 433.1793.

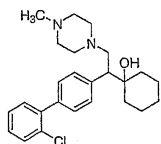
실시예 174: 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-티엔-3-일페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(4-티엔-3-일페닐)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 163, 단계 2)로부터 3-티오펜보론산을 사용하여 제조하였다. MS(ES) m/z 471.3($[M+H]^+$); HRMS: $C_{27}H_{38}N_2O_3S$, 470.2603; 실측치(ESI), 471.2678.

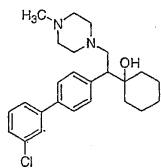
실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-티엔-3-일페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(4-티엔-3-일페닐)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS m/z 371($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{30}N_2OS \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 442.1612; 실측치(ESI), 371.2144.

실시예 175: 1-[1-(2'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



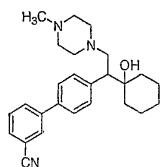
실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(2'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(2'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 165)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 413/415($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{33}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 484.1815; 실측치(ESI), 413.2365.

실시예 176: 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



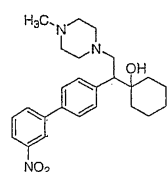
실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 167)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 413/415($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{33}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 484.1815; 실측치(ESI), 413.2347.

실시예 177: 1-[1-(3'-시아노-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



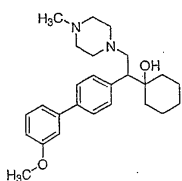
실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3'-시아노-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3'-시아노-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 168)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 404($[M+H]^+$); HRMS: $C_{26}H_{33}N_3O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 475.2157; 실측치(ESI), 404.2708.

실시예 178: 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(3'-니트로-1,1'-바이페닐-4-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



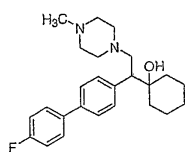
실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(3'-니트로-1,1'-바이페닐-4-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3'-니트로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 169)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 424($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{33}N_3O_3 \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 495.2055; 실측치(ESI), 424.2603.

실시예 179: 1-[1-(3'-메톡시-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3'-메톡시-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3'-메톡시-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 170)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 409($[M+H]^+$); HRMS: 에 대한 계산치 $C_{26}H_{36}N_2O_2 \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 480.2310; 실측치(ESI), 409.2844.

실시예 180: 1-[1-(4'-플루오로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

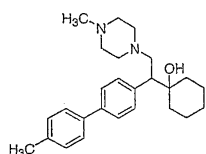


실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(4-브로모페닐)-2-피페라진-1-일 에틸]사이클로헥산을 3급-부틸 4-[(4-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 163, 단계 1)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 367/369($[M+H]^+$); HRMS: $C_{18}H_{27}BrN_2O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 438.0840; 실측치(ESI), 367.1365.

실시에 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(4-브로모페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일) 에틸]사이클로헥산을 1-[1-(4-브로모페닐)-2-피페라진-1-일 에틸]사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 381/383($[M+H]^+$); HRMS: $C_{19}H_{29}N_2O$ 에 대한 계산치, 380.1463; 실측치(ESI), 381.1525.

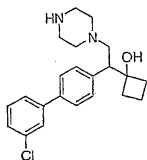
실시에 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 1-[1-(4'-플루오로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(4-브로모페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산으로부터 4-플루오로페닐보론산을 사용하여 제조하였다. 염 형성: 디에틸 에테르(2ml) 중의 1-[1-(4'-플루오로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산 용액을 디옥산(1ml) 중의 4N 염화수소 용액으로 처리하고, 냉장실에서 16시간 동안 저장하였다. 수득된 결정을 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하에 건조시켜 1-[1-(4'-플루오로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산 디하이드로클로라이드를 수득하였다. MS(ESI) m/z 397($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{33}FN_2O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 468.2110; 실측치(ESI), 397.2639

실시에 181: 1-[1-(4'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일) 에틸]사이클로헥산 디하이드로클로라이드



실시에 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 1-[1-(4'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산 디하이드로클로라이드를 1-[1-(4-브로모페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산(참조: 실시예 180, 단계 3)로부터 4-톨릴보론산을 사용하여 제조하였다. 염 형성: 디에틸 에테르(2ml) 중의 1-[1-(4'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산 용액을 디옥산(1ml) 중의 4N 염화수소 용액으로 처리하고, 냉장실에서 16시간 동안 저장하였다. 수득된 결정을 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하에 건조시켜 1-[1-(4'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산 디하이드로클로라이드를 수득하였다. MS(ESI) m/z 393($[M+H]^+$); HRMS: $C_{26}H_{36}N_2O$ 2.00 HCl에 대한 계산치, 464.2361; 실측치(ESI), 393.2913.

실시에 182: 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일 에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드



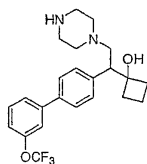
실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(4-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로부틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (4-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로부틸)아세트산(참조 실시예 1-ww) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 453/455($[M+H]^+$).

실시에 135의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로부틸)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(4-브로모페닐)(1-하이드록시사이클로부틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 439/441($[M+H]^+$).

실시에 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4- r 2-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로부틸)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로부틸)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 3-클로로페닐보론산을 사용하여 제조하였다. MS(ES) m/z 471.3($[M+H]^+$); HRMS: $C_{27}H_{35}ClN_2O_3$ 에 대한 계산치, 470.2336; 실측치(ESI), 471.2405.

실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로부틸)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 371. 3($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{27}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 442.1345; 실측치(ESI), 371.1897.

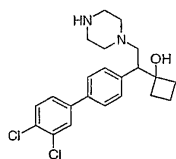
실시에 183: 1-{2-피페라진-1-일-1-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-4-일]에틸}사이클로부탄올 디하이드로클로라이드



실시에 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-{2-(1-하이드록시사이클로부틸)-2-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-4-일]에틸}피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로부틸)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 182, 단계 2)로부터 3-트리플루오로메톡시페닐보론산을 사용하여 제조하였다. MS(ES) m/z 521. 4($[M+H]^+$); HRMS: $C_{28}H_{35}F_3N_2O_4$ 에 대한 계산치, 520.2549; 실측치(ESI), 521.2639.

실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-{2-피페라진-1-일-1-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-4-일]에틸}사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-{2-(1-하이드록시사이클로부틸)-2-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-4-일]에틸}피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 421.3($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 492.1558; 실측치(ESI), 421.2097.

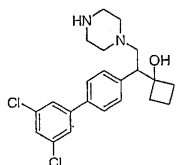
실시에 184: 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드



실시에 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로부틸)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 으로부터 제조하였다. 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로부틸)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 182, 단계 2)로부터 3,4-디클로로페닐보론산을 사용하여 제조하였다. MS(ES) m/z 505. 3($[M+H]^+$); HRMS: $C_{27}H_{34}Cl_2N_2O_3$ 에 대한 계산치, 504.1946; 실측치(ESI), 505.2036.

실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로부틸)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 405.3($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{26}Cl_2N_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 476.0956; 실측치(ESI), 405.1486.

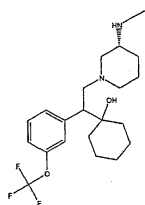
실시에 185: 1-[1-(3',5'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드



실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(3',5'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로부틸)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로부틸)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 182, 단계 2)로부터 3,5-디클로로페닐보론산을 사용하여 제조하였다. MS(ES) m/z 505. 2([M+H]⁺); HRMS: C₂₇H₃₄Cl₂N₂O₃에 대한 계산치 504.1946; 실측치(ESI), 505.2007;

실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(3',5'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로 부탄올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3',5'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로 부틸)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 405.2($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{26}Cl_2N_2O \cdot 2.00 HCl$ 에 대한 계산치, 476.0956; 실측치(ESI), 405.151.

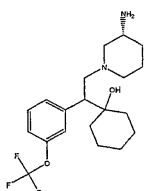
실시예 186: 1-{2-(3R)-3-(메틸아미노)피페리딘-1-일}-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸} 사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸((3R)-1-{(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피페리딘-3-일)카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-f) 및 (R)-(+)-3-*t*-부톡시카보닐아미노피페리딘(Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998,28(21), 3919-3926)으로부터 제조하였다. MS(ES) *m/z* 501.1

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-[(3R)-3-(메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로hex산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸((3R)-1-{(1-하이드록시사이클로hex실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피페리딘-3-일) 카바메이트로부터 제조하였다. MS m/z 401; HRMS: $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 401. 24159; 실험치(ESI, $[M+H]^+$), 401.2406.

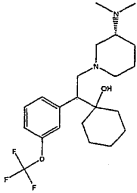
실시예 187: 1-2-[(3R)-3-아미노피페리딘-1-일]-1-{3-(트리플루오로메톡시)페닐}에틸사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸((3R)-1-((1-하이드록시사이클로헥실)(트리플루오로메톡시)페닐)아세트산)아세트산-3-일) 카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-f) 및 (R)-(+)-3-*t*-부톡시카보닐아미노피페리딘(Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998,28(21), 3919-3926)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 501.1

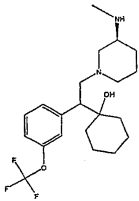
실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(2-[(3R)-3-아미노피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸((3R)-1-[(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸]피페리딘-3-일) 카바메이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 387.22594; 실측치 (ESI, $[M+H]^+$), 387.2248.

실시에 188 : 1-(2-[(3R)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 36과 동일한 방식으로, 1-(3R)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-[(3R)-3-아미노피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 187)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 415; HRMS: $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 415.25724; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 415.2596.

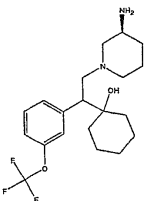
실시에 189 : 1-(2-[(3S)-3-(메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸((3S)-1-[(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸]피페리딘-3-일)카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-f) 및 (S)-(+)-3-*t*-부톡시카보닐아미노피페리딘(Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998,28(21), 3919-3926)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 501.1

실시에 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(2-[(3S)-3-(메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸((3S)-1-[(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸]피페리딘-3-일) 카바메이트로부터 제조하였다. MS m/z 401; HRMS: $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 401.24159; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 401.2419.

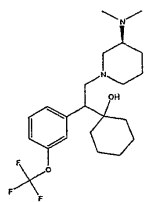
실시에 190: 1-2-[(3S)-3-아미노피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시) 페닐]네틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸((3S)-1-((1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸)피페리딘-3-일)카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-f) 및 (S)-(+)-3-t-부톡시카보닐아미노피페리딘(Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28(21), 3919-3926)으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 501.1

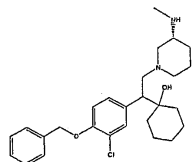
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-[(3S)-3-아미노피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸((3R)-1-((1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산)피페리딘-3-일) 카바메이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 387.22594; 실측치 (ESI, $[M+H]^+$), 387.2248.

실시예 191: 1-{2-[(3S)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 36과 동일한 방식으로, 1-{2-[(3S)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-[(3S)-3-아미노피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 190)으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 415; HRMS: $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 415.25724; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 415.2549.

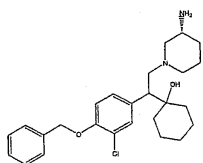
실시예 192: 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-[(3R)-3-(메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3R)-1-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-3-일}카바메이트를 [4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-eee) 및 (R)-(+)-3-t-부톡시카보닐아미노피페리딘(Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28(21), 3919-3926)으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 557.1

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-[(3R)-3-(메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3R)-1-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS m/z 457; HRMS: $C_{27}H_{37}ClN_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 457.26218; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 457.2622.

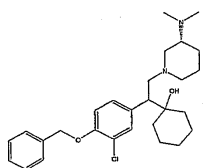
실시예 193: 1-{2-[(3R)-3-아미노피페리딘-1-일]-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3R)-1-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-3-일}카바메이트를 [4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-eee) 및 (R)-(+)-3-t-부톡시카보닐아미노피페리딘(Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998,28(21), 3919-3926)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 557.1

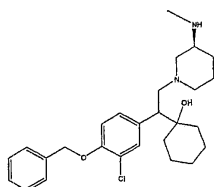
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-[(3R)-3-아미노피페리딘-1-일]-1-4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3R)-1-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS m/z 443; HRMS: $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 443.24653; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 443.2487.

실시예 194: 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-[(3R)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 36과 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-[(3R)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-[(3R)-3-아미노피페리딘-1-일]-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 193)으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 415; HRMS: $C_{28}H_{39}ClN_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 471.27783; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 471.2767.

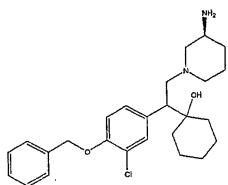
실시예 195: 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-[(3S)-3-(메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3S)-1-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-3-일}카바메이트를 [4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-eee) 및 (S)-(+)-3-t-부톡시카보닐아미노피페리딘(Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998,28(21), 3919-3926)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 557.1

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-[(3S)-3-(메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3S)-1-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS m/z 457; HRMS: $C_{27}H_{37}ClN_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 457.26218; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 457.2619

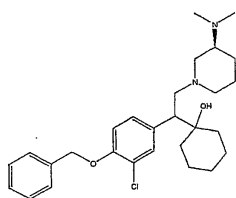
실시예 196: 1-{2-[(3S)-3-아미노피페리딘-1-일]-1-(4-(벤질옥시)-3-클로로페닐)에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3S)-1-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-3-일}카바메이트를 [4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-eee) 및 (S)-(+)-3-*t*-부톡시카보닐아미노피페리딘(Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998,28(21), 3919-3926)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 557.1

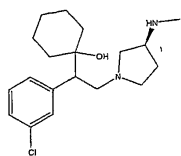
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(3S)-3-아미노피페리딘-1-일]-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3S)-1-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS m/z 443; HRMS: $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 443.24653; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 443.2482.

실시예 197 : 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-[(3S)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 36과 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-[(3S)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-[(3S)-3-아미노피페리딘-1-일]-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 196)으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{28}H_{39}ClN_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 471.27783; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 471.2766.

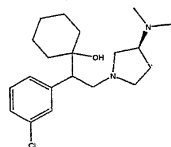
실시예 198 : 1-1-{1-(3-클로로페닐)-2-[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3S)-1-[(3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 (3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1a) 및 (3S)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 437.0

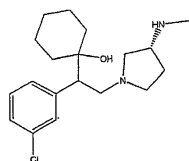
실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3S)-1-[(3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 337. 2; HRMS: $CeON_3O + H$ 에 대한 계산치, 337.20467; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 337.2034.

실시예 199: 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 36과 동일한 방식으로, 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 198)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 351. 1; HRMS: $C_{20}H_{31}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 351.22031; 실측치 (ESI, $[M+H]^+$), 351.2189.

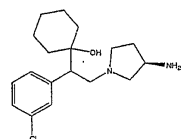
실시예 200: 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3R)-1-[(3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 (3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1a) 및 (3R)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS m/z 437

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[(3a)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3R)-1-[(3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 337. 1; HRMS: $C_{19}H_{29}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 337.20467; 실측치 (ESI, $[M+H]^+$), 337.2043.

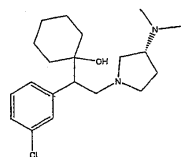
실시예 201: 1-[2-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3R)-1-[(3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 (3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1a) 및 (3R)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS m/z 437

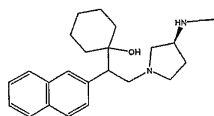
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-[(3)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3R)-1-[(3-클로로페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 323; HRMS: $C_{18}H_{27}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 323.18901; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 323.1895.

실시예 202: 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[(3R)-디메틸아미노]피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 36과 동일한 방식으로, 1-{1-(3-클로로페닐)-2-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[2-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 201)으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 351; HRMS: $C_{20}H_{31}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 351.22031; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 351. 2193.

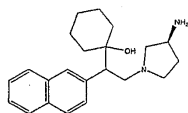
실시예 203: 1-[2-[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-(2-나프틸 에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3S)-1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1q) 및 (3S)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS m/z 437

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3S)-1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 353; HRMS: $C_{23}H_{32}N_2O + H$ 에 대한 계산치, 353.25929; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 353.2582.

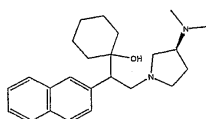
실시예 204: 1-[2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급 부틸 f(3S-1-f(1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1 q) 및 (3S)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS m/z 437

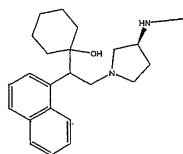
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3S)-1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 339; HRMS: $C_{22}H_{30}N_2O + H$ 에 대한 계산치, 339.24364; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 339.2441.

실시예 205: 1-[2-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 36과 동일한 방식으로, 1-[2-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 204)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 367.1; HRMS: $C_{24}H_{34}N_2O + H$ 에 대한 계산치, 367.27494; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 367.2729.

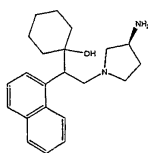
실시예 206: 1-[2-[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3S)-1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-e) 및 (3S)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 453.2

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3S)-1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 353; HRMS: $C_{25}H_{35}N_3O + H$ 에 대한 계산치, 353.25929; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 353.2589.

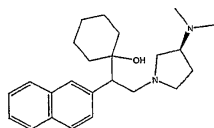
실시예 207: 1-[2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3S)-1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세트산(참조 실시예 1e) 및 (3S)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 453.2

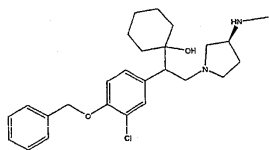
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3S)-1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 339; HRMS: $C_{22}H_{30}N_2O + H$ 에 대한 계산치, 339.24364; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 339.2421.

실시예 208: 1-[2-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 36과 동일한 방식으로, 1-[2-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 207)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 367.1; HRMS: $C_{24}H_{34}N_2O + H$ 에 대한 계산치, 367.27494; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 367.275.

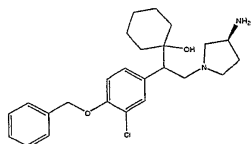
실시예 209: 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3S)-1-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 [4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-eee) 및 (3S)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 543.0

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-[4-옥시)-3-클로로페닐]-2-[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3S)-1-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 443. 1; HRMS: $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 443.24653; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 443.2449.

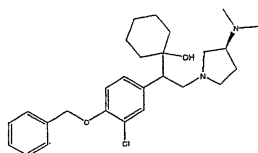
실시예 210: 1-{2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3S)-1-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 [4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-eee) 및 (3S)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 543.

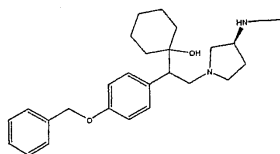
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3S)-1-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 429. 0; HRMS: $C_{25}H_{33}ClN_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 429.23088; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 429.232. $[M+H]^+$

실시예 211: 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 36과 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 210)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 457. 0; HRMS: $C_{27}H_{37}ClN_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 457.26218; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 457.2636.

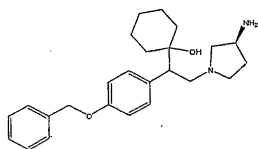
실시예 212: 1-{1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3S)-1-[[4-(벤질옥시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 (4-벤질옥시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실) 아세트산(참조 실시예 1n) 및 (3S)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 509.0

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3S)-1-[[4-(벤질옥시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 409.1; HRMS: $C_{26}H_{36}N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 409.28550; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 409. 2841

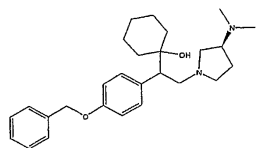
실시예 213: 1-{2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[4(벤질옥시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3S)-1-[[4-(벤질옥시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 (4-벤질옥시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실) 아세트산(참조 실시예 1n) 및 (3S)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 509.0

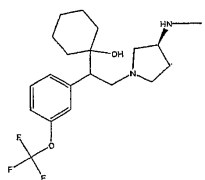
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-yl]-1-[4-(벤질옥시)페닐]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3S)-1-[[4-(벤질옥시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 395.1; HRMS : 에 대한 계산치 $C_{25}H_{34}N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 395.26985; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 395. 2696.

실시예 214 : 1-[1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-[(S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 36과 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-[(3S)-3-아미노]피롤리딘-1-일]-1-[4-(벤질옥시)페닐]에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 213)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 423. 1; HRMS: $C_{27}H_{38}N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 423.30115; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 423.302

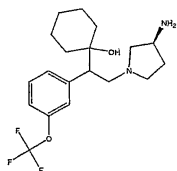
실시예 215: 1-(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸((3S)-1-((1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸)피롤리딘-3-일)카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1f) 및 (3S)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 487.0

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸((3S)-1-((1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸)피롤리딘-3-일)카바메이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 387. 1; HRMS: $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 387.22594; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 387.2255.

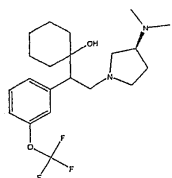
실시예 216: 1-{2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸((3S)-1-((1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸)피롤리딘-3-일)카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1f) 및 (3S)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 487.0

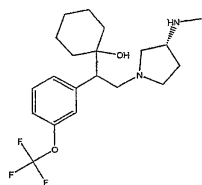
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸((3S)-1-((1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸)피롤리딘-3-일) 카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 373; HRMS: $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 373.21029; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 373.2106.

실시예 217: 1-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 36과 동일한 방식으로, 1-(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 216)으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 401; HRMS: $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 401.24159; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 401.2413.

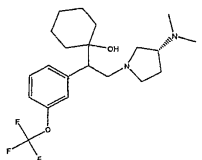
실시예 218: 1-[2-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급 부틸((3R)-1-((1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸)피롤리딘-3-일)카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1f) 및 (3R)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 487.0

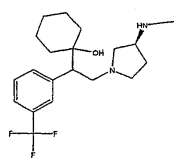
실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸((3R)-1-((1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸)피롤리딘-3-일) 카바메이트로부터 제조하였다. MS m/z 387; HRMS: $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 387.22594; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 387.225.

실시예 219: 1-[2-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 36과 동일한 방식으로, 1-(3R)-3-피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 218)으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 401; HRMS: $C_{21}H_{31}F_3O_2 + H$ 에 대한 계산치, 401.24159; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 401.2397.

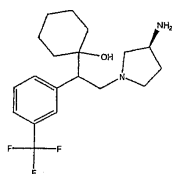
실시예 220: 1-{2-[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸((3S)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세틸)피롤리딘-3-일)카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트산(참조 실시예 1 m) 및 (3S)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 471.1

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-[(3S)-3-(메틸아미노)yl아미노]피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸((3S)-1-((1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세틸)피롤리딘-3-일) 카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 371; HRMS: $C_{20}H_{29}F_3N_2O + H$ 에 대한 계산치, 371.23102; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 371.2293.

실시예 221: 1-[2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

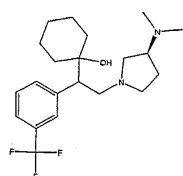


실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸((3S)-1-{(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세틸}피롤리딘-3-일)카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트산(참조 실시예 1m) 및 (3S)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 471.1

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸((3S)-1-{(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세틸}피롤리딘-3-일) 카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 357; HRMS: $C_{19}H_{27}F_3N_2O + H$ 에 대한 계산치,

357.21537; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 357.2139.

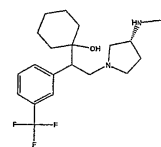
실시예 222: 1-{2-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 36과 동일한 방식으로, 1-{2-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 221)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 385. 1; HRMS: $C_{21}H_{31}F_3N_2O + H$ 에 대한 계산치,

385.24667; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 385.2454.

실시예 223: 1-2-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

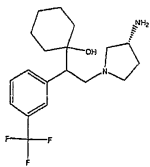


실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸((3R)-1-{(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세틸}피롤리딘-3-일)카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트산(참조 실시예 1m) 및 (3R)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 471.0

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸((3R)-1-{(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세틸}피롤리딘-3-일)카바메이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 371. 1; HRMS: $C_{20}H_{29}F_3N_2O + H$ 에 대한 계

산치, 371.23102; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 371.2296.

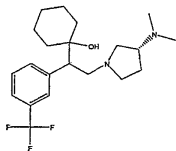
실시예 224: 1-{2-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸((36)-1-1(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세틸)피롤리딘-3-일)카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트산(참조 실시예 1m) 및 (3R)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 471.0

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸((3R)-1-{(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세틸}피롤리딘-3-일) 카바메이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 357. 1; HRMS: $C_{19}H_{27}F_3N_2O + H$ 에 대한 계산치, 357.21537; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 357.2154.

실시에 225: 1-{2-[(3R)-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 36과 동일한 방식으로, 1-{2-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 224)으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 385; HRMS: $C_{21}H_{31}F_3N_2O + H$ 에 대한 계산치, 385.24667; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 385.2454.

참조 실시예 2-a: 알킬화 반응: 산 중간체의 제조

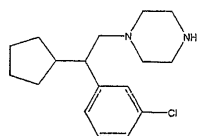
무수 테트라하이드로푸란(6mL) 중의 디이소프로필아민(1.80mL, 12.9mmol) 용액을 질소하에 -78°C 로 냉각시키고 n-부틸리튬(헥산 중의 2.4M, 5.4mL, 12.9mmol)용액으로 적가하여 처리하였다. 수득된 용액을 0°C 로 가온하고 15분 동안 교반하였다. 용액을 -78°C 로 재냉각시키고 캐놀러를 통해 테트라하이드로푸란(6mL) 중의 3-클로로페닐아세트산(1.0g, 5.9mmol)으로 처리하였다. 그 후, 반응물을 25°C 로 가온되도록 하고, 이를 45분 동안 교반한 후, -78°C 로 재냉각시켰다. 그 후, 사이클로헥틸 브로마이드(0.76mL, 7.1mmol)를 주사기를 통해 가하고, 수득된 혼합물을 -78°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온한 후, 밤새 교반하였다. 그 후, 반응물을 염화암모늄 포화 수용액을 가해 킨칭시키고 테트라하이드로푸란을 진공하에 제거하였다. 수득된 잔여물을 2N 수산화나트륨 수용액(30mL)에 용해시키고 에틸 아세테이트로 세척하였다(1 x 15mL). 그 후, 수성 층을 2 N 염산 수용액을 가해 pH = 1로 산성화시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고(3 x 15mL) 배합된 유기 추출물을 황산마그네슘 상에 건조시키고, 진공하에 농축시키고, 생성물을 바이오타지 호리즌(FLASH 25M, 실리카, 구배; 0% EtOAc/헥산 : 40% EtOAc/헥산)으로 정제하여 (3-클로로페닐)(사이클로헥틸)아세트산 1.08g(79%)을 투명한 오일로서 수득하였다. HRMS: $C_{13}H_{15}ClO_2-H$ 에 대한 계산치, 237.06823; 실측치(ESI, $[M-H]^-$), 237.0682

ss) 동일한 방식으로, (3-클로로페닐)(사이클로헥실)아세트산을 3-클로로페닐아세트산 및 사이클로헥실브로마이드로부터 제조하였다. HRMS: $C_{14}H_{17}ClO_2-H$ 에 대한 계산치, 251.0817; 실측치(ESI, $[M-H]^-$), 251.0849.

tt) 동일한 방식으로, (3-클로로페닐)(사이클로헥틸)아세트산을 3-클로로페닐아세트산 및 사이클로헥틸브로마이드로부터 제조하였다. HRMS: $C_{15}H_{19}ClO_2-H$ 에 대한 계산치, 265.0974; 실측치(ESI, $[M-H]^-$), 265.0985.

uu) 동일한 방식으로, (3-클로로페닐)(2-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 3-클로로페닐아세트산 및 사이클로헥센 옥사이드로부터 제조하였다. HRMS: $C_{14}H_{17}ClO_3-H$ 에 대한 계산치, 267.0766; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 267.0779

실시예 226: 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로펜틸에틸]피페라진 디하이드로클로라이드



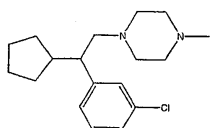
실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(3-클로로페닐)(사이클로펜틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (3-클로로페닐)(사이클로펜틸)아세트산(참조 실시예 2-a) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다.

HRMS: $C_{22}H_{31}ClN_2O_3 + H$ 에 대한 계산치, 407.2123; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 407.2094.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로펜틸에틸]피페라진 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(3-클로로페닐)(사이클로펜틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{17}H_{25}ClN_2$

+ H에 대한 계산치, 293.17845; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 293.1776

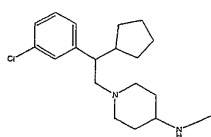
실시예 227: 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로펜틸에틸]-4-메틸피페라진 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로펜틸에틸]-4-메틸피페라진 디하이드로클로라이드를 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로펜틸에틸]피페라진(참조: 실시예 226)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 307.2;

HRMS: $C_{18}H_{27}ClN_2 + H$ 에 대한 계산치, 307.19410; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 307.1935.

실시예 228: 1-[2-(3-사이클로펜틸에틸)-N-메틸피페리딘-4-아민] 디하이드로클로라이드

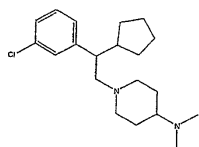


실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[(3-클로로페닐)(사이클로펜틸)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트를 (3-클로로페닐)(사이클로펜틸)아세트산(참조 실시예 2-a) 및 4-N-Boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{23}H_{33}ClN_2O_3 + H$ 에 대한 계산치, 421.2280; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 421.2269.

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로펜틸에틸]-N-메틸피페리딘-4-아민 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[(3-클로로페닐)(사이클로펜틸)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다.

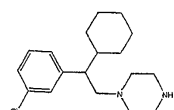
MS(ES) m/z 321.2; HRMS: $CeCtNz + H$ 에 대한 계산치, 321.20975; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 321.2088.

실시예 229 : 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로펜틸에틸]-N,N-디메틸피페리딘-4-아민 디하이드로클로라이드



실시예 36과 동일한 방식으로, 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로펜틸에틸]-N,N-디메틸피페리딘-4-아민 디하이드로클로라이드를 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로펜틸에틸]-N-메틸피페리딘-4-아민(참조: 실시예 228)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 335. 2; HRMS: $C_{20}H_{31}ClN_2 + H$ 에 대한 계산치, 335.22540; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 335.2243.

실시예 230: 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헥실에틸]피페라진 디하이드로클로라이드

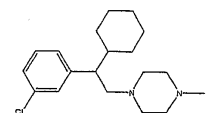


실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(3-클로로페닐)(사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (3-클로로페닐)(사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 2-b) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다.

HRMS: $C_{23}H_{33}ClN_2O_3 + H$ 에 대한 계산치, 421.2280; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 421.2261.

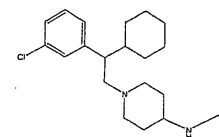
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헥실에틸]피페라진 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(3-클로로페닐)(사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{18}H_{27}ClN_2 + H$ 에 대한 계산치, 307.19410; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 307.1943.

실시예 231: 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헥실에틸]-4-메틸피페라진 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헥실에틸]-4-메틸피페라진 디하이드로클로라이드를 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헥실에틸]피페라진(참조: 실시예 230)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 321. 2; HRMS: $C_{19}H_{29}ClN_2 + H$ 에 대한 계산치, 321.20975; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 321.2108.

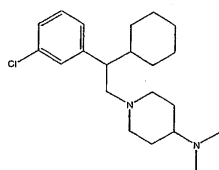
실시예 232: 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헥실에틸]-N-메틸피페리딘-4-아민 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 f(3-클로로페닐)(사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트를 (3-클로로페닐)(사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 2-b) 및 4-N-Boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{24}H_{35}ClN_2O_3 + H$ 에 대한 계산치, 435. 2436; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 435.2422.

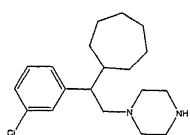
실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헥실에틸]-N-메틸피페리딘-4-아민 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[(3-클로로페닐)(사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 335. 3; HRMS: $C_{20}H_{31}ClN_2 + H$ 에 대한 계산치, 335.22540; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 335.2245.

실시예 233 : 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헥실에틸]-N,N-디메틸피페리딘-4-아민 디하이드로클로라이드



실시예 36과 동일한 방식으로, 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헥실에틸]-N,N-디메틸피페리딘-4-아민 디하이드로클로라이드를 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헥실에틸]-N-메틸피페리딘-4-아민(참조: 실시예 232)으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{21}H_{33}ClN_2 + H$ 에 대한 계산치, 349.24105; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 349.2422.

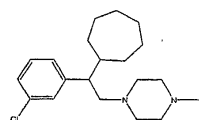
실시예 234: 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헵틸에틸]피페라진 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급 4-[(3-클로로페닐)(사이클로헵틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (3-클로로페닐)(사이클로헵틸)아세트산(참조 실시예 2-c) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS m/z 379

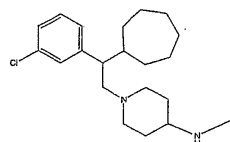
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헵틸에틸]피페라진 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(3-클로로페닐)(사이클로헵틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 321. 2; HRMS: $C_{19}H_{29}ClH_2 + H$ 에 대한 계산치, 321.20975; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 321.2105.

실시예 235: 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헵틸에틸]-4-메틸피페라진 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헵틸에틸]-4-메틸피페라진 디하이드로클로라이드를 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헵틸에틸]피페라진(참조: 실시예 234)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 335.2; HRMS: $C_{20}H_{31}ClN_2 + H$ 에 대한 계산치, 335.22540; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 335.2253.

실시예 236 : 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헵틸에틸]-N-메틸피페리딘-4-아민 디하이드로클로라이드

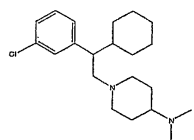


실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3-클로로페닐)(사이클로헵틸)아세틸}피페리딘-4-일}카바메이트를 (3-클로로페닐)(사이클로헵틸)아세트산(참조 실시예 2-c) 및 4-N-Boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS m/z 449

실시에 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헥틸에틸]-N-메틸피페리딘-4-아민 디하이드로클로라이드를 3급 부틸 {1-[(3-클로로페닐)(사이클로헥틸)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다.

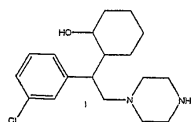
MS(ES) m/z 349. 2; HRMS: $C_{21}H_{33}ClN_2 + H$ 에 대한 계산치, 349.24105; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 349.2412.

실시에 237: 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헥틸에틸]-N,N-디메틸피페리딘-4-아민 디하이드로클로라이드



실시에 36과 동일한 방식으로, 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헥틸에틸]-N,N-디메틸피페리딘-4-아민 디하이드로클로라이드를 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헥틸에틸]-N-메틸피페리딘-4-아민(참조: 실시예 236)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 363. 3; HRMS: 에 대한 계산치 $C_{22}H_{35}ClN_2 + H$ 에 대한 계산치, 363.25670; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 363.2578.

실시에 238: 2-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

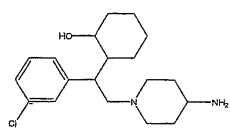


단계 1: 메틸렌 클로라이드(12ml) 중의 (3-클로로페닐)(2-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 2-d)(1.25g, 4.66mmol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(3.1g, 7.0mmol) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트(0.87g, 4.66mmol) 용액을 트리에틸아민(0.98ml, 7.0mmol)으로 처리하였다. 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반한 후, 용매를 진공하에 제거하고, 생성물을 바이오타지 호리즌(FLASH 40 M, 실리카, 구매; 0% EtOAc/헥산 : 25% EtOAc/헥산)으로 정제하여 락톤인 3-(3-클로로페닐) 헥사하이드로-1-벤조푸란-2(3H)-온 0.97g(83%)을 투명한 오일로서 수득하였다. HRMS: $C_{14}H_{15}ClO_2 + H$ 에 대한 계산치, 251.0861; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 251.0844.

단계 2: 무수 테트라하이드로푸란(7ml) 중의 3-(3-클로로페닐) 헥사하이드로-1-벤조푸란-2(3e-온(540mg, 2.19mmol) 용액을 질소하에 -78℃로 냉각시키고 DiBAL(톨루엔 중의 1.0M, 3.07ml, 3.07mmol) 용액으로 적가하여 처리하였다. 수득된 용액을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 1M 황산 수용액으로 처리하여 침전된 염을 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 디에틸 에테르 및 물로 분쇄하였다. 유기 층을 이탄산나트륨 포화 수용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 조악한 생성물을 바이오타지 호리즌(FLASH 25M, 실리카, 구매; 0% EtOAc/헥산 : 35% EtOAc/헥산)으로 정제하여 락톤인 3-옥타하이드로-1-벤조푸란-2-올 0.38g(69%)을 백색 발포체로서 수득하였다. HRMS: $C_{14}H_{17}ClO_2-H$ 에 대한 계산치, 251.0817; 실측치(ESI, $[M-H]^-$), 251.0835.

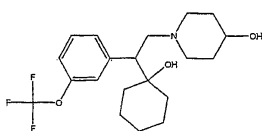
단계 3: 디클로로에탄(3ml) 중의 3-(3-클로로페닐)옥타하이드로-1-벤조푸란-2-올(175mg, 0.69mmol) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트(128mg, 0.69mmol) 용액을 나트륨 트리시아세트옥시보로하이드라이드(220mg, 1.04mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 염화암모늄 포화 수용액으로 세척하였다(3회). 유기 층을 황산마그네슘 상에 건조시키고, 진공하에 농축시키고, 생성물을 바이오타지 호리즌(FLASH 25M, 실리카, 구매; 0% EtOAc/헥산 : 30% EtOAc/헥산)으로 정제하였다. 이 물질을 메탄올(0.5ml)에 용해시키고, 염산의 포화 메탄올성 용액(0.5ml)으로 처리한 후, 디에틸 에테르로 처리하였다. 냉장실에서 16시간 동안 결정화시킨 후, 수득된 고체를 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하에 건조시켜 2-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드 250mg(83%)을 백색 고체로서 수득한다. HRMS: $C_{18}H_{27}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 323.18901; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 323.1891.

실시예 239: 212-(4-아미노피페리딘-1-yl)-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 238의 단계 3과 동일한 방식으로, 2-[2-(4-아미노피페리딘-1-yl)-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3-(3-클로로페닐)옥타하이드로-1-벤조푸란-2-올(참조: 실시예 238, 단계 2) 및 N-Boc-4-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{19}H_{29}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 337.20467; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 337.2031.

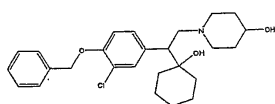
실시예 240: 1-{2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}피페리딘-4-올 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-(1-하이드록시사이클로헥실) [3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피페리딘-4-올을 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-f) 및 4-하이드록시피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 402.0

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}피페리딘-4-올 하이드로클로라이드를 1-{(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피페리딘-4-올로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 388. 0; HRMS: $C_{20}H_{28}F_3NO_3 + H$ 에 대한 계산치, 388.20995; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 388.2103.

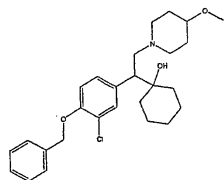
실시예 241: 1-[2-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페리딘-4-올 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-올을 [4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-eee) 및 4-하이드록시피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 458.0

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페리딘-4-올 하이드로클로라이드를 1-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-올로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 444. 1; HRMS: $C_{26}H_{34}ClNO_3 + H$ 에 대한 계산치, 444.23055; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 444.2316.

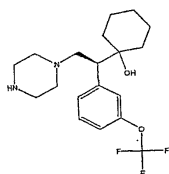
실시예 242: 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(4-메톡시피페리딘-1-yl)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(4-메톡시피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]사이클로헥산올을 [4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1eee) 및 4-메톡시피페리딘(Baker, W. R.; Fung, A. K. I, Kleinhart, H. D et. Al. J. Med. Chem. 1992,35(10), 1722-1734)으로부터 제조하였다. MS m/z 379

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(4-메톡시피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산올 하이드로클로라이드를 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(4-메톡시피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]사이클로헥산올로부터 제조하였다. HRMS: $C_{27}H_{31}ClNO_3 + H$ 에 대한 계산치, 458.24620; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 458.2443.

실시예 243: 1-{(1S)-2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



라세믹 3급-부틸 4-{(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 23, 단계 1)를 약 50mg/ml의 농도로 메탄올에 용해시켰다. 수득된 용액을 초임계 유체 크로마토그래피 장치에 주입 용적 750으로 주입하였다. 하기 기재된 조건을 사용하여 에난티오머가 용해된 기선을 수집하였다. 각 에난티오머의 에난티오머 순도는 분석용 초임계 유체 크로마토그래피(Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA)를 사용하는 2.0ml/분에서 키랄팩(Chiralpak) AD-H 5u, 250mm x 4.6mm ID 컬럼을 사용하는 동일한 초임계 유체 크로마토그래피 조건하에 측정되었다.

SFC 장치: Berger MultiGram PrepSFC(Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702)

컬럼: 키랄팩(Chiralpak) AD-H; 5u; 250mm x 20mm ID (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

컬럼 온도: 35℃

SFC 조절제: 10% EtOH

유속: 50ml/분

출구 압력: 100bar

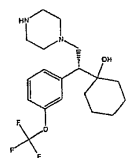
검출기: 220nm에서 UV

3급-부틸 4-{(2R)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피페라진-1-카복실레이트를 피크 1에서 분리하였다. MS(ES) m/z 487.2; HRMS: $C_{24}H_{33}F_3N_2O_5 + H$ 에 대한 계산치, 487.2442 + H; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 487.2428; $[\alpha]_D^{25} = +23^\circ$ (c = 0.00116G/ml, EtOH);

3급-부틸 4-((2S)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸)피페라진-1-카복실레이트를 피크 2에서 분리하였다. MS(ESI) m/z 487; HRMS: $C_{24}H_{33}F_3N_2O_5 + H$ 에 대한 계산치, 487.2442; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), $[\alpha]_D^{25} = -19^\circ$ ($c = 0.0112\text{G/ml}$, MeOH).

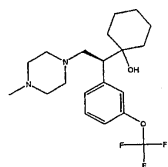
실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-((1S)-2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-((2R)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸)피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 373. 2; HRMS: $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 373.21029; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 373.2094; $[\alpha]_D^{25} = +2.2^\circ$ ($c = 0.0099\text{G/ml}$, MeOH).

실시에 244: 1-((1R)-2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



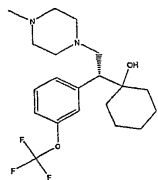
실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-1(1R)-2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-((2S)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸)피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시에 243)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 373.1; HRMS: $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 373.21029; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 373.2102.

실시에 245: 1-((1S)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



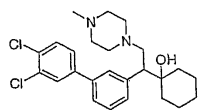
실시에 24와 동일한 방식으로, 1-((1S)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-((1S)-2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸)사이클로헥산을(참조: 실시에 243)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 387.2; HRMS: $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 387.22594; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 387.2249.

실시에 246: 1-((1R)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



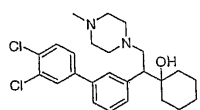
실시에 24와 동일한 방식으로, 1-((1R)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-((1R)-2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸)사이클로헥산을(참조: 실시에 244)으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 387.22594; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 387.2269.

실시예 247: 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 (참조: 실시예 135)으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 447; HRMS: $C_{25}H_{32}Cl_2N_2O + H$ 에 대한 계산치, 447.19699; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 447.1979.

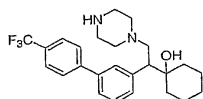
실시예 248: 1-{2-피페라진-1-일-1-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-3-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(3'-트리플루오로메톡시-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 135, 단계 2) 및 3-트리플루오로메톡시 페닐 보론산으로부터 제조하였다.

실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-{2-피페라진-1-일-1-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-3-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3'-트리플루오로메톡시-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 449; HRMS: $C_{25}H_{31}F_3N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 449.24159; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 449.2434.

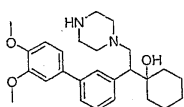
실시예 249: 1-{2-피페라진-1-일-1-[4'-(트리플루오로메틸)-1,1'-바이페닐-3-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(4'-트리플루오로메틸-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 135, 단계 2) 및 4-트리플루오로메틸 페닐 보론산으로부터 제조하였다.

실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-{2-피페라진-1-일-1-[4'-(트리플루오로메틸)-1,1'-바이페닐-3-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(4'-트리플루오로메틸-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 433; HRMS: $C_{25}H_{31}F_3N_2O + H$ 에 대한 계산치, 433.24667; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 433.2474.

실시예 250: 1-[1-(3',4'-디메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

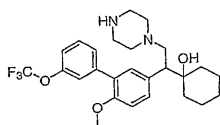


실시에 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4- r 2-(3', 4'-디메톡시-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시에 135, 단계 2) 및 3',4'-디메톡시 페닐 보론산으로부터 제조하였다.

실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(3', 4'-디메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3',4'-디메톡시-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 425; HRMS: $C_{26}H_{36}N_2O_3 + H$ 에 대한 계산치,

425.28042; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 425.2801.

실시에 251 : 1-{1-[6-메톡시-3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-3-일]2-피페라진-1-일}에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



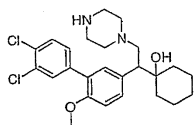
단계 1: 실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급 4-[3-브로모-4-메톡시페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트]피페라진-1-카복실레이트를 (3-브로모-4-메톡시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시에 1-I) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다.

단계 2 : 실시에 135의 단계 2와 동일한 방식으로 3급-부틸 4-[2-(3-브로모, 4-메틸옥시페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(3-브로모-4-메톡시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세트]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다.

단계 3 : 실시에 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시-사이클로헥실)-2-(6-메톡시-3'-트리플루오로메톡시-바이페닐-3-일)-에틸]-피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(3-브로모,4-메톡시페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트 및 3-트리플루오로메톡시 페닐 보론산으로부터 제조하였다.

단계 4 : 실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-{1- r 6-메톡시-3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-3-일]-2-피페라진-1-일}에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시-사이클로헥실)-2-(6-메톡시-3'-트리플루오로메톡시-바이페닐-3-일)-에틸]-피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 479; HRMS: $C_{26}H_{33}F_3N_2O_3 + H$ 에 대한 계산치, 479.25215; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 479.2529.

실시에 252: 1-[1-(3',4'-디클로로-6-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

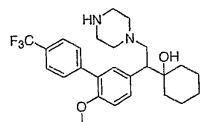


실시에 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(3',4'-디클로로-6-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸-4-[2-(3-브로모,4-메톡시페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시에 251, 단계 2) 및 3,4-디클로로페닐 보론산으로부터 제조하였다. MS m/z 563; HRMS: $C_{30}H_{40}Cl_2N_2O_4$ 에 대한 계산치, 562.2365; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 563.2471.

실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(3',4'-디클로로-6-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3',4'-디클로로-6-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 463; HRMS:

$C_{25}H_{32}Cl_2N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 463.19191; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 463.1933.

실시에 253: 1-{1-(6-메톡시-4'-(트리플루오로메틸)-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

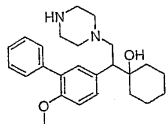


실시에 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(4'-트리플루오로메틸-6-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(3-브로모,4-메톡시페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시에 251, 단계 2) 및 4-트리플루오로메틸 페닐 보론산으로부터 제조하였다.

실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-{1-[6-메톡시-4'-(트리플루오로메틸)-1,1'-바이페닐-3-일]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(4'-트리플루오로메틸-6-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 463; HRMS:

$C_{26}H_{33}F_3N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 463.25724; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 463.256.

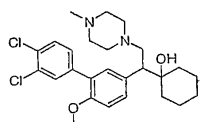
실시에 254: 1-[1-(6-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-r2-(6-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(3-브로모,4-메톡시페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시에 251, 단계 2) 및 페닐 보론산으로부터 제조하였다.

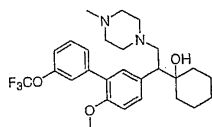
실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(6-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-IV 에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(6-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 395.2; HRMS: $C_{25}H_{34}N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 395.2695; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 395.2693.

실시에 255: 1-[1-(3',4'-디클로로-6-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



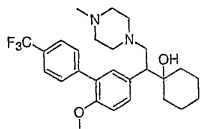
실시에 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3',4'-디클로로-6-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3',4'-디클로로-6-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시에 252)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 477.2; HRMS: $C_{26}H_{34}Cl_2N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 477.20756; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 477.2064.

실시예 256: 1-[1-[6-메톡시-3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



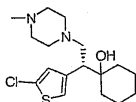
실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-[6-메톡시-3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-3-일]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3'-트리플루오로메톡시-6-메톡시-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 251)로부터 제조하였다. MS m/z 493; HRMS: 에 대한 계산치 $C_{27}H_{35}F_3N_2O_3 + H$ 에 대한 계산치, 493.26780; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 493.2692.

실시예 257: 1-[1-[6-메톡시-4'-(트리플루오로메틸)-1,1'-바이페닐-3-일]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-[6-메톡시-4'-(트리플루오로메틸)-1,1'-바이페닐-3-일]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(6-메톡시-4'-(트리플루오로메틸)-1,1'-바이페닐-3-일)-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 253)로부터 제조하였다. MS m/z 477; HRMS: $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 477.27289; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 477.2728.

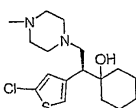
실시예 258: 1-[(1R)-1-(5-클로로티엔-3-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



R-3급-부틸 4-[2-(5-클로로티엔-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(5-클로로티엔-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 144)로부터 키랄 컬럼 크로마토그래피(Chiral OD-H, 100% 아세토니트릴, 16ml/분)를 사용하여 분리하였다. 용리 시간=9.9분, (-)-CD

실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[(1R)-1-(5-클로로티엔-3-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 상기 분리된 생성물로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{25} = -15^\circ$ ($c = 0.0092\text{g/ml}$, MeOH); MS(ESI) m/z 343.1627; HRMS: $C_{17}H_{27}ClN_2OS + H$ 에 대한 계산치, 343.16108; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 343.1627.

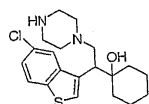
실시예 259: 1-[(1S)-1-(5-클로로티엔-3-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



S-3급-부틸 4-[2-(5-클로로티엔-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(5-클로로티엔-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 144)로부터 키랄 컬럼 크로마토그래피(Chiral OD-H, 100%아세토니트릴, 16ml/분)를 사용하여 분리하였다. 용리 시간=11.8분, (+)-CD

실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[(1S)-1-(5-클로로티엔-3-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 상기 분리된 생성물로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{25} = +16^\circ$ ($c = 0.0081\text{g/ml}$, MeOH); MS(ESI) m/z 343; HRMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{OS} + \text{H}$ 에 대한 계산치, 343.16108; 실측치(ESI, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 343.1606.

실시예 260: 1-[1-(5-클로로-1-벤조티엔-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



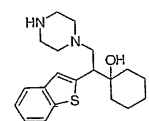
단계 1: 실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(5-클로로-1-벤조티엔-3-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 5-클로로벤조티오펜-3-아세트산 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 395.0; HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 계산치, 394.1118; 실측치(ESI, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 395.1201.

단계 2: 실시예 141의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(5-클로로-1-벤조티엔-3-일)-2-1-하이드록시사이클로헥실]아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(5-클로로-1-벤조티엔-3-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다.

단계 3: 실시예 135의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(5-클로로-1-벤조티엔-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(5-클로로-1-벤조티엔-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다.

단계 4: 실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(5-클로로-1-벤조티엔-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(5-클로로-1-벤조티엔-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하고, 무색 분말로서 분리하였다. MS m/z 379; HRMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{OS} + \text{H}$ 에 대한 계산치, 379.16108; 실측치(ESI, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 379.1607.

실시예 261: 1-[1-(1-벤조티엔-2-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



단계 1: 메틸렌 클로라이드(50ml) 중의 벤조[b]티오펜-2-카바Idehyde(1.0g, 6.17mmol) 및 카본 테트라브로마이드(3.1g, 9.25mmol) 용액을 0℃로 냉각시켰다. 메틸렌 클로라이드(20ml) 중의 트리페닐포스핀(4.86g, 18.3mmol) 용액을 적가하였다. 1/2시간 후, 용액을 실리카 겔의 플러그에 위치시키고, 20% 에틸 아세테이트: 헥산으로 용리시켰다. 용리액을 농축시켜 2-(2,2-디브로모-비닐)벤조[b]티오펜 1.3g(67%)을 황색 오일로서 분리하고, 이를 다음 단계에서 이처럼 사용하였다.

단계 2: 50ml들이 둥근바닥 플라스크를 2-(2,2-디브로모-비닐)-벤조[b]티오펜(1.0g, 3.17mmol), 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트(0.09g, 4.76mmol) 및 수산화칼륨(0.71g, 12.5mmol)으로 채웠다. 테트라하이드로푸란:물(4:1)의 용액을 가하고, 용액을 70℃에서 18시간 동안 가열하였다. 그 후, 용액을 농축시키고 잔여물을 2N 염산 수용액으로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 에틸 아세테이트를 건조시키고, 농축시키고, 잔여물을 바이오타지(FLASH 40 M, 실리

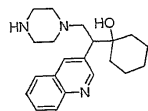
카, 60% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 크로마토그래피하여 3급-부틸 4-[2-(1-벤조티엔-2-일)-1-하이드록시에틸]피페라진-1-카복실레이트 0.75g(65%)을 회백색 고체로서 수득하였다. MS(ES) m/z 305.1; HRMS: $C_{19}H_{26}N_2O_3S$ 에 대한 계산치, 362.1664; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 361.1569.

단계 3 : 실시예 141의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-f(1-벤조티엔-2-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(1-벤조티엔-2-일)-1-하이드록시에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 사용하였다.

단계 4 : 실시예 135의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-벤조티엔-2-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(1-벤조티엔-2-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다.

단계 5 : 실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(1-벤조티엔-2-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-벤조티엔-2-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 345.2; HRMS: $C_{20}H_{28}N_2OS + H$ 에 대한 계산치, 345.20006; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 345.199.

실시예 262: 1-(2-피페라진-1-일-1-퀴놀린-3-일에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



단계 1: 실시예 261의 단계 1과 동일한 방식으로, 3-(2,2-디브로모-비닐)-퀴놀린을 퀴놀린-3-카복스알데히드로부터 제조하였다.

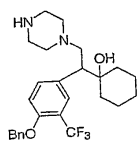
단계 2 : 실시예 261의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-(퀴놀린-3-일아세틸)피페라진-1-카복실레이트를 3-(2,2-디브로모-비닐)-퀴놀린으로부터 제조하였다. MS m/z 356; HRMS: $C_{20}H_{25}N_3O_3$, 355.1896; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 356.1963.

단계 3 : 실시예 261의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-f(2-퀴놀린-3-일)-2-1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-(퀴놀린-3-일아세틸)피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다.

단계 4: 실시예 261의 단계 4와 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(2-퀴놀린-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(2-퀴놀린-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다.

단계 5 : 실시예 261의 단계 5와 동일한 방식으로, 1-(2-피페라진-1-일-1-퀴놀린-3-일)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(2-퀴놀린-3-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS m/z 340; HRMS: $C_{21}H_{29}N_3O + H$ 에 대한 계산치, 340.23889; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 340.2402.

실시예 263: 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



단계 1: 트리플루오로아세트산(50ml) 중의 2-트리플루오로메틸 페놀(5.0g, 30.86mmol) 및 헥사메틸렌테트라민(8.64g, 61.72mmol) 용액을 65°C에서 18시간 동안 가열하였다. 그 후, 용액을 농축시키고 2N 염산 수용액으로 희석하였다. 산 상

을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 배합된 유기 추출물을 황산마그네슘 상에 건조시키고 농축시켰다. 잔여물을 바이오 타지(FLASH 40 M, 실리카, 20% 에틸 아세테이트/헥산)로 크로마토그래피하여 4-하이드록시-3-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 188. 9; HRMS: C₈H₅F₃O₂에 대한 계산치, 190.0242; 실측치(ESI, [M+H]⁺), 191.0324.

단계 2: 디메틸 포름아미드(20ml) 중의 4-하이드록시-3-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드(1.5g, 8.0mmol), 벤질 브로마이드(1.51g, 8.8mmol) 및 탄산칼륨(1.66g, 12.0mmol) 용액을 물(100ml)과 교반하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 배합하고, 물로 2회 세척하고, 황산마그네슘 상에 건조시켰다. 진공하에 농축시켜 4-벤질옥시-3-(트리플루오로메틸)-벤즈알데히드 1.7g을 수득하고, 이를 다음 단계에서 이처럼 사용하였다.

단계 3 : 실시예 261의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-벤질옥시-4-(2,2-디브로모-비닐)-2-트리플루오로메틸-벤젠을 4-벤질옥시-3-(트리플루오로메틸)-벤즈알데히드로부터 제조하였다.

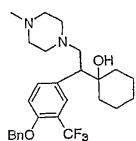
단계 4 : 실시예 261의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-{[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐]아세틸}피페라진-1-카복실레이트를 1-벤질옥시-4-(2,2-디브로모-비닐)-2-트리플루오로메틸-벤젠으로부터 제조하였다.

단계 5 : 실시예 135의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-{[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐]아세틸}피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 577; HRMS: C₃₁H₃₉F₃N₂O₅에 대한 계산치, 576. 2811; 실측치(ESI, [M+H]⁺), 577.2901.

단계 6: 실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-f2-f4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 563.1; HRMS: C₃₁H₄₁F₃N₂O₄에 대한 계산치, 562.3018; 실측치(ESI, [M+H]⁺), 563.3096.

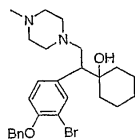
단계 7: 실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피페라진-1-일 에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 463.0; HRMS: C₂₆H₃₃F₃N₂O₂ + H에 대한 계산치, 463.25724; 실측치(ESI, [M+H]⁺), 463.2554.

실시예 264: 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 477.1; HRMS: C₂₇H₃₅F₃N₂O₂ + H에 대한 계산치, 477.27289; 실측치(ESI, [M+H]⁺), 477.2711.

실시예 265: 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-브로모페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



단계 1: 실시예 263의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-벤질옥시-3-브로모-벤즈알데히드를 3-브로모-4-하이드록시-벤즈알데히드로부터 제조하였다.

단계 2: 실시예 261의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-벤질옥시-4-(2,2-디브로모-비닐)-2-브로모-벤젠을 4-벤질옥시-3-브로모-벤즈알데히드로부터 제조하였다.

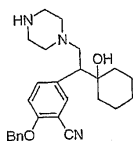
단계 3 : 실시예 261의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-{[4-(벤질옥시)-3-브로모페닐]아세틸}피페라진-1-카복실레이트를 1-벤질옥시-4-(2,2-디브로모-비닐)-2-브로모-벤젠으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 432.9; HRMS: $C_{24}H_{20}BrN_2O_4$ 에 대한 계산치, 488.1311; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 489.1394.

단계 4: 실시예 135의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)-3-브로모페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)-3-브로모페닐]아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 587.0; HRMS: C₃₀H₃₉BrN₂O₅에 대한 계산치, 586.2042; 실측치(ESI, [M+H]⁺), 587.2139.

단계 5: 실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)-3-브로모페닐](1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)-3-브로모페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다.

단계 6: 실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-브로모페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)-3-브로모페닐](1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 487.0; HRMS: $C_{26}H_{35}BrN_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 487.19601; 실측치(ESI, $[M+H]^+ [M+H]^+$), 487.1978.

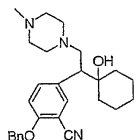
실시예 266: 2-(벤질옥시)-5-[1-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-피페라진-1-일에틸]벤조니트릴 디하이드로클로라이드



단계 1: 실시예 160의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)-3-시아노페닐](1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)-3-브로모페닐](1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 265, 단계5)로부터 제조하였다.

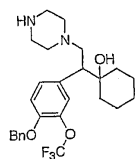
단계 2: 실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 2-(벤질옥시)-5-[1-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-피페라진-1-일 에틸]벤조니트릴 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)-3-시아노페닐](1-하이드록시사이클로헥실)에 틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 420.1; HRMS: $C_{26}H_{33}N_3O_2 + H$ 에 대한 계산치, 420.26510; 질측치(ESI, $[M+H]^+$), 420.263.

실시에 267: 2-(벤질옥시)-5-[1-1-하이드록시사이클로헥실)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]벤조니트릴 디하이드로 클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 2-(벤질옥시)-5-[1-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]벤조니트릴 디하이드로클로라이드를 2-(벤질옥시)-5-[1-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-피페라진-1-일에틸]벤조니트릴 디하이드로클로라이드(참조: 실시예 267)로부터 제조하였다. MS m/z 434; HRMS: $C_{27}H_{35}N_3O_2 + H$ 에 대한 계산치, 434.28075; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 434.2821.

실시예 268: 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



단계 1: 실시예 263의 단계 1과 동일한 방식으로, 4-하이드록시-3-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 2-트리플루오로메톡시 페놀로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 204.9; HRMS: $C_8H_5F_3O_3$ 에 대한 계산치, 206.0191; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 207.0279.

단계 2: 실시예 263의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-벤질옥시-3-트리플루오로메톡시-벤즈알데히드를 으로부터 제조하였다. 4-하이드록시-3-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드.

단계 3: 실시예 261의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-벤질옥시-4-(2,2-디브로모-비닐)-2-(트리플루오로메톡시)-벤젠을 4-벤질옥시-3-트리플루오로메톡시-벤즈알데히드로부터 제조하였다. HRMS: $C_{16}H_{11}Br_2F_3O_2$ 에 대한 계산치, 449.9078; 실측치(EI, M^+), 449.9079

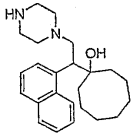
단계 4: 실시예 261의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-{[4-(벤질옥시)-3-트리플루오로메톡시페닐]아세틸}피페라진-1-카복실레이트를 1-벤질옥시-4-(2,2-디브로모-비닐)-2-(트리플루오로메톡시)-벤젠으로부터 제조하였다.

단계 5: 실시예 135의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-{[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메톡시 페닐)](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸}피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-{[4-(벤질옥시)-3-트리플루오로메톡시페닐]아세틸}피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다.

단계 6: 실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-{[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸}피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다.

단계 7: 실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 479.0; HRMS: $C_{26}H_{33}F_3N_2O_3 + H$ 에 대한 계산치, 479.25215; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 479.2506.

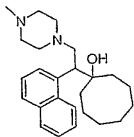
실시예 269: 1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로옥탄을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로옥틸)(1-나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (1-나프틸)(1-하이드록시사이클로옥틸)아세트산(참조 실시예 1-ddd) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 481.

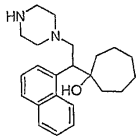
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로옥탄올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로옥틸)(1-나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 367; HRMS: $C_{24}H_{34}N_2O + H$ 에 대한 계산치, 367.27494; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 367.2732.

실시예 270: 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(1-나프틸)에틸]사이클로옥탄올 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(1-나프틸 에틸]사이클로옥탄올 디하이드로클로라이드를 1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로옥탄올 디하이드로클로라이드(참조: 실시예 269)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 381; HRMS: $C_{25}H_{36}N_2O + H$ 에 대한 계산치, 381.29059; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 381.2893.

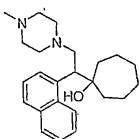
실시예 271: 1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헵탄올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헵틸)(1-나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (1-나프틸)(1-하이드록시사이클로헵틸)아세트산(참조 실시예 1-fff) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 467.4.

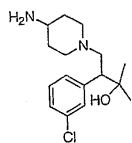
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헵탄올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헵틸)(1-나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS (ES) m/z 353.3; HRMS: $C_{23}H_{32}N_2O + H$ 에 대한 계산치, 353.25929; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 353.2609.

실시예 272: 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헵탄올



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(1-나프틸 에틸]사이클로헵탄올 디하이드로클로라이드를 1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헵탄올 디하이드로클로라이드(참조: 실시예 271)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 367.3; HRMS: $C_{24}H_{34}N_2O + H$ 에 대한 계산치, 367.27494; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 367.2733.

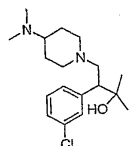
실시예 273: 4-(4-아미노피페리딘-1-일)-3-(3-클로로페닐)-2-메틸부탄-2-올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[2-(3-클로로페닐)-3-하이드록시-3-메틸부타노일]피페리딘-4-일}카바메이트를 으로부터 제조하였다. 2-(3-클로로페닐)-3-하이드록시-3-메틸부탄산(참조 실시예 1-ggg) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 411.0.

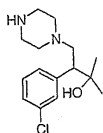
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-(4-아미노피페리딘-1-일)-3-(3-클로로페닐)-2-메틸부탄-2-올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[2-(3-클로로페닐)-3-하이드록시-3-메틸부타노일]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 297; HRMS: $C_{16}H_{25}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 297.17337; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 297.1734.

실시예 274: 3-(3-클로로페닐)-4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-2-메틸부탄-2-올 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 3-(3-클로로페닐)-4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-2-메틸부탄-2-올 디하이드로클로라이드를 4-(4-아미노피페리딘-1-일)-3-(3-클로로페닐)-2-메틸부탄-2-올 디하이드로클로라이드(참조: 실시예 273)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 325; HRMS: $C_{18}H_{29}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 325.20467; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 325.2063.

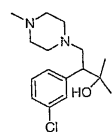
실시예 275: 3-(3-클로로페닐)-2-메틸-4-피페라진-1-일부탄-2-올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(3-클로로페닐)-3-하이드록시-3-메틸부타노일]피페라진-1-카복실레이트를 2-(3-클로로페닐)-3-하이드록시-3-메틸부탄산(참조 실시예 1-ggg) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 397.0.

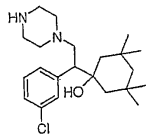
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 3-(3-클로로페닐)-2-메틸-4-피페라진-1-일부탄-2-올 디하이드로클로라이드를 1 3급-부틸 4-[2-(3-클로로페닐)-3-하이드록시-3-메틸부타노일]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 283.0; HRMS: $C_{15}H_{23}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 283.15772; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 283. 1581.

실시예 276: 3-(3-클로로페닐)-2-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-2-올 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 3-(3-클로로페닐)-2-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-2-올 디하이드로클로라이드를 3-(3-클로로페닐)-2-메틸-4-피페라진-1-일부탄-2-올 디하이드로클로라이드(참조: 실시예 275)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 297.0; HRMS: $C_{16}H_{25}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 297.17337; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 297.1719.

실시예 277: 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]-3,3,5,5-테트라메틸사이클로hex산을 디하이드로클로라이드

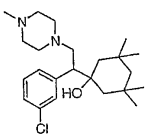


실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(3-클로로페닐)(1-하이드록시-3,3,5,5-테트라메틸헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3-클로로페닐(1-하이드록시-3,3,5,5-테트라메틸사이클로hex실)아세트산(참조 실시예 1-hhh) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]-3,3,5,5-테트라메틸사이클로hex산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(3-클로로페닐)(1-하이드록시-3,3,5,5-테트라메틸사이클로hex실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 379.3; HRMS: $C_{22}H_{35}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 379.25161;

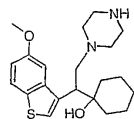
실측치(ESI, $[M+H]^+$), 379.2527.

실시예 278: 1-[1-(3-클로로페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-3,3,5,5-테트라메틸사이클로hex산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-3,3,5,5-테트라메틸사이클로hex산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]-3,3,5,5-테트라메틸사이클로hex산을 디하이드로클로라이드(참조: 실시예 277)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 393; HRMS: $C_{23}H_{37}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 393.26727; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 393.2653.

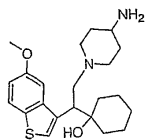
실시예 279: 1-[1-(5-메톡시-1-벤조티엔-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로hex산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로hex실)(5-메톡시-1-벤조티엔-3-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (1-하이드록시-사이클로hex실)-(5-메톡시-벤조[b]티오펜-3-일)-아세트산(참조 실시예 1-iii) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 489.0.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(5-메톡시-1-벤조티엔-3-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로hex산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로hex실)(5-메톡시-1-벤조티엔-3-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 375.1; HRMS: $C_{21}H_{30}N_2O_2S + H$ 에 대한 계산치, 375.21062; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 375.2117.

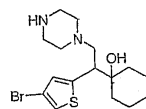
실시예 280: 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(5-메톡시-1-벤조티엔-3-일)에틸]사이클로hex산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(5-메톡시-1-벤조티엔-3-일)아세틸]피페리딘-4-일 카바메이트를 (1-하이드록시-사이클로헥실)-(5-메톡시-벤조[b]티오펜-3-일)-아세트산(참조 실시예 1-iii) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일-(5-메톡시-1-벤조티엔-3-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(5-메톡시-1-벤조티엔-3-일)아세틸]피페리딘-4-일 카바메이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 389.0; HRMS: $C_{22}H_{32}N_2O_2S + H$ 에 대한 계산치, 389.22627; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 389.2262.

실시예 281: 1-1-(4-브로모티엔-2-일)-2-피페라진-1-일에틸 사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



단계 1: 실시예 261의 단계 1과 동일한 방식으로, 4-브로모-2-(2,2-디브로모비닐) 티오펜을 4-브로모-2-티오펜카복스알데히드로부터 제조하였다.

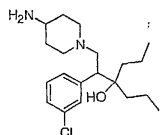
단계 2: 실시예 261의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(4-브로모티오펜-2-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 4-브로모-2-(2,2-디브로모비닐)티오펜으로부터 제조하였다.

단계 3: 실시예 135의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(4-브로모-티오펜-2-일)-2-(1-하이드록시-사이클로헥실)-아세틸]-피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(4-브로모티오펜-2-일)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다.

단계 4: 실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 4-[2-(4-브로모-티오펜-2-일)-2-(1-하이드록시-사이클로헥실)-에틸]-피페라진-1-카복실레이트를 4-[2-(4-브로모-티오펜-2-일)-2-(1-하이드록시-사이클로헥실)-아세틸]-피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다.

단계 5: 실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(4-브로모티오펜-2-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 4-[2-(4-브로모-티오펜-2-일)-2-(1-하이드록시-사이클로헥실)-에틸]-피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 372.9; HRMS: C₁₆H₂₅BrN₂OS + H에 대한 계산치, 373.09492; 실측치(ESI, [M+H]⁺), 373.0932.

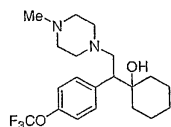
실시예 282: 4-[2-(4-아미노페페리딘-1-일)-1-(3-클로로페닐)에틸]헵탄-4-올 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[2-(3-클로로페닐)-3-하이드록시-3-프로필헥사노일]피페리딘-4-일}카바메이트를 2-(3-클로로페닐)-3-하이드록시-3-프로필헥산산(참조 실시예 1-u) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 411.0.

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3-클로로페닐)에틸]헵탄-4-올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[2-(3-클로로페닐)-3-하이드록시-3-메틸부타노일]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 353.3; HRMS: $C_{20}H_{33}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 353.23597; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 353.237.

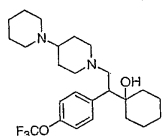
실시에 283: 1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-메틸-4-{(1-하이드록시사이클로헥실)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피페라진을 (1-하이드록시사이클로헥실)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-g) 및 1-메틸피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 401($[M+H]^+$)

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로 1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-메틸-4-{(1-하이드록시사이클로헥실)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 387($[M+H]^+$)

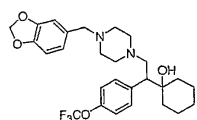
실시에 284: 1-{2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-2-(4-피페리딘-1-일피페리딘-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-옥소에틸}사이클로헥산을 (1-하이드록시사이클로헥실)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-g) 및 4-피페리딘o피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 469($[M+H]^+$)

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로 1-{2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-(4-피페리딘-1-일피페리딘-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-옥소에틸}사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 455($[M+H]^+$). $C_{25}H_{37}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.1H_2O$ 에 대한 계산치: C, 56.92; H, 7.45; N, 5.31. 실측치: C, 56.39; H, 7.64; N, 5.28

실시에 285: 1-{2-[4-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)피페라진-1-일]-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

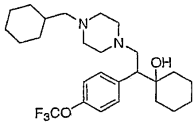


실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-{2-[4-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)피페라진-1-일]-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-옥소에틸}사이클로헥산을 (1-하이드록시사이클로헥실)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-g) 및 1-페피로닐피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 521($[M+H]^+$)

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로 1-(2-[4-(1,3-벤조이옥솔-5-일메틸)피페라진-1-일]-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-(2-[4-(1,3-벤조딕솔-5-일메틸)피페라진-1-일]-1-[4-트리플루오로메톡시)페닐]-2-옥소에틸}사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 507([M+H]⁺).

C₂₇H₃₃F₃N₂O₄·2HCl·0.25H₂O에 대한 계산치: C, 55.53; H, 6.13; N, 4.80. 실측치: C, 55.29; H, 6.14; N, 4.74.

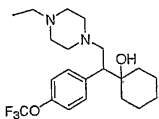
실시예 286: 1-(2-[4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-일]-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-(2-[4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-일]-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]2-옥소에틸}사이클로헥산올을 (1-하이드록시사이클로헥실)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-g) 및 1-사이클로헥실메틸)피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 483([M+H]⁺)

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로 1-(2-[4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-일]-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-(2-[4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-일]-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]2-옥소에틸}사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 469([M+H]⁺). C₂₆H₃₉F₃N₂O₂·2HCl에 대한 계산치: C, 57.67; H, 7.63; N, 5.17. 실측치: C, 57.23; H, 7.64; N, 4.86

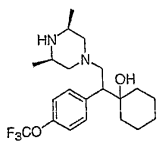
실시예 287: 1-(2-(4-에틸피페라진-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-(2-(4-에틸피페라진-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]2-옥소에틸}사이클로헥산올을 (1-하이드록시사이클로헥실)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-g) 및 1-에틸피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 415([M+H]⁺)

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-에틸피페라진-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]2-옥소에틸}사이클로헥산올을 디하이드로클로라이드를 1-(2-(4-에틸피페라진-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]2-옥소에틸}사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 401([M+H]⁺). C₂₁H₃₁F₃N₂O₂·2HCl·0.25H₂O에 대한 계산치: C, 52.78; H, 7.06; N, 5.86. 실측치: C, 52.48; H, 6.93; N, 5.81.

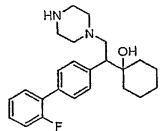
실시예 288: 1-(2-[시스-3,5-디메틸피페라진-1-일]-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-(2-[시스-3,5-디메틸피페라진-1-일]-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]2-옥소에틸}사이클로헥산올을 (1-하이드록시사이클로헥실)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-g) 및 시스-2,6-디메틸피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 415([M+H]⁺)

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-[시스-3,5-디메틸피페라진-1-일]-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-[시스-3,5-디메틸피페라진-1-일]-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-옥소에틸}사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 401([M+H]). $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.33H_2O$ 에 대한 계산치: C, 52.62; H, 7.08; N, 5.84. 실측치: C, 52.69; H, 6.97; N, 5.61.

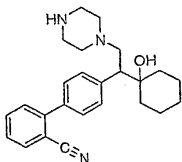
실시예 289 : 1-[1-(2'-플루오로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(2'-플루오로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(실시예 163, 단계 2)로부터 2-플루오로페닐보론산을 사용하여 제조하였다. MS(ESI) m/z 483([M+H]⁺); HRMS: $C_{29}H_{39}FN_2O_3 + H$ 에 대한 계산치, 483.3023; 실측치(ESI, [M+H]⁺), 483.3006.

실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(2'-플루오로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(2'-플루오로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 383([M+H]⁺); HRMS: $C_{24}H_{31}FN_2O + H$ 에 대한 계산치, 383.2499; 실측치(ESI, [M+H]⁺), 383.2499.

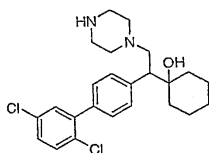
실시예 290 : 4'-1-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-피페라진-1-일에틸]-1,1'-바이페닐-2-카보니트릴 디하이드로클로라이드



실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(2'-시아노-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(실시예 163, 단계 2)로부터 2-시아노페닐보론산을 사용하여 제조하였다. MS(ESI) m/z 490([M+H]⁺).

실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 4'-[1-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-피페라진-1-일에틸]-1,1'-바이페닐-2-카보니트릴 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(2'-시아노-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 390([M+H]⁺); HRMS: $C_{25}H_{31}N_3O + H$ 에 대한 계산치, 390.2545; 실측치(ESI, [M+H]⁺), 390.2532.

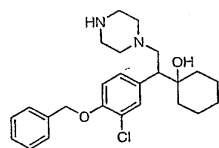
실시예 291: 1-[1-(2',5'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(2',5'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(4-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(실시에 163, 단계 2)로부터 2,5-디클로로페닐보론산을 사용하여 제조하였다. MS(ESI) m/z 533($[M+H]^+$); HRMS: $C_{29}H_{38}Cl_2N_2O_3 + H$ 에 대한 계산치, 533.2338; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 533.2332.

실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(2', 5'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(2', 5'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{24}H_{30}Cl_2N_2O + H$ 에 대한 계산치, 433.1813; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 433.1806.

실시에 292: 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-피페라진-1-일}에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

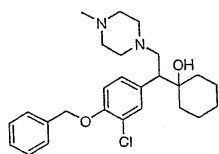


실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 [4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시에 1 eee) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 543($[M+H]^+$).

실시에 135의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-2-(4-벤질옥시-3-클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 으로부터 제조하였다. 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 529/531($[M+H]^+$).

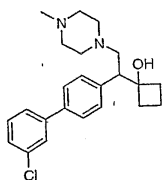
실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-{1-f4-(벤즈v) 옥시)-3-클로로페닐]-2-피페라진-1-일}에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(4-벤질옥시-3-클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 429($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{33}ClN_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 429.2309; 실측치(ESI, $[M+H]^+ [M+H]^+$), 429.2318.

실시에 293: 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



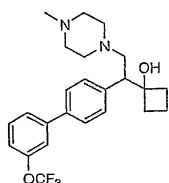
실시에 24와 동일한 방식으로, 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-피페라진-1-일}에틸]사이클로헥산을(실시에 292)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 443($[M+H]^+$); HRMS: $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 443.2465; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 443.2459.

실시에 294: 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-yl)에틸]사이클로부탄을 디하이드로클로라이드



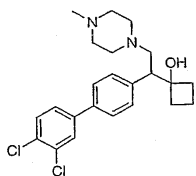
실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3'-클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로부탄올(실시예 182)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 385($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{29}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 385.20467; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 385.2054.

실시예 295: 1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-4-일]에틸}사이클로부탄올 디하이드로클로라이드



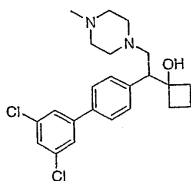
실시예 24와 동일한 방식으로, 1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-4-일]에틸}사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 1-{2-피페라진-1-일-1-[3'-(트리플루오로메톡시)-1,1'-바이페닐-4-일]에틸}사이클로부탄올(실시예 183)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 435($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{29}F_3N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 435.2259; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 435.2256.

실시예 296: 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드



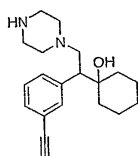
실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3',4'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로부탄올(실시예 184)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 419($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{28}Cl_2N_2O + H$ 에 대한 계산치, 419.1657; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 419.1667.

실시예 297: 1-[1-(3',5'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3',5'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3',5'-디클로로-1,1'-바이페닐-4-일)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로부탄올 (실시예 185)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 419($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{28}Cl_2N_2O + H$ 에 대한 계산치, 419.1657; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 419.1660.

실시예 298: 1-[1-(3-에티닐페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

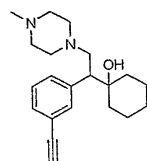


실시예 162의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-(2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-{3-[(트리메틸실릴)에티닐]페닐}에틸)피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(실시예 135, 단계 2)로부터 (트리메틸실릴에티닐) 트리부틸틴을 사용하여 제조하였다. MS(ESI) m/z 485($[M+H]^+$); HRMS: $C_{28}H_{44}N_2O_3Si + H$ 에 대한 계산치, 485.3200; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 485.3202.

메탄올(3ml) 중의 3급-부틸 4-(2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-{3-[(트리메틸실릴)에티닐]페닐}에틸)피페라진-1-카복실레이트(104mg, 0.215mmol) 용액에 탄산칼륨(300mg, 2.17mmol)을 가하고, 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 염화암모늄(5ml)으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 조약한 오일을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(구배; 10% 에틸 아세테이트/헥산 : 30% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 3급-부틸 4-r2-(3-에티닐페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트 70mg(80%)을 백색 고체로서 수득한다. MS(ESI) m/z 413($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{36}N_2O_3 + H$ 에 대한 계산치, 413.2804; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 413.2809.

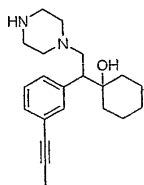
실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-에티닐페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(3-에티닐페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 313($[M+H]^+$); HRMS: $C_{20}H_{28}N_2O + H$ 에 대한 계산치, 313.2280; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 313.2280.

실시예 299: 1-[1-(3-에티닐페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-에티닐페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-에티닐페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산(실시예 298)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 327($[M+H]^+$); HRMS: 에 대한 계산치 $C_{21}H_{30}N_2O + H$ 에 대한 계산치, 327.2436; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 327.2425.

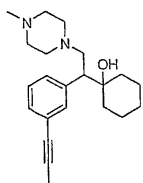
실시예 300: 1-[2-피페라진-1-일-1-(3-프로프-1-이닐페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 162의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-3-프로프-1-비닐페닐]에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-(3-브로모페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(실시예 135, 단계 2)로부터 (1-프로프-1-이닐) 트리부틸틴을 사용하여 제조하였다. MS(ESI) m/z 427($[M+H]^+$); HRMS: $C_{26}H_{38}N_2O_3 + H$ 에 대한 계산치, 427.2961; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 427.2967.

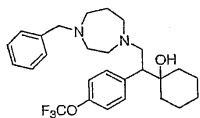
실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-[2-피페라진-1-일-1-(3-프로프-1-이닐페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(3-프로프-1-이닐페닐)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 327($[M+H]^+$); HRMS: $C_{21}H_{30}N_2O + H$ 에 대한 계산치, 327.2436; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 327.2421.

실시예 301: 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-(3-프로프-1-이닐페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(3-프로프-1-이닐페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[2-피페라진-1-일-1-(3-프로프-1-이닐페닐)에틸]사이클로헥산을(실시예 300)로부터 제조하였다. HRMS: $C_{22}H_{32}N_2O + H$ 에 대한 계산치, 341.2593; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 341.2585.

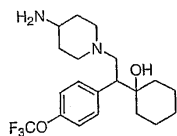
실시예 302 : 1-{2-(4-벤질-1,4-디아제판-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-{2-(4-벤질-1,4-디아제판-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-옥소에틸}사이클로헥산을 (1-하이드록시사이클로헥실)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-g) 및 1-벤질-호모피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 491($[M+H]^+$)

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-(4-벤질-1,4-디아제판-1-일[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-(4-벤질-1,4-디아제판-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-옥소에틸}사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 477($[M+H]^+ [M+H]^+$). $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1H_2O$ 에 대한 계산치: C, 57.14; H, 6.93; N, 4.94. 실측치: C, 57.02; H, 7.44; N, 4.98

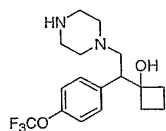
실시예 303: 1-{2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸(1-1-하이드록시사이클로헥실)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸 피페리딘-4-일)카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-g) 및 4-N-BOC-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 501($[M+H]^+$)

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일) 4-(트리플루오로메톡시페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1 3급-부틸(1-((1-하이드록시사이클로헥실)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸)피페리딘-4-일) 카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 387($[M+H]^+$). $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl$ 에 대한 계산치: C, 52.29; H, 6.80; N, 6.10. 실측치: C, 52.22; H, 6.98; N, 5.98

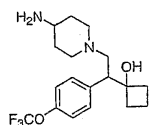
실시예 304: 1-{2-피페라진-1-일-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로부탄올 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-((1-하이드록시사이클로부틸[(트리플루오로메톡시 페닐)아세틸] 피페라진-카복실레이트를 (1-하이드록시사이클로부틸)[4-트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-aaa) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 459($[M+H]^+$).

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-피페라진-1-일-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 1 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로부틸)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸]피페라진-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 345([M+H]⁺). C₁₇H₂₃F₃N₂O₂·2HCl·0.5 H₂O에 대한 계산치: C, 47.90; H, 6.15; N, 6.57. 실측치: C, 47.81; H, 5.92; N, 6.43

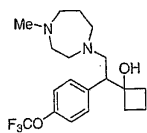
실시예 305: 1-{2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸 사이클로부탄올 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸(1-((1-하이드록시사이클로부틸)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산)피페리딘-4-일)카바메이트를 (1-하이드록시사이클로부틸)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-aaa) 및 4-N-BOC-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 473($[M+H]^+$).

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸(1-{(1-하이드록시사이클로부틸)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피페리딘-4-일)카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 359($[M+H]^+$).

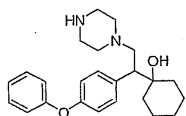
실시예 306: 1-{2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸} 사이클로부탄올 디하이드로 클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-yl)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-옥소-에틸]사이클로부탄올을 (1-하이드록시사이클로부틸)[4-트리플루오로메톡시]페닐]아세트산(참조 실시예 1-aaa) 및 1-메틸호모피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 387([M+H]⁺).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-yl)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로부탄올 디하이드로클로라이드를 1-(2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-yl)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-옥소-에틸]사이클로부탄올로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 373([M+H]⁺). C₁₉H₂₇F₃N₂O₂·2HCl·0.60 H₂O에 대한 계산치: C, 50.03; H, 6.67; N, 6.10. 실측치: C, 49.88; H, 6.58; N, 6.02.

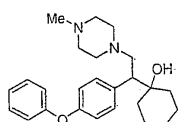
실시예 307: 1-[1-(4-페녹시페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-하이드록시사이클로헥실[4-(페녹시)페닐]아세틸}피페라진-카복실레이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[4-페녹시페닐]아세트산(참조 실시예 1-bbb) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 495([M+H]⁺).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(4-페녹시페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)[4-(페녹시)페닐]아세틸}피페라진-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 381([M+H]⁺). C₂₄H₃₂N₂O₂·2HCl·1H₂O에 대한 계산치: C, 61.14; H, 7.89; N, 5.94. 실측치: C, 60.96; H, 7.89; N, 5.96.

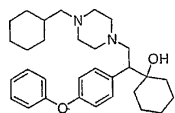
실시예 308: 1-[2-(4-메틸피페라진-1-yl)-1-(4-페녹시페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[2-(4-메틸피페라진-1-yl)-1-(4-페녹시페닐)-2-옥소에틸]사이클로헥산을 (1-하이드록시사이클로헥실)[4-페녹시페닐]아세트산(참조 실시예 1-bbb) 및 1-메틸피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 409([M+H]⁺).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-메틸피페라진-1-yl)-1-(4-페녹시페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[2-(4-메틸피페라진-1-yl)-1-(4-페녹시페닐)-2-옥소에틸]cyclohexanol로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 395([M+H]⁺). C₂₅H₃₄N₂O₂·2HCl·0.9H₂O에 대한 계산치: C, 62.08; H, 7.88; N, 5.79. 실측치: C, 62.26; H, 8.11; N, 5.70.

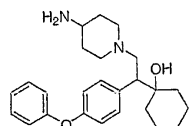
실시예 309: 1-[2-[4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-yl]-1-(4-페녹시페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[2-[4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-일]-1-(4-페녹시페닐)-2-옥소에틸]사이클로헥산올을 (1-하이드록시사이클로헥실)[4-페녹시페닐]아세트산(참조 실시예 1-bbb) 및 1-(사이클로헥실메틸)피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 491($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-[4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-일]-1-(4-페녹시페닐)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-[2-[4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-일]-1-(4-페녹시페닐)-2-옥소에틸]사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 477($[M+H]^+$). $C_{31}H_{44}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1H_2O$ 에 대한 계산치: C, 65.59; H, 8.52; N, 4.94. 실측치: C, 65.55; H, 8.79; N, 4.90.

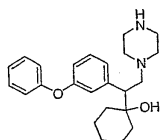
실시예 310: 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(4-페녹시페닐)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸(1-((1-하이드록시사이클로헥실)[4-(페녹시)페닐]아세틸}피페리딘-4-일)카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[4-페녹시페닐]아세트산(참조 실시예 1-bbb) 및 4-N-BOC-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 509($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(4-페녹시페닐)에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸(1-((1-하이드록시사이클로헥실)[4-(페녹시)페닐]아세틸}피페리딘-4-일) 카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 395($[M+H]^+$).

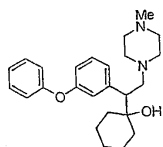
실시예 311: 1-[1-(3-페녹시페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-((1-하이드록시사이클로헥실)[3-페녹시페닐]아세틸}피페라진-카복실레이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-페녹시페닐]아세트산(참조 실시예 1-ccc) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 495($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[3-페녹시페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1 3급-부틸 4-((1-하이드록시사이클로헥실)[3-(페녹시)페닐]아세틸}피페라진-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 381($[M+H]^+$). 에 대한 계산치 $C_{24}H_{32}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.8H_2O$ 에 대한 계산치: C, 59.33; H, 7.80; N, 5.77. 실측치: C, 59.09; H, 7.7. 15; N, 5.48.

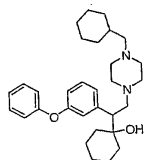
실시예 312: 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(4-페녹시페닐)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(3-페녹시페닐)-2-옥소에틸]사이클로헥산올을 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-페녹시페닐]아세트산(참조 실시예 1-ccc) 및 1-메틸피페라진으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 409($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(3-페녹시페닐)ethyl]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(4-페녹시페닐)-2-옥소ethyl]사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 395($[M+H]^+$). 예 대한 계산치 $C_{25}H_{34}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.9H_2O$ 에 대한 계산치: C, 62.08; H, 7.88; N, 5.79. 실측치: C, 62.26; H, 8.11; N, 5.70.

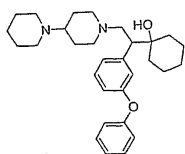
실시예 313: 1-[2-[4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-일]-1-(3-페녹시페닐)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[2-(4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-일)-1-(3-페녹시페닐)-2-옥소에틸]사이클로헥산올을 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-페녹시페닐]아세트산(참조 실시예 1-ccc) 및 1-(사이클로헥실메틸)피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 491($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-일)-1-(3-페녹시페닐)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-[2-[4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-일]-1-(3-페녹시페닐)-2-옥소에틸]사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 477($[M+H]^+$).

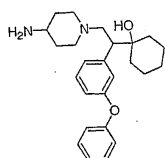
실시예 314: 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-[3-(페녹시페닐)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-[3-(페녹시페닐)-2-옥소에틸]사이클로헥산올을 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-페녹시페닐]아세트산(참조 실시예 1-ccc) 및 4-피페리디노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 477($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-[3-(페녹시페닐)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-[3-(페녹시페닐)-2-옥소에틸]사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 463($[M+H]^+$). 예 대한 계산치 $C_{30}H_{42}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.25H_2O$ 에 대한 계산치: C, 66.72; H, 8.31; N, 5.18. 실측치: C, 66.96; H, 8.87; N, 4.32

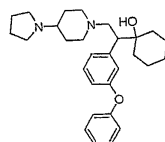
실시예 315: 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3-페녹시페닐)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸(1(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(페녹시)페닐]아세틸}피페리딘-4-일) 카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(페녹시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-ccc) 및 4-N-BOC-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 509($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3-페녹시페닐 에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸(1-{(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(페녹시)페닐]아세틸}피페리딘-4-일) 카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 395($[M+H]^+$).

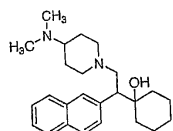
실시예 316: 1-[1-(3-페녹시페닐)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[1-(3-페녹시페닐)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]사이클로헥산을 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(페녹시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-ccc) 및 4-피롤리디닐피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 463($[M+H]^+$).

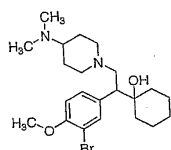
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-페녹시페닐)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-페녹시페닐)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 449($[M+H]^+$).

실시예 317: 1-[2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



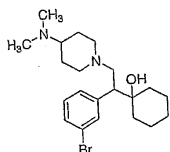
실시예 36과 동일한 방식으로, 1-[2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 32)로부터 제조하였다. HRMS: $C_{25}H_{36}N_2O + H$ 에 대한 계산치, 381.29059; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 381.2887.

실시예 318: 1-{1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



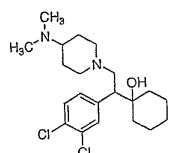
실시예 36과 동일한 방식으로, 1-{1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3-브로모-4-메톡시페닐)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 25)로부터 제조하였다. HRMS: $C_{22}H_{35}BrN_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 439.19601; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 439.1938.

실시예 319: 1-{1-(3-브로모페닐)-2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



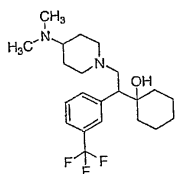
실시예 36과 동일한 방식으로, 1-{1-(3-브로모페닐)-2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3-브로모페닐)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 18)로부터 제조하였다. HRMS: $C_{21}H_{33}BrN_2O + H$ 에 대한 계산치, 409.18545; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 409.1841.

실시예 320: 1-{1-(3,4-디클로로페닐)-2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



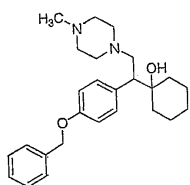
실시예 36과 동일한 방식으로, 1-{3,4-디클로로페닐)-2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 14)로부터 제조하였다. HRMS: $C_{21}H_{32}Cl_2N_2O + H$ 에 대한 계산치, 399.19699; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 399.197.

실시예 321: 1-{2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



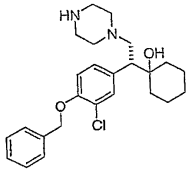
실시예 36과 동일한 방식으로, 1-[2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 39)로부터 제조하였다. HRMS: $C_{22}H_{33}F_3N_2O + H$ 에 대한 계산치, 399.26232; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 399.2607.

실시예 322: 1-[2-(4-메틸-1-피페라지닐)-1-[4-페닐메톡시]페닐]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 24와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-메틸-1-피페라진yl)-1-(4-페닐메톡시) 페닐]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 27). MS(ESI) m/z 409; HRMS: $C_{26}H_{36}N_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 409.28550; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 409.2831.

실시에 323 : 1-((1R)-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



라세미 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 292, 단계 1)를 약 50mg/ml의 농도로 메탄올에 용해시켰다. 수득된 용액을 초임계 유체 크로마토그래피 장치(L. Dwith)에 주입 용적 750으로 주입하였다. 하기 기재된 조건을 사용하여 에난티오머가 용해된 기선을 수집하였다. 각 에난티오머의 에난티오머 순도는 분석용 초임계 유체 크로마토그래피(Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA)를 사용하는 2.0ml/분에서 키랄팩(Chiralpak) AD-H 5u, 250mm x 4.6mm ID 컬럼을 사용하는 동일한 초임계 유체 크로마토그래피 조건하에 측정되었다.

SFC 장치: Berger MultiGram PrepSFC(Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702)

컬럼: 키랄팩(Chiralpak) AD-H; 5u; 250mm x 20mm ID (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

컬럼 온도: 35°C

SFC 조절제: 40% EtOH

유속: 60ml/분

출구 압력: 100bar

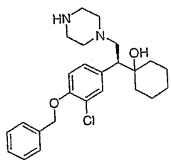
검출기: 220nm에서 UV

3급-부틸 4-[(2S)-2-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 피크 1에서 분리하였다. MS(ES) m/z 543.1; HRMS: $C_{30}H_{39}ClN_2O_5 + H$ 에 대한 계산치, 543.26258; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 543.262

3급-부틸 4-[(2R)-2-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 피크 2에서 분리하였다. MS(ESI) m/z 543; HRMS: $C_{30}H_{39}ClN_2O_5 + H$ 에 대한 계산치, 543.26258; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 543.263

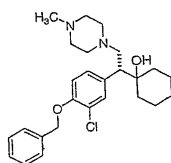
실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-((1R)-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(2S)-2-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 429; HRMS: $C_{25}H_{33}ClN_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 429.23088; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 429.3206. CD = (-)@ 260-280nm.

실시에 324: 1-((1S)-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



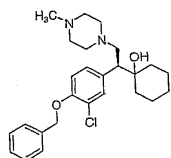
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-((1S)-1-(4-(벤질옥시)-3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일)에틸 사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(2R)-2-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 323)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 429.0; HRMS: $C_{25}H_{33}ClN_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 429.23088; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 429.2319. CD = (+) @ 260-280nm.

실시예 325 : 1-[(1R)-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



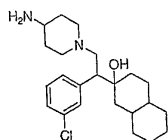
실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[(1R)-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-((1R)-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-피페라진-1-일)에틸 사이클로헥산을(참조: 실시예 323)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 443; HRMS: $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 443.24653; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 443.2474. CD = (-) @ 260-280nm.

실시예 326: 1-[(1S)-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[(1S)-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-((1S)-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-피페라진-1-일)에틸 사이클로헥산을(참조: 실시예 324)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 443.1; HRMS: $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H$ 에 대한 계산치, 443.24653; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 443.2473. CD = (+) @ 260-280nm.

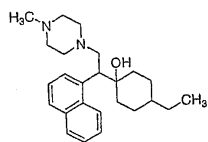
실시예 327: 2-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3-클로로페닐)에틸]데카하이드로나프탈렌-2-올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[(3-클로로페닐)(2-하이드록시데카하이드로나프탈렌-2-일)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트를 (3-클로로페닐)(2-하이드록시데카하이드로나프틸)아세트산(참조 실시예 1-cc) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 505.3

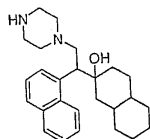
실시에 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 2-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3-클로로페닐)에틸]데카하이드로나프탈렌-2-올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[(3-클로로페닐)(2-하이드록시데카하이드로나프탈렌-2-일)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 391.4; HRMS: $C_{23}H_{35}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 391.25161; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 391.2527

실시에 328: 4-에틸-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 24와 동일한 방식으로, 4-에틸-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 4-에틸-1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 91)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 381; HRMS: $C_{25}H_{36}N_2O + H$ 에 대한 계산치, 381.29059; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 381.2888

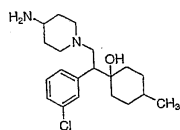
실시에 329 : 2-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]데카하이드로나프탈렌-2-올 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(2-하이드록시데카하이드로나프탈렌-2-일)(1-나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (3-클로로페닐)(2-하이드록시데카하이드로나프틸)아세트산(참조 실시예 1-jjj) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 507

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 2-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]데카하이드로나프탈렌-2-올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(2-하이드록시데카하이드로나프탈렌-2-일)(1-나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS m/z 393; HRMS: $C_{26}H_{36}N_2O + H$ 에 대한 계산치, 393.29059; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 393.2891

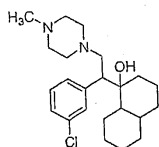
실시에 330: 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3-클로로페닐)에틸]-4-메틸사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[(3-클로로페닐)(1-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트를 (3-클로로페닐)(2-하이드록시데카하이드로나프틸)아세트산(참조 실시예 1-kkk) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 465.3

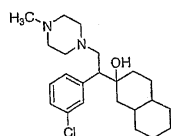
실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(3-클로로페닐)에틸]-4-메틸사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[(3-클로로페닐)(1-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS m/z 351; HRMS: $C_{20}H_{31}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 351.22031; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 351.2219

실시에 331: 1-[1-(3-클로로페닐)-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]데카하이드로나프탈렌-1-올 디하이드로클로라이드



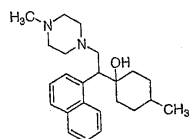
실시에 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일 에틸] 데카하이드로나프탈렌-1-올 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸] 데카하이드로나프탈렌-1-올(참조: 실시예 72)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 391. 3; RMS: 에 대한 계산치 $C_{23}H_{35}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 391.25161; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 391.2528

실시에 332: 2-[1-(3-클로로페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸] 데카하이드로나프탈렌-2-올 디하이드로클로라이드



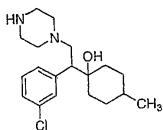
실시에 24와 동일한 방식으로, 2-[1-(3-클로로페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸] 데카하이드로나프탈렌-2-올 디하이드로클로라이드를 2-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸] 데카하이드로나프탈렌-2-올(참조: 실시예 74)로부터 제조하였다. MS m/z 391; HRMS: $C_{23}H_{35}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 391.25161; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 391.2522

실시에 333: 4-메틸-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 24와 동일한 방식으로, 4-메틸-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 으로부터 제조하였다. 4-메틸-1-[1-(1-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 97). MS m/z 367; HRMS: $C_{24}H_{34}H_{34}N_2O + H$ 에 대한 계산치, 367.27494; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 367.2738

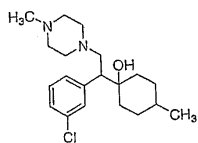
실시에 334: 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]-4-메틸사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[(3-클로로페닐)(1-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트} 으로부터 제조하였다. (3-클로로페닐)(4-메틸-1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-kkk) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 451/453($[M+H]^+$).

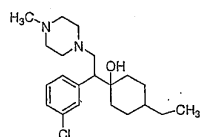
실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]-4-메틸사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[(3-클로로페닐)(1-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트} 으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 337.2; HRMS: $C_{19}H_{29}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 337.20467; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 337.20

실시에 335: 1-[1-(3-클로로페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-4-메틸사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-4-메틸사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]-4-메틸사이클로헥산을(참조: 실시예 335)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 351. 3; HRMS: $C_{20}H_{31}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 351.22031; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 351.221

실시예 336: 1-[1-(3-클로로페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-4-에틸사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

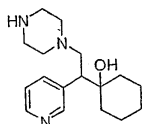


실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[(3-클로로페닐)(1-하이드록시-4-에틸사이클로헥실 아세틸)피페라진-1-카복실레이트를 (3-클로로페닐)(4-에틸-1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-III) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 465/467($[M+H]^+$).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]-4-에틸사이클로헥산을을 3급-부틸 {1-[(3-클로로페닐)(1-하이드록시-4-에틸사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 351; HRMS: $C_{20}H_{31}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 351.22031; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 351.2209

실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-4-에틸사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로페닐)-2-피페라진-1-일에틸]-4-에틸사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 365. 4; HRMS: $C_{21}H_{33}ClN_2O + H$ 에 대한 계산치, 365.23597; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 365.236

실시예 337: 1-(2-피페라진-1-일-1-피리딘-3-일에틸)사이클로헥산을 트리하이드로클로라이드

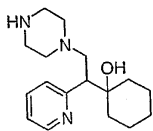


실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-(2-피리딘-3-일-아세트vl)-피페라진-1-카복실레이트를 피리딘-3-일-아세트산 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 306

실시예 141의 단계 3과 동일한 방식으로 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-피리딘-3-일아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-(2-피리딘-3-일-아세틸)-피페라진-1-카복실레이트 및 사이클로헥산온으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 404.3.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(2-피페라진-1-일-1-피리딘-3-일에틸)사이클로헥산을 트리하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-피리딘-3-일아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS m/z 290; HRMS: $C_{17}H_{27}N_3O + H$ 에 대한 계산치, 290.22324; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 290.2221.

실시예 338: 1-(2-피페라진-1-일-1-피리딘-3-일에틸)사이클로헥산을 트리하이드로클로라이드



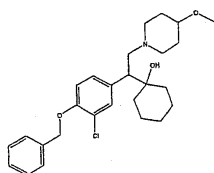
실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-(2-피리딘-2-일-아세트)-피페라진-1-카복실레이트를 피리딘-2-일-아세트산 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다.

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-(2-피리딘-2-일-에틸) 피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-(2-피리딘-2-일-아세트)-피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다.

무수 테트라하이드로푸란(6ml) 중의 3급-부틸 4-(2-피리딘-2-일-에틸)-피페라진-1-카복실레이트(466mg, 1.60mmol) 용액을 질소하에 -78°C 로 냉각시키고 n-부틸리튬(헥산 중 2.5M, 0.70ml, 1.75mmol) 용액을 적가하여 처리하였다. 수득된 용액을 -78°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 무수 테트라하이드로푸란(0.8ml) 중의 사이클로헥산온(174mg, 1.77mmol) 용액으로 처리하였다. 반응물을 -78°C 에서 45분 동안 교반한 후, 반응물을 포화 이탄산나트륨 수용액을 가해 쿨링시키고, 테트라하이드로푸란을 진공하에 제거하였다. 수득된 잔여물을 물 및 에틸 아세테이트로 분리하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고(3 x 30ml) 배합된 유기 추출물을 황산마그네슘 상에 건조시키고 진공하에 농축시키고 생성물을 바이오타지 호리즌(FLASH 25M, 실리카, 구배; 0% 메탄올/EtOAc : 10% 메탄올/EtOAc)로 정제하여 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시-사이클로헥실)-2-피리딘-2-일-에틸]-피페라진-1-카복실레이트 484mg(78%)을 무색 오일로서 수득하였다.

실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-(2-피페라진-1-일-1-피리딘-3-일에틸)사이클로헥산을 트리하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시-사이클로헥실)-2-피리딘-2-일-에틸]-피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 290; HRMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O} + \text{H}$ 에 대한 계산치, 290.22324; 실측치(ESI, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 290.2232

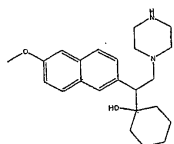
실시에 339: 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(4-메톡시피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(4-메톡시피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]사이클로헥산을 [4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-eee) 및 4-메톡시피페리딘(Baker, W. R.; Fung, A. K.I, Kleinhart, H. D et. al. J. Med. Chem. 1992,35(10), 1722-1734)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 472.0; HRMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{ClNO}_4 + \text{H}^+$ 에 대한 계산치, 472.22491; 실측치(ESI, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 472.2238.

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(4-메톡시피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산을 하이드로클로라이드를 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-(4-메톡시피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]사이클로헥산으로부터 제조하였다. HRMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{ClNO}_3 + \text{H}^+$ 에 대한 계산치, 458.24565; 실측치(ESI, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 458.2443.

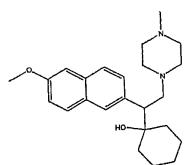
실시에 340: 1-[1-(6-메톡시-2-나프틸)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(6-메톡시-2-나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)(6-메톡시-2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-sss) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{28}H_{38}N_2O_5 + H^+$ 에 대한 계산치, 483.28535; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 483.2834.

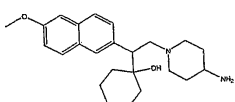
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(6-메톡시-2-나프틸)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(6-메톡시-2-나프틸)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{23}H_{32}N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 369.25365; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 369.2525.

실시예 341: 1-[1-(6-메톡시-2-나프틸)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(6-메톡시-2-나프틸)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(6-메톡시-2-나프틸)-2-피페라진-1-일]에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 340)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 383; HRMS: $C_{24}H_{34}N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 383.26930; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 383.2682.

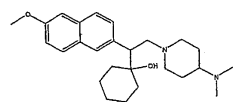
실시예 342: 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(6-메톡시-2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(6-메톡시-2-나프틸)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)(6-메톡시-2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-sss) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{29}H_{40}N_2O_5 + H^+$ 에 대한 계산치, 497.30100; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 497.3034.

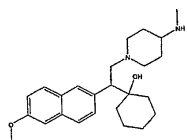
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(6-메톡시-2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(6-메톡시-2-나프틸)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{24}H_{34}N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 383.26930; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 383.2704

실시예 343: 1-[2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-(6-메톡시-2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 36과 동일한 방식으로, 1-[2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-(6-메톡시-2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(6-메톡시-2-나프틸)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 342)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 411.2; HRMS: $C_{26}H_{38}N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 411.30060; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 411.3002.

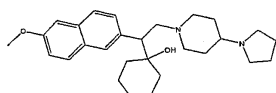
실시에 344: 1-{1-(6-메톡시-2-나프틸)-2-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(6-메톡시-2-나프틸)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)(6-메톡시-2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-sss) 및 4-N-Boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{29}H_{40}N_2O_5 + H^+$ 에 대한 계산치, 497.30100; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 497.3034.

실시에 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-(6-메톡시-2-나프틸)-2-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(6-메톡시-2-나프틸)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 397; HRMS: $C_{25}H_{36}N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 397.28495; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 397.2863.

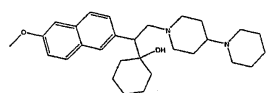
실시에 345: 1-[1-(6-메톡시-2-나프틸)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[1-(6-메톡시-2-나프틸)-2-옥소-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산을 (1-하이드록시사이클로헥실)(6-메톡시-2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-sss) 및 4-(1-피롤리딘)피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 451.2; HRMS: $C_{28}H_{38}N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 451.29552; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 451.2939.

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(6-메톡시-2-나프틸)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(6-메톡시-2-나프틸)-2-옥소-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{28}H_{40}N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 437.31625; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 437.3177.

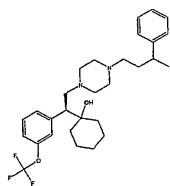
실시에 346: 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(6-메톡시-2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(6-메톡시-2-나프틸)-2-옥소에틸]사이클로헥산올을 (1-하이드록시사이클로헥실)(6-메톡시-2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-sss) 및 N-(4-피페리딘)피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 465. 2; HRMS: C₂₉H₄₀N₂O₃+H⁺에 대한 계산치, 465. 31117; 실측치(ESI, [M+H]⁺), 465.3096.

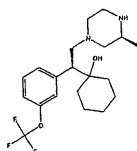
실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(6-메톡시-2-나프틸)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(6-메톡시-2-나프틸)-2-옥소에틸]사이클로헥산올로부터 제조하였다. HRMS: C₂₉H₄₂N₂O₂+H⁺에 대한 계산치, 451.33190; 실측치(ESI, [M+H]⁺), 451.3325.

실시에 347: 1-{(1S)-2-[4-(3-페닐부틸)피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시에 117과 동일한 방식으로, 1-{(1S)-2-[4-(3-페닐부틸)피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 3-페닐부틸르알데히드 및 1-{(1S)-2-피페라진-1-yl)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올(참조: 실시예 243)로부터 제조하였다. HRMS: C₂₉H₃₉F₃N₂O₂에 대한 계산치, 504.29636; 실측치(ESI, [H+M]⁺), 505.3025. [α]_D²⁵ = -12°(c = 0.0091g/ml, MeOH); CD = + @268nm.

실시에 348: 1-{(1S)-2-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



단계 1: 라세미 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조: 참조 실시예 1-f)을 67mg/ml의 농도로 메탄올에 용해시켰다. 수득된 용액을 초임계 유체 크로마토그래피 장치에 주입 용적 1ml로 주입하였다. 하기 기재된 조건을 사용하여 에난티오머가 용해된 기선을 수집하였다. 각 에난티오머의 에난티오머 순도는 분석용 초임계 유체 크로마토그래피(Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA)를 사용하는 2.0ml/분에서 키랄팩(Chiralpak) AD-H 5u, 250mm x 4.6mm ID 컬럼을 사용하는 동일한 초임계 유체 크로마토그래피 조건하에 측정되었다.

SFC 장치: Berger MultiGram PrepSFC(Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702)

컬럼: 키랄팩(Chiralpak) AD-H; 5u; 250mm x 20mm ID (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

컬럼 온도: 35℃

SFC 조절제: 10% MeOH

유속: 50ml/분

출구 압력: 100bar

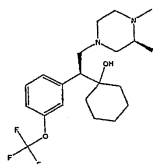
검출기: 220nm에서 UV

(2R)-(1-하이드록시사이클로헥실)[- (트리플루오로메톡시)페닐]아세트산을 피크 1에서 분리하였다. MS(ES) m/z 316.9; HRMS :에 대한 계산치 $C_{15}H_{17}F_3O_4 + H^+$ 에 대한 계산치, 319. 11517; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 319. 1145; CD = + @281 nm; $[\alpha]_D^{25} = +36^\circ$ (c = 0.0113g/ml, MeOH).

단계 2: 실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-{(1R)-2-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 (2R)-(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(실시예 348, 단계 1) 및 (S)-(+)-2-메틸피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 401; HRMS: $C_{20}H_{27}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 401.20465; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 401.2044.

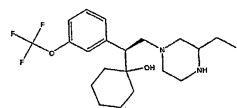
단계 3 : 실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{(1S)-2-R3S)-3-메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{(1R)-2-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 387; HRMS :에 대한 계산치 $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 387.22539; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 387.2241. $[\alpha] = -2.3^\circ$ (c = 0.011g/ml, MeOH); CD = + @267nm.

실시예 349 : 1-{(1S)-2-[(3S)-3,4-디메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-{(1S)-2-[(3S)-3,4-디메틸피페라진-1-일]-1-r3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{(1S)-2-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산(참조: 실시예 348 단계 3)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 401; HRMS: $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2$ 에 대한 계산치, 400.23376; 실측치(ESI, $[H+M]^+$), 400.2425. CD = + @281nm.

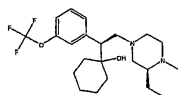
실시예 350: 1-{(1S)-2-(3-에틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-{(1 R(3-에틸피페라진-1-일)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 (2R)-(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(실시예 348, 단계 1) 및 2-에틸피페라진으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{21}H_{29}F_3N_2O_3$ 에 대한 계산치, 414.21303; 실측치(ESI, $[H+M]^+$), 415.2225. CD = + @281nm.

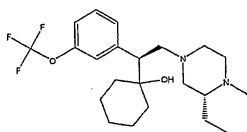
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{(1S)-2-(3-에틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{(1R)-2-(3-에틸피페라진-1-일)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 401. 2; HRMS: $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 401.24104; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 401.2409.

실시예 351: 1-{(1S)-2-[(3S)-3-에틸-4-메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



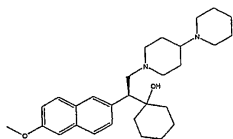
실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[(1S)-2-[(3S)-3-에틸-4-메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[(1S)-2-(3-에틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 350)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 415. 2; HRMS: $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 415.25669; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 415.2561.

실시예 352: 1-1(1S)-2-[(3R)-3-에틸-4-메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-1(1S)-2-[(3R)-3-에틸-4-메틸피페라진-1-일]-1-r3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[(1S)-2-(3-에틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 350)로부터 제조하였다. HRMS: $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 415.25669; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 415.2563.

실시예 353: 1-[(1S)-2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(6-메톡시-2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



라세미 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(6-메톡시-2-나프틸)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 346)을 50mg/ml의 농도로 메탄올에 용해시켰다. 수득된 용액을 초임계 유체 크로마토그래피 장치에 주입하였다. 하기 기재된 조건을 사용하여 에난티오머가 용해된 기선을 수집하였다. 각 에난티오머의 에난티오머 순도는 분석용 초임계 유체 크로마토그래피(Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA)를 사용하는 2.0ml/분에서 키랄팩(Chiralpak) AD-H 5u, 250mm x 4.6mm ID 컬럼을 사용하는 동일한 초임계 유체 크로마토그래피 조건하에 측정되었다.

SFC 장치: Berger MultiGram PrepSFC(Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702)

컬럼: 키랄팩(Chiralpak) AD-H; 5u; 250mm x 20mm ID (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

컬럼 온도: 35°C

SFC 조절제: 15% MeOH 및 0.75% DEA

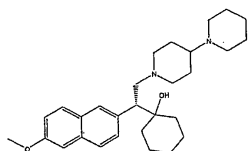
유속: 50ml/분

출구 압력: 100bar

검출기: 220nm에서 UV

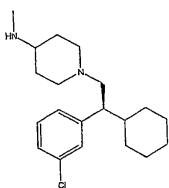
1-[(1S)-2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(6-메톡시-2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 피크 1에서 분리한 후, 하이드로클로라이드 염을 제조하였다(실시예 14와 동일한 방식으로). MS(ESI) m/z 451; HRMS: $C_{29}H_{42}N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 451.33190; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 451.3327; CD = + @281 nm; $[\alpha]_D^{25} = +17.4^\circ$ (c = 0.009G/ml, MeOH).

실시예 354: 1-[(1R)-2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(6-메톡시-2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 353과 동일한 방식으로, 1-[(1R)-2-[(3S)-3-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(6-메톡시-2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 피크 2에서 분리한 후, 하이드로클로라이드 염을 제조하였다(실시예 14와 동일한 방식으로). HRMS: $C_{29}H_{42}N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 451.33190; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 451.3322; CD = -@281 nm; $[\alpha]_D^{25} = -29^\circ$ (c=0.0088G/ml, MeOH).

실시예 355: 1-[(2S)-2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헥실에틸]-N-메틸피페리딘-4-아민 디하이드로클로라이드



라세미 1-[2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헥실에틸]-N-메틸피페리딘-4-아민(참조: 실시예 232)을 약 50mg/ml의 농도로 메탄올에 용해시켰다. 수득된 용액을 제조용 고성능 액체 크로마토그래피 장치에 주입하였다. 하기 기재된 조건을 사용하여 에난티오머가 용해된 기선을 수집하였다. 각 에난티오머의 에난티오머 순도는 HP 1100 HPLC(Agilent Technologies, Palo Alto, California, USA)를 사용하는 2.0ml/분에서 키랄팩(Chiralpak) AD-H 5u, 250mm x 4.6mm ID 컬럼을 사용하는 동일한 HPLC 조건하에 측정되었다.

HPLC 장치: 2 Dynamax SD-300 pumps, Varian Prostar 420 Autosampler, Varian Prostar 345 UV-Vis detector (Varian, Inc., Walnut Creek, CA 94598)

컬럼: 키랄셀(Chiralcel) OD-H; 5u; 250mm x 20mm ID (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

컬럼 온도: 실온

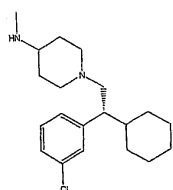
HPLC 용매: 2% IPA/98% 헥산(0.2% DEA)

유속: 20ml/분

검출기: 268nm에서 UV

1-[(2S)-2-3-클로로페닐)-2-사이클로헥실에틸]-N-메틸피페리딘-4-아민 디하이드로클로라이드를 피크 1에서 분리한 후, 하이드로클로라이드 염(실시예 14와 동일한 방식으로)을 제조하였다. MS(ESI) m/z 335; HRMS: $C_{20}H_{31}ClN_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 335.22485; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 335.225; CD = + @281nm.

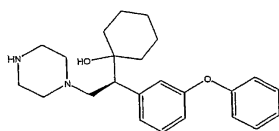
실시예 356: 1-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-사이클로헥실에틸]-N-메틸피페리딘-4-아민 디하이드로클로라이드



실시예 355와 동일한 방식으로, 1-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-c, clo헥실에틸]-N-메틸피페리딘-4-아민 디하이드로클로라이드를 피크 2에서 분리한 후, 하이드로클로라이드 염(실시예 14와 동일한 방식으로)을 제조하였다. HRMS:

$C_{20}H_{31}ClN_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 335.22485; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 335.2244; CD = -@281nm.

실시예 357: 1-[(1S)-1-(3-페녹시페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



라세미 1-[1-(3-페녹시페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올(참조: 실시예 311)을 약 50mg/ml의 농도로 메탄올에 용해시켰다. 수득된 용액을 제조용 고성능 액체 크로마토그래피 장치에 주입하였다. 하기 기재된 조건을 사용하여 에난티오머가 용해된 기선을 수집하였다. 각 에난티오머의 에난티오머 순도는 HP 1100 HPLC(Agilent Technologies, Palo Alto, California, USA)를 사용하는 유속 1.0ml/분에서 키랄팩(Chiralpak) AD-H 5u, 250mm x 4.5mm ID 컬럼을 사용하는 동일한 HPLC 조건하에 측정되었다.

HPLC 장치: 2 Dynamax SD-300 pumps, Varian Prostar 420 Autosampler, Varian Prostar 345 UV-Vis detector (Varian, Inc., Walnut Creek, CA 94598)

컬럼: 키랄셀(Chiralcel) OD-H; 5u; 250mm x 20mm ID (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

컬럼 온도: 실온

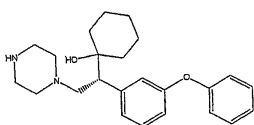
HPLC 용매 시스템: 25% EtOH/75% 헥산(0.15% DEA)

유속: 20ml/분

검출기: 225nm에서 UV

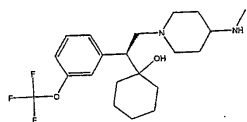
1-[(1S)-1-(3-페녹시페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 피크 1에서 분리한 후, 하이드로클로라이드 염(실시예 14와 동일한 방식으로)을 제조하였다. MS(ESI) m/z 381; HRMS: $C_{24}H_{32}N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 381.25365; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 381.2552; CD = + @281nm.

실시예 358: 1-[(1R)-1-(3-페녹시페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시에 357과 동일한 방식으로, 1-[(1R)-1-(3-페녹시페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 피크 2에서 분리한 후, the 하이드로클로라이드 염(실시에 14와 동일한 방식으로)을 제조하였다. MS(ESI) m/z 381; HRMS: $C_{24}H_{32}N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 381.25365; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 381.2538; CD = -@281nm.

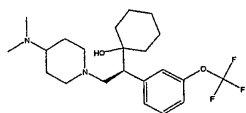
실시에 359: 1-[(1S)-2-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸(1-[(2R)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸]피페리딘-4-일)카바메이트를 (2R)-[1-하이드록시사이클로헥실][3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(실시에 348, 단계 1) 및 4-N-Boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 501; HRMS: $C_{25}H_{35}F_3N_2O_5 + H^+$ 에 대한 계산치, 501.25708; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 501.2589.

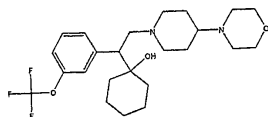
실시에 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[(1S)-2-[4-(메틸아미노)(메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸(1-[(2R)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸]피페리딘-4-일) 카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 401; HRMS: $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 401.24104; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 401.2433; CD = + @281nm.

실시에 360: 1-[(1S)-2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 36과 동일한 방식으로, 1-(1S)-2-f4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[(1S)-2-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을(참조: 실시에 359)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 415; HRMS: $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 415.25669; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 415.259; CD = + @281nm.

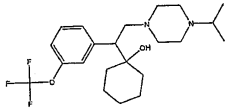
실시에 361: 1-[(2-(4-모르폴린-4-일)피페리딘-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[2-(4-모르폴린-4-일)피페리딘-1-일]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]사이클로헥산을 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시에 1-f) 및 4-피페리딘-4-일-모르폴린으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 471.1; HRMS: $C_{24}H_{33}F_3N_2O_4 + H^+$ 에 대한 계산치, 471.24652; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 471.2455.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-(4-모르폴린-4-일피페리딘-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-(4-모르폴린-4-일피페리딘-1-일)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 457; HRMS: $C_{24}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 457.26725; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 457.2688.

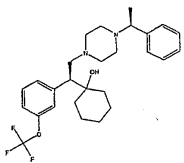
실시예 362: 1-{2-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-{2-(4-이소프로필피페라진-1-일)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올을 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-f) 및 1-이소프로필-피페라진으로부터 제조하였다. HRMS: $C_{22}H_{31}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 429.23595; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 429.2358.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-{2-(4-이소프로필피페라진-1-일)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 415. 1.

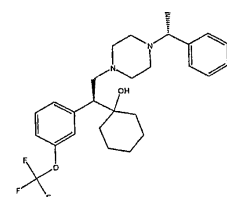
실시예 363: 1-{(1S)-2-{4-[(1S)-1-페닐에틸]피페라진-1-일}-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-{(1R)-2-옥소-2-{4-[(1S)-1-페닐에틸]피페라진-1-일}-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올을 (2R)-(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(실시예 348, 단계 1) 및 1-(1S)-페닐에틸]피페라진(Ley, S. V.; Bolli, M. H.; Hinzen, B.; Gervois, A.; Hall, B. J.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; 15; 1998; 2239-2242)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 492.2; HRMS: $C_{27}H_{33}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 491.25160; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 491.2514.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{(1S)-2-{4-[(1S)-1-페닐에틸]피페라진-1-일}-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-{(1R)-2-옥소-2-{4-[(1S)-1-페닐에틸]피페라진-1-일}-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 477; HRMS: $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 477.27234; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 477.2718. CD = + @267nm.

실시예 364: 1-{(1S)-2-{4-[(1R)-1-페닐에틸]피페라진-1-일}-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



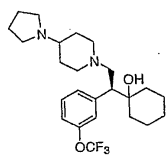
실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-((1R)-2-옥소-2-(4-((1R)-1-페닐에틸)피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 (2R)-(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(실시예 348, 단계 1) 및 1-(1R)-페닐에틸)피페라진 Ley, S. V.; Bolli, M. H.; Hinzen, B.; Gervois, A.; Hall, B. J.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; 15; 1998; 2239-2242)으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 491. 2; HRMS:

$C_{27}H_{33}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 491.25160; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 491.2537.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-((1S)-2-(4-((1R)-1-페닐에틸)피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-((1R)-2-옥소-2-(4-((1R)-1-페닐에틸)피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 477; HRMS:

$C_{27}H_{36}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 477.2729; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 477.2720. CD = + @270nm.

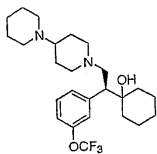
실시예 365 : 1-((1S)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-((1R)-2-옥소-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 (2R)-(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(실시예 348, 단계 1) 및 4-(1-피롤리딘)피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 455; HRMS: $C_{24}H_{33}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 455.25160; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 455.252.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 11S)-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-((1R)-2-옥소-2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 441; HRMS: $C_{24}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 441.27234; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 441.2716. $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$ (c = 0.01g/ml, MeOH); CD = + @267nm.

실시예 366 : 1-((1S)-2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

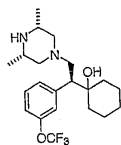


실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-((1R)-2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 (2R)-(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(실시예 348, 단계 1) 및 N-(4-피페리딘)피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 469; HRMS: $C_{25}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 469.26725; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 469.2656.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-((1S)-2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-((1R)-2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 455; HRMS: $C_{25}H_{37}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 455.

28799; 실측치(ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 455.28826. $[\alpha]_D^{25} = -17^\circ$ (c=0.01g/ml, MeOH); CD = + @265nm.

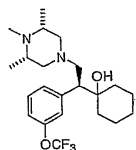
실시예 367: 1-((1S)-2-[(3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-((1R)-2-[(3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 (2R)-(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(실시예 348, 단계 1) 및 2(S), 6(R)-디메틸피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 415; HRMS: $C_{21}H_{29}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 415.22030; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 415.2202.

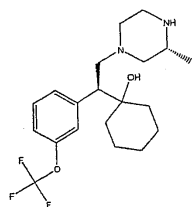
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-((1S)-2-[(3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-((1R)-2-[(3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 401; HRMS: $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 401.24104; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 401.2418. $[\alpha]_D^{25} = -10^\circ(c = 0.01g/ml, MeOH)$; CD = + @268nm.

실시예 368: 1-((1S)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-[(3R,5S)-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-((1S)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-[(3R,5S)-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-((1S)-2-[(3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산(참조: 실시예 367)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 415; HRMS: $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 415.25669; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 415.2589. $[\alpha]_D^{25} = -6^\circ(c = 0.009g/ml, MeOH)$; CD = + @268nm.

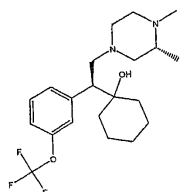
실시예 369: 1-(1S)-2-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-((1R)-2-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸옥시)페닐]에틸}사이클로헥산을 (2R)-(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(실시예 348, 단계 1) 및 2(R)-메틸피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 401; HRMS: $C_{20}H_{27}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 401.20465; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 401.2039.

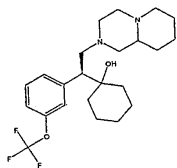
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(1S)-2-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[(1R)-2-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 387; HRMS: $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 387.22539; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 387.2243. $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$ ($c = 0.0094g/ml$, MeOH); CD = + @268nm.

실시예 370 : 1-[(1S)-2-[(3R)-3,4-디메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-(1S)-2-[(3R)-3,4-디메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[(1S)-2-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산(참조: 실시예 369)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 401; HRMS: $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 401.24104; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 401.241. $[\alpha]_D^{25} = -13^\circ$ ($c = 0.0085g/ml$, MeOH); CD = + @281nm.

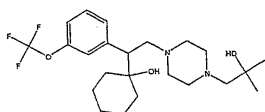
실시예 371: 1-[(1S)-2-(옥타하이드로-2H)-피리도[1,2-a]피라진-2-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-(1R)-2-(옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 (2R)-(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(실시예 348, 단계 1) 및 옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 441; HRMS: $C_{23}H_{31}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 441.23595; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 441.2369.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(1S)-2-(옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-(1R)-2-(옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 427; HRMS: $C_{23}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 427.25669; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 427.258. $[\alpha]_D^{25} = -10^\circ$ ($c = 0.01g/ml$, MeOH); CD = + @268nm.

실시예 372: 1-[(2-[4-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



단계 1: 에틸 알코올(1.5ml) 중의 1-[(2-피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산(참조: 실시예 23)(0.15g, 0.403mmol) 및 2,2-디메틸oxirane(0.2ml, 2.25mmol) 용액을 75℃에서 2시간 동안 처리하였다. 그 후, 용매를 진공하에 제거하고 생성물을 HPLC로 정제하였다. 조약한 화합물을 약 42mg/ml의 농도로 아세트니트릴 및 물에

용해시키고, 이를 제조용 고성능 액체 크로마토그래피 장치에 주입 용적 200 μ l로 주입하였다. 하기 기재된 조건을 사용하여 에난티오머가 용해된 기선을 수집하였다. 각 에난티오머의 에난티오머 순도는 HP 1100 HPLC(Agilent Technologies, Palo Alto, California, USA)를 사용하는 유속 0.5ml/분에서 Xterra MS C₁₈, 5 μ ; 150mm x 3.0mm ID 컬럼을 사용하는 동일한 HPLC 조건하에 측정되었다.

HPLC 장치: 2 Dynamax SD-1 pumps, Dynamax UV-1 UV-Vis detector(Varian, Inc., Walnut Creek, CA 94598)

컬럼: Xterra MS C₁₈ prep, 5 μ ; 150mm L x 19mm ID(Waters Corp., Milford, Massachusetts 01757)

컬럼 온도: 실온

HPLC 용매 시스템: 70% ACN/30% 물(0.05% NH₄OH)

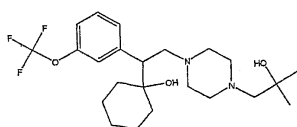
유속: 20ml/분

검출기: 210nm에서 UV

(1-{2-[4-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 피크 1에서 투명한 오일로써 수득하였다.

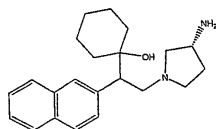
단계 2: (1-{2-[4-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을(30mg)을 메탄올(0.5ml)에 용해시키고 포화된 염산의 메탄올성 용액(0.5ml)으로 처리한 후, 디에틸 에테르로 처리하였다. 냉장실에서 16시간 동안 결정화시킨 후, 수득된 고체를 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하고 진공하에 건조시켜 (1-12-F-4-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드 16mg(54%)을 백색 고체로써 수득한다. MS m/z 445; HRMS: C₂₅H₃₅F₃N₂O₃+H⁺에 대한 계산치, 445.26725; 실측치(ESI, [M+H]⁺), 445.268.

실시예 373: 1-{2-[4-(2-하이드록시-1,1-디메틸에틸)피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 372의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-{2-[4-(2-하이드록시-1,1-디메틸에틸)피페라진-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 피크 2에서 분리한 후, 하이드로클로라이드 염(실시예 372의 단계 2와 동일한 방식으로)을 제조하였다. HRMS: C₂₃H₃₅F₃N₂O₃+H⁺에 대한 계산치, 445.26725; 실측치(ESI, [M+H]⁺), 445.2687

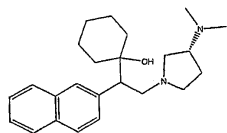
실시예 374: 1-[2-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3R)-1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-q) 및 (3R)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 453. 1; HRMS: C₂₇H₃₆N₂O₄+H⁺에 대한 계산치, 453.27478; 실측치(ESI, [M+H]⁺). 453.2732.

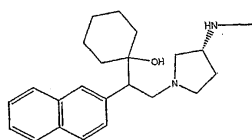
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3R)-1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 339; HRMS: $C_{22}H_{30}N_2O + H^+$ 에 대한 계산치, 339.24309; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 339.243.

실시예 375: 1-[2-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 36과 동일한 방식으로, 1-[2-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[2-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 374)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 367.1; HRMS: $C_{24}H_{34}N_2O + H^+$ 에 대한 계산치, 367.27439; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 367.275.

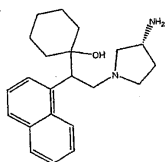
실시예 376: 1-[2-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3R)-1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-q) 및 (3R)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 453. 1; HRMS: $C_{27}H_{36}N_2O_4 + H^+$ 에 대한 계산치, 453.27478; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 453.2732.

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-(2-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3R)-1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(2-나프틸)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS m/z 353; HRMS: $C_{23}H_{32}N_2O + H^+$ 에 대한 계산치, 353.25874; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 353.2583.

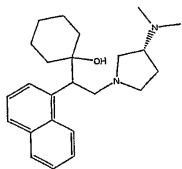
실시예 377: 1-[2-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3R)-1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-e) 및 (3R)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 453. 1; HRMS: $C_{27}H_{36}N_2O_4 + H^+$ 에 대한 계산치, 453.27478; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 453.2735.

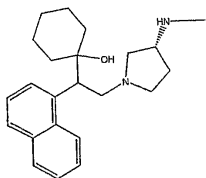
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3R)-1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 339; HRMS: $C_{22}H_{30}N_2O + H^+$ 에 대한 계산치, 339.24309; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 339.2409.

실시예 378: 1-(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 36과 동일한 방식으로, 1-[2-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[2-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 377)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 367.2; HRMS: $C_{24}H_{34}N_2O + H^+$ 에 대한 계산치, 367.27439; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 367.2735

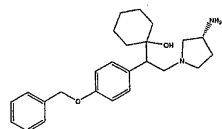
실시예 379: 1-[2-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3R)-1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세트산(참조 실시예 1-e) 및 (3R)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 453. 1; HRMS: $C_{27}H_{36}N_2O_4 + H^+$ 에 대한 계산치, 453.27478; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 453.2735.

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1-(1-나프틸)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3R)-1-[(1-하이드록시사이클로헥실)(1-나프틸)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS m/z 353; HRMS: $C_{23}H_{32}N_2O + H^+$ 에 대한 계산치, 353.25874; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 353.2578.

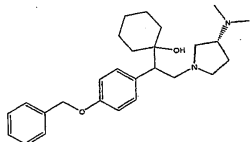
실시예 380: 1-{2-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[4-(벤질옥시)페닐]에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3R)-1-[[4-(벤질옥시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 [4-(벤질옥시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-n) 및 (3R)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 509. 1; HRMS: $C_{30}H_{40}N_2O_5 + H^+$ 에 대한 계산치, 509.30100; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 509.2988.

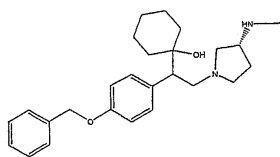
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[4-(벤질옥시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 으로부터 제조하였다. 3급-부틸 {(3R)-1-[[4-(벤질옥시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 395; HRMS: $C_{25}H_{34}N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 395.26930; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 395.2684

실시예 381: 1-1-[(벤질옥시 페닐)-2-[(3R)-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 36과 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[4-(벤질옥시)페닐]에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 380)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 423. 1; HRMS: $C_{27}H_{38}N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 423.30060; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 423.3002.

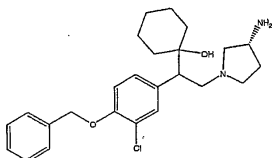
실시예 382: 1-[1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-[(3R)-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3R)-1-[[4-(벤질옥시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 [4-(벤질옥시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-n) 및 (3R)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 509. 1; HRMS: $C_{30}H_{40}N_2O_5 + H^+$ 에 대한 계산치, 509. 30100; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 509.2988.

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{-[4-(벤질옥시)페닐]-2-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3R)-1-[[4-(벤질옥시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS m/z 409; HRMS: $C_{26}H_{36}N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 409.28495; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 409. 2876.

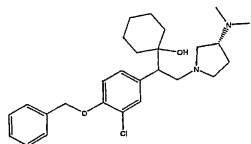
실시예 383: 1-2-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3R)-1-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 [4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-eee) 및 (3R)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 543. 0; HRMS: $C_{30}H_{39}ClN_2O_5 + H^+$ 에 대한 계산치, 543. 26203; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 543.2637.

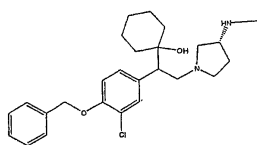
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3R)-1-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 429. 1; HRMS: $C_{25}H_{33}ClN_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 429.23033; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 429.2306

실시예 384: 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 36과 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 383)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 457. 1; HRMS: $C_{27}H_{37}ClN_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 457.26163; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 457.2608.

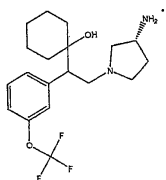
실시예 385: 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {(3R)-1-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 [4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-eee) 및 (3R)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 543. 0; HRMS: $C_{30}H_{39}ClN_2O_5 + H^+$ 에 대한 계산치, 543.26203; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 543.2637.

실시예 13의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-[(3R)-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3R)-1-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS m/z 443; HRMS: $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 443. 24598; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 443.2482.

실시예 386 : 1-{2-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

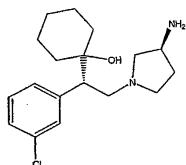


실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸((3R)-1-f(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸)피롤리딘-3-일}카바메이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-f) 및 (3R)-(-)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)피롤리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 487. 0; HRMS: $C_{24}H_{33}F_3N_2O_5 + H^+$ 에 대한 계산치, 487.24143; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 487.2421.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 으로부터 제조하였다. 3급-부틸((3R)-1-{(1-하이드록시사이클로헥실)[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피롤리딘-3-일)카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 373; HRMS:

$C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 373.20974; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 373.2097.

실시예 387: 1-[(1S)-2-[3S-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



라세미 1-[2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산을(참조 실시예 16)을 약 100mg/ml의 농도로 에탄올에 용해시켰다. 수득된 용액을 초임계 유체 크로마토그래피 장치에 주입 용적 200 μ L으로 주입하였다. 하기 기재된 조건을 사용하여 에난티오머가 용해된 기선을 수집하였다. 각 에난티오머의 에난티오머 순도는 분석용 초임계 유체 크로마토그래피(Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA)를 사용하는 2.0ml/분에서 키랄팩(Chiralpak) AD-H 5 μ , 250mm x 4.6mm ID 컬럼을 사용하는 동일한 초임계 유체 크로마토그래피 조건하에 측정되었다.

SFC 장치: Berger MultiGram PrepSFC(Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702)

컬럼: 키랄팩(Chiralpak) AD-H; 5 μ ; 250mm x 20mm ID (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

컬럼 온도: 35 $^{\circ}$ C

SFC 조절제: 20% EtOH

유속: 50ml/분

출구 압력: 100bar

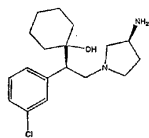
검출기: 220nm에서 UV

A) 3급-부틸 {(3S)-1-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 피크 1에서 분리하였다. MS(ES) m/z 437.2; HRMS: $C_{24}H_{33}F_3N_2O_5 + H$ 에 대한 계산치, 487.2442 + H; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 487.2428 ;[α 알파;] = + 9 $^{\circ}$ (c = 0.010G/ml, MeOH); CD = + @281nm.

B) 3급-부틸 {(3S)-1-[(2S)-2-(3-클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트를 피크 2에서 분리하였다. MS(ES) m/z 437. 2; HRMS: $C_{24}H_{33}F_3N_2O_5 + H$ 에 대한 계산치, 487.2442; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), [α]_D²⁵ = -40 $^{\circ}$ (c = 0.0095G/ml, MeOH); CD = -@281nm.

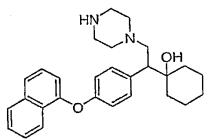
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(1S)-2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-3-클로로페닐 에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 으로부터 제조하였다. 3급-부틸 {(3S)-1-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트(참조 실시예 387A). MS(ESI) m/z 323; HRMS: $C_{18}H_{27}ClN_2O + H^+$ 에 대한 계산치, 323.18847; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 323.1883 ;[α]_D²⁵ = -16 $^{\circ}$ (c = 0.011g/ml, MeOH); CD = + @281nm.

실시예 388: 1-[(1R)-2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[(1R)-2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-1-(3-클로로페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {(3S)-1-[(2S)-2-(3-클로로페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피롤리딘-3-일}카바메이트(참조: 실시에 387B)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 323.1; HRMS: $C_{18}H_{27}ClN_2O + H^+$ 에 대한 계산치, 323.18847; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 323.188; $[\alpha]_D^{25} = +24$ ($c = 0.0105g/ml$, MeOH); CD = -@281nm.

실시에 389: 1-{1-[4-(1-나프틸옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



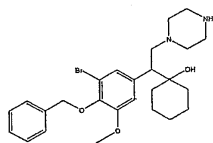
실시에 400의 단계 1와 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(4-하이드록시페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(4-벤질옥시페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시에 27)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 417.1.

실시에 135의 단계 2와 동일한 방식으로 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(4-하이드록시페닐)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(4-하이드록시페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 405; MS(ESI) m/z 403; HRMS: $C_{23}H_{36}N_2O_4 + H^+$ 에 대한 계산치, 405.27478; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 405.2736.

교반한 무수 디클로로메탄(2ml) 중의 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(4-하이드록시페닐)에틸]피페라진-1-카복실레이트(120mg, 0.30mmol), 나프탈렌-1-보론산(54mg, 0.31mmol) 용액에 구리(II)(L, 0.51mmol) 및 아세테이트(19mg, 0.10mmol)를 가하고, 트리에틸아민(71 분말 4A 체)(100mg)을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 이를 디클로로메탄(20ml)으로 세척하고, 진공하에 농축시켰다. 생성물을 바이오타지 호리즌(FLASH 25 S, 실리카, 구매; 10% EtOAc/헥산 : 60% EtOAc/헥산)로 정제하여 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-[4-(1-나프틸옥시)페닐]에틸]피페라진-1-카복실레이트를 무색 오일로서 수득하였다. MS(ESI) m/z 531; HRMS: $C_{33}H_{42}N_2O_4 + H^+$ 에 대한 계산치, 531.32173; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 531.3203.

실시에 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(1-나프틸옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-[4-(1-나프틸옥시)페닐]에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 431; HRMS: $C_{28}H_{34}N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 431.26930; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 431.2717.

실시에 390: 1-{4-[4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메톡시페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 261의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-브로모-5-(2,2-디브로모-비닐)-2-벤질옥시-3-메톡시-벤젠을 4-벤질옥시-3-브로모-5-메톡시-벤즈알데히드로부터 제조하였다.

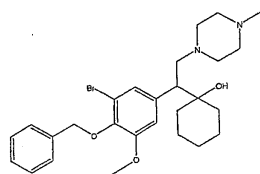
실시에 261의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-[2-(4-벤질옥시-3-브로모-5-메톡시-페닐)-아세틸]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르를 1-브로모-5-(2,2-디브로모-비닐)-2-벤질옥시-3-메톡시-벤젠 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다.

실시에 141의 단계 3과 동일한 방식으로, 4-[2-(4-벤질옥시-3-브로모-5-메톡시-페닐(1-하이드록시-사이클로헥실)-아세틸)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르를 4-[2-(4-벤질옥시-3-브로모-5-메톡시-페닐)-아세틸]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르로부터 제조하였다.

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메톡시페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 4-[2-(4-벤질옥시-3-브로모-5-메톡시-페닐)-2-(1-하이드록시-사이클로헥실)-아세틸]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 503; HRMS:

$C_{26}H_{35}BrN_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 503.19038; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 503.1892.

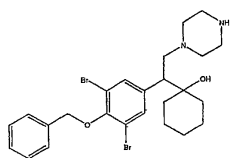
실시에 391: 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메톡시페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 24와 동일한 방식으로, 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메톡시페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메톡시페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을(참조: 실시에 390)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 517.0; HRMS: $C_{27}H_{37}BrN_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치,

517.20603; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 517. 2069

실시에 392: 1-{1-[4-(벤질옥시)-3,5-디브로모페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



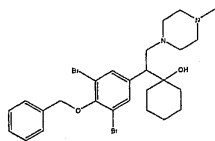
실시에 261의 단계 1과 동일한 방식으로, 1,3-디브로모-5-(2,2-디브로모-비닐)-2-벤질옥시-벤젠을 4-벤질옥시-3,5-디브로모-벤즈알데히드로부터 제조하였다.

실시에 261의 단계 2와 동일한 방식으로, 4-[2-(4-벤질옥시-3,5-디브로모-페닐)-아세틸]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르를 1,3-디브로모-5-(2,2-디브로모-비닐)-2-벤질옥시-벤젠 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다.

실시에 141의 단계 3과 동일한 방식으로, 4-[2-(4-벤질옥시-3,5-디브로모-페닐)-2-(1하이드록시-사이클로헥실)-아세틸]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르를 4-[2-(4-벤질옥시-3,5-디브로모-페닐)-아세틸]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르로부터 제조하였다.

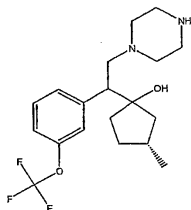
실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(벤질옥시)-3,5-디브로모페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 4-[2-(4-벤질옥시-3,5-디브로모-페닐)-2-(1-하이드록시-사이클로헥실)-아세틸]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 551. 0; HRMS: $C_{25}H_{32}Br_2N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 551.09033; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 551.0882.

실시예 393: 1-{1-[4-(벤질옥시)-3,5-디브로모페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(4-(벤질옥시)-3,5-디브로모페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{1-[4-(벤질옥시)-3,5-디브로모페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 392)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 565; HRMS: $C_{26}H_{34}Br_2N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 565.10598; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 565.1088.

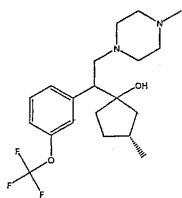
실시예 394: (3R)-3-메틸-1-{2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로펜탄올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(3R)-1-하이드록시-3-메틸사이클로펜틸][3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피페라진-1-카복실레이트를 [(3R)-1-하이드록시-3-메틸사이클로펜틸][3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-qqq) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다.

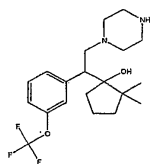
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, (3R)-3-메틸-1-{2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로펜탄올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(3R)-1-하이드록시-3-메틸사이클로펜틸][3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 373; HRMS: $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 373.20974; 실측치(ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 373.20992.

실시예 395:(3R)-3-메틸-1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로펜탄올 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, (3R)-3-메틸-1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로펜탄올 디하이드로클로라이드를 (3R)-3-메틸-1-{2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로펜탄올(참조: 실시예 394)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 387; HRMS: $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 387.22539; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 387.2275.

실시예 396: 2,2-디메틸-1-{2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로펜탄올 디하이드로클로라이드

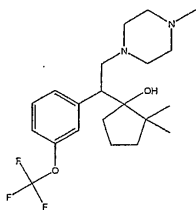


실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 4-[2-(1-하이드록시-2,2-디메틸-사이클로펜틸)-2-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-아세틸]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르를 (1-하이드록시-2,2-디메틸-사이클로펜틸)-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트산(참조 실시예 1-rrr) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 2,2-디메틸-1-{2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로펜탄올 디하이드로클로라이드를 4-[2-(1-하이드록시-2,2-디메틸-사이클로펜틸)-2-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-아세틸]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 387; HRMS:

$C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 387. 22539; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 387.2275.

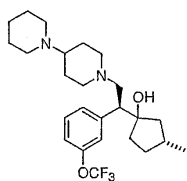
실시예 397: 2,2-디메틸-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로펜탄올 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 2,2-디메틸-1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로펜탄올 디하이드로클로라이드를 2,2-디메틸-1-{2-피페라진-1-일-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}사이클로펜탄올(참조: 실시예 396)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 401.2; HRMS: $C_{21}H_{32}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치,

401.2416; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 401.2403.

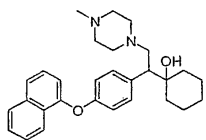
실시예 398: (3R)-1-{2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}-3-메틸사이클로펜탄올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, (3R)-1-{2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}-3-메틸사이클로펜탄올을 [(3R)-1-하이드록시-3-메틸사이클로펜틸][3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세트산(참조 실시예 1-qqq) 및 N-(4-피페리딘)피페리딘으로부터 제조하였다.

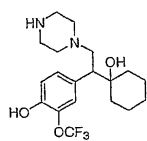
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, (3R)-1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}-3-메틸사이클로펜탄올 디하이드로클로라이드를 (3R)-1-{2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}-3-메틸사이클로펜탄올로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 455; HRMS: $C_{25}H_{37}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 455.28799; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 455.2901.

실시예 399: 1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[4-(1-나프틸옥시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[4-(1-나프틸옥시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{1-[4-(1-나프틸옥시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 389)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 445; HRMS: $C_{29}H_{36}N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 445.28495; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 445.2848.

실시예 400 : 4-[1-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-피페라진-1-일에틸]-2-(트리플루오로메톡시)페놀 디하이드로클로라이드

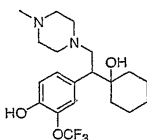


단계 1: 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(1.7g, 2.87mmol)(참조: 실시예 268, 단계 5), 암모늄 포르메이트(0.95g, 15.0mmol) 및 탄소상 팔라듐의 촉매량을 50°C에서 1시간 동안 메탄올(25mℓ) 중에 가열하였다. 그 후, 용액을 농축시키고 잔여물을 에틸 아세테이트에 흡입시키고, 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하고 30% 에틸 아세테이트: 헥산으로 용리시켰다. 여과물을 농축시켜 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)[4-하이드록시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸]피페라진-1-카복실레이트 1.02g을 제조하였다. MS(ESI) m/z 503; HRMS: $C_{24}H_{33}F_3N_2O_6 + H^+$ 에 대한 계산치, 503.23635; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 503.2343.

단계 2: 실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로 3급-부틸 4-r2-r4-(하이드록시(하이드록시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)[4-하이드록시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다.

단계 3: 실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 4-1-1-하이드록시사이클로헥실)-2-피페라진-1-일에틸]-2-(트리플루오로메톡시)페놀 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-[4-(하이드록시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 389; HRMS: $C_{19}H_{27}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 389.20465; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 389.2066.

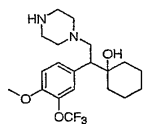
실시예 401: 4-[1-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-2-(트리플루오로메톡시)페놀 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 4-[1-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-2-(트리플루오로메톡시)페놀 디하이드로클로라이드를 4-[1-(1-하이드록시사이클로헥실)-2-피페라진-1-일에틸]-2-(트리플루오로메톡시)페놀 디하이드로클로라이드(참조: 실시예 400)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 403; HRMS:

$C_{20}H_{29}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 403.22030; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 403.2201

실시예 402: 1-{1-[4-메톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



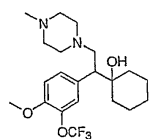
단계 1: N-N'-디메틸포름아미드(5ml) 중의 3급-부틸 4-{(1-하이드록시사이클로헥실)[4-하이드록시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피페라진-1-카복실레이트(0.35g 0.72mmol)(참조: 실시예 400, 단계 1) 및 요오도메탄(0.16g, 1.08mmol) 용액을 탄산칼륨(0.12g, 0.86mmol)으로 처리하고, 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 배합된 추출물을 물로 2회 세척한 후, 황산마그네슘 상에 건조시키고 농축시켜 3급-부틸 4-{(1-하이드록시사이클로헥실)[4-메톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피페라진-1-카복실레이트) 0.31g을 수득하였다. 생성물을 다음 단계에서 추가의 정제과정 없이 사용하였다.

단계 2: 실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-[4-(메톡시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-{(1-하이드록시사이클로헥실)[4-메톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다.

단계 3: 실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-{1-[4-메톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-[4-(메톡시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 403; HRMS:

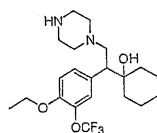
$C_{20}H_{29}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 403.22030; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 403.2197.

실시예 403: 1-[1-[4-메톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-[4-메톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{1-[4-메톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드(참조: 실시예 402)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 403; HRMS: $C_{20}H_{29}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 403.22030; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 403.2201

실시예 404: 1-{1-[4-메톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

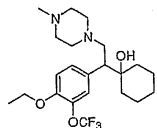


단계 1: 실시예 402의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-{(1-하이드록시사이클로헥실)[4-메톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-{(1-하이드록시사이클로헥실)[4-하이드록시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 400, 단계 1) 및 브로모메탄으로부터 제조하였다.

단계 2: 실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-[4-(메톡시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-{(1-하이드록시사이클로헥실)[4-메톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸}피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다.

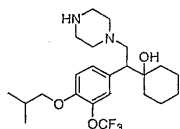
단계 3 : 실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-{1-[4-에톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-[4-(에톡시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 417. 1; HRMS : 에 대한 계산치 $C_{21}H_{13}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 417.23595; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 417.2354.

실시예 405: 1-[1-[4-에톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-[4-에톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{1-[4-에톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드(참조: 실시예 404)로부터 제조하였다. HRMS: $C_{22}H_{33}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 431.25160; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 431.25.

실시예 406 1-{1-[4-이소부톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

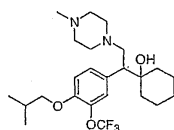


단계 1 : 실시예 402의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-((1-하이드록시사이클로헥실)[4-이소부톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸)피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-((1-하이드록시사이클로헥실)[4-하이드록시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸)피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 400, 단계 1) 및 이소부틸 브로마이드로부터 제조하였다.

단계 2 : 실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-r2-r4-(이소부톡시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-((1-하이드록시사이클로헥실)[4-이소부톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]아세틸)피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다.

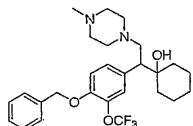
단계 3 : 실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-{1-[4-이소부톡시-3-(트리플루오로메톡시) 페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[2-[4-(이소부톡시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) t m/z 445; HRMS: $C_{23}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 445.26725; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 445.267.

실시예 407: 1-[1-[4-이소부톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



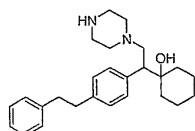
실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-[4-이소부톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{1-[4-이소부톡시-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드(참조: 실시예 406)로부터 제조하였다. HRMS: $C_{24}H_{37}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 459.28290; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 459.2813.

실시예 408: 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-옥시)-3-(트리플루오로메톡시) 페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드(참조: 실시예 268)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 493. 3; HRMS: $C_{27}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 493.26725; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 493.2689.

실시예 409 : 1-{1-[4-(2-페닐에틸)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

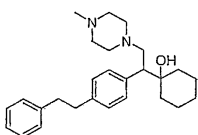


실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(2-페닐에틸 페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 (1-하이드록시사이클로헥실)[4-(2-페닐에틸)페닐]아세트산(참조 실시예 1-III) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다.

실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(2-페닐에틸 페닐)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(2-페닐에틸 페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다.

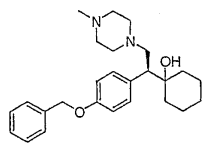
실시예 135의 단계 4와 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(2-페닐에틸)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(2-페닐에틸 페닐)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 393; HRMS: $C_{26}H_{36}N_2O + H^+$ 에 대한 계산치, 393.29004; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 393.2904.

실시예 410 : 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[4-(2-페닐에틸)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{1-[4-(2-페닐에틸)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드(참조: 실시예 409)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 407; HRMS: $C_{27}H_{38}N_2O + H^+$ 에 대한 계산치, 407.30569; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 407.3062;

실시예 411: 1-[(2S)-1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

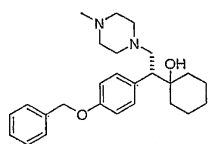


실시예 135의 단계 3과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[2-[4-(벤질옥시)페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 27)로부터 제조하였다.

3급-부틸 4-[(2S)-2-[4-(벤질옥시)페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[2-[4-(벤질옥시)페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 키랄 컬럼 크로마토그래피(Chiral OD-H, 100% 아세토니트릴, 16ml/분)를 사용하여 분리하였다. $[\alpha]_D^{25} = +29^\circ (c = 0.0097\text{g/ml, MeOH})$; HRMS: $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}^+$ 에 대한 계산치, 495.32173; 실측치(ESI, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 495.3203.

실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[(2S)-1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 상리 분리된 생성물로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{25} = +36^\circ (c = 0.0094\text{g/ml, MeOH})$; MS(ESI) m/z 409; HRMS: $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ 에 대한 계산치, 409.28495; 실측치(ESI, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 409.2857.

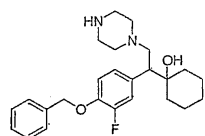
실시예 412: 1-[(2R)-1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



3급-부틸 4-[(2R)-2-[4-(벤질옥시)페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)페닐]-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 411)로부터 키랄 컬럼 크로마토그래피(Chiral OD-H, 100% 아세토니트릴, 16ml/분)를 사용하여 분리하였다. $[\alpha]_D^{25} = -27^\circ (c = 0.0097\text{g/ml, MeOH})$; MS(ESI) m/z 495.

실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[(2R)-1-[4-(벤질옥시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 상리 분리된 생성물로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 409; HRMS: $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ 에 대한 계산치, 409.28495; 실측치(ESI, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 409.2873.

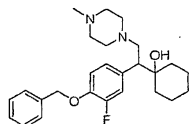
실시예 413: 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-플루오로페닐]-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸[[4-(벤질옥시)-3-플루오로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 [4-(벤질옥시)-3-플루오로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-mmm) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 527.

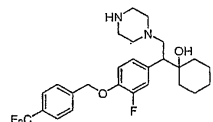
실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-플루오로페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)-3-플루오로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 413; HRMS: $C_{25}H_{33}FN_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 413. 25988; 실측치 (ESI, $[M+H]^+$), 413.2593.

실시에 414: 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-플루오로페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 24와 동일한 방식으로, 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-플루오로페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-플루오로페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드(참조: 실시에 413)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 427.1; HRMS: $C_{26}H_{35}FN_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 427.27553; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 427.2756.

실시에 415: 1-[1-(3-플루오로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

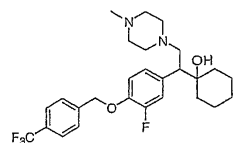


단계 1: 실시에 400의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(3-플루오로-4-하이드록시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)-3-플루오로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시에 413)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 437; MS(ESI) m/z 435.

단계 2: 실시에 402의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-(3-플루오로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(3-플루오로-4-하이드록시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트 및 4-트리플루오로메틸 벤질 브로마이드로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 595.

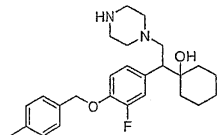
단계 3: 실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-플루오로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(3-플루오로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 481; HRMS: $C_{26}H_{32}F_4N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 481.24727; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 481.2492.

실시에 416: 1-[1-(3-플루오로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-플루오로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-플루오로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드(참조: 실시예 415)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 495; HRMS: $C_{27}H_{34}F_4N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 495.26292; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 495.2659.

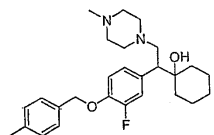
실시예 417 : 1-(1-{3-플루오로-4-[4-(메틸벤질)옥시]페닐}-2-피페라진-1-일에틸) 사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 402의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-f(3-플루오로-4-{[4-(메틸)벤질]옥시}페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(3-플루오로-4-하이드록시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 415, 단계 1) 및 4-메틸벤질 브로마이드로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 541.2.

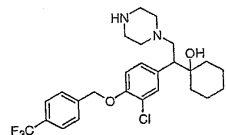
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-플루오로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(3-플루오로-4-{[4-(메틸)벤질]옥시}페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 427; HRMS: $C_{26}H_{35}FN_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 427.27553; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 427.2776.

실시예 418: 1-[1-(3-플루오로-4-{[4-(메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-플루오로-4-{[4-(메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-플루오로-4-{[4-(메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드(참조: 실시예 417)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 441; HRMS: $C_{27}H_{37}FN_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 441.29118; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 441.2941.

실시예 419: 1-[1-(3-클로로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



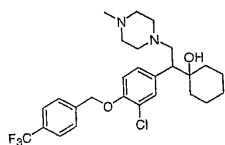
실시예 400의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(3-클로로-4-하이드록시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 292, 단계 1)로부터 제조하였다.

실시에 402의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(3-클로로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(3-클로로-4-하이드록시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트 및 4-트리플루오로메틸벤질 브로마이드로부터 제조하였다. MS m/z 611.

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일 에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(3-클로로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 497; HRMS:

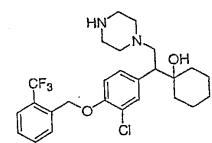
$C_{26}H_{32}ClF_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 497. 21771; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 497.2176.

실시에 420: 1-[1-(3-클로로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤즈]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드(참조: 실시예 419)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 511.

실시에 421: 1-[1-(3-클로로-4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

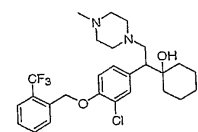


실시에 402의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(3-클로로-4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(3-클로로-4-하이드록시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 419) 및 2-트리플루오로메틸벤질 브로마이드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 611.

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로-4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일 에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(3-클로로-4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 497; HRMS:

$C_{26}H_{32}ClF_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 497.21771; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 497.22.

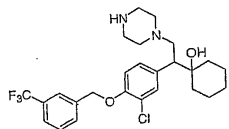
실시에 422: 1-[1-(3-클로로-4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로-4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로-4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드(참조: 실시예 421)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 511;

HRMS: $C_{27}H_{34}ClF_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 511.23336; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 511. 2314.

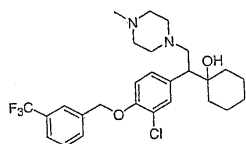
실시예 423: 1-[1-(3-클로로-4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 402의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸[(3-클로로-4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(3-클로로-4-하이드록시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 419) 및 3-트리플루오로메틸벤질 브로마이드로부터 제조하였다.

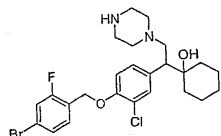
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로-4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(3-클로로-4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. HRMS: $C_{26}H_{32}ClF_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 497.21771; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 497.2203.

실시예 424: 1-[1-(3-클로로-4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-클로로-4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-클로로-4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드(참조: 실시예 423)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 511; HRMS: $C_{27}H_{34}ClF_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 511.23336; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 511.231.

실시예 425: 1-(1-{4-[4-(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-클로로페닐}-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

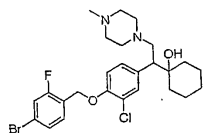


실시예 402의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-{[4-[4-(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(3-클로로-4-하이드록시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 419) 및 4-브로모-2-플루오로벤질 브로마이드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 639.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(1-{4-[4-(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-클로로페닐}피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-{[4-[4-(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 525; HRMS: $C_{25}H_{31}$

$BrClF_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 525.13142; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 525.1335.

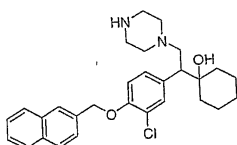
실시예 426: 1-[1-{4-{[4-(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-클로로페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 24와 동일한 방식으로, 1-[1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-클로로페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 1-(1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-클로로페닐}-2-피페라진-1-일에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드(참조: 실시예 421)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 539; HRMS:

$C_{26}H_{33}BrClFN_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 539.14707; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 539.1453.

실시에 427 : 1-{1-[3-클로로-4-(2-나프틸메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

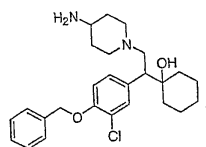


실시에 402의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[[3-클로로-4-(2-나프틸메톡시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(3-클로로-4-하이드록시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 419) 및 2-클로로메틸나프탈렌으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 639.

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-[3-클로로-4-(2-나프틸메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[[3-클로로-4-(2-나프틸메톡시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 479; HRMS: $C_{29}H_{35}ClN_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치,

479.24598; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 479.2481.

실시에 428 : 1-{2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



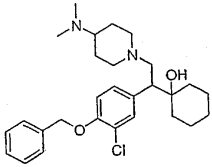
실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트를 [4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 eee) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS m/z 557; HRMS: $C_{31}H_{41}ClN_2O_5 + H^+$ 에 대한 계산치, 557.

27768; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 557.2805.

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, {2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 443; HRMS: $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 443. 24598;

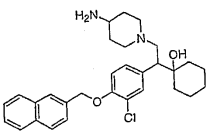
실측치(ESI, $[M+H]^+$), 443.2461.

실시에 429: 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을



실시에 36과 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 {2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드(참조: 실시에 428)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 471; HRMS: $C_{28}H_{39}ClN_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 471.27728; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 471.2786.

실시에 430: 1-{2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-[3-클로로-4-(2-나프틸메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

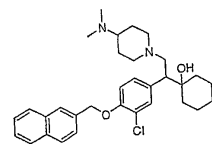


실시에 400의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 f(3-클로로-4-하이드록시페닐)1-(하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트를 3급-부틸 {1-[[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트.(참조: 실시에 428)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 467; MS(ESI) m/z 465.

실시에 402의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[[3-클로로-4-(2-나프틸메톡시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트를 3급-부틸 {1-[(3-클로로-4-하이드록시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트 및 2-클로로메틸나프탈렌로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 607.1.

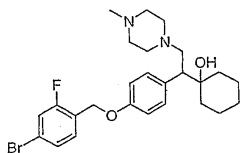
실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-[3-클로로-4-(2-나프틸메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 {1-[[3-클로로-4-(2-나프틸메톡시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 493; HRMS: $C_{30}H_{37}ClN_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 493.26163; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 493.2599.

실시에 431: 1-{1-[3-클로로-4-(2-나프틸메톡시)페닐]-2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



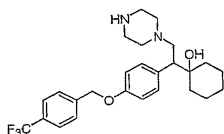
실시에 36과 동일한 방식으로, 1-{1-[3-클로로-4-(2-나프틸메톡시)페닐]-2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-[3-클로로-4-(2-나프틸메톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드(참조: 실시에 430)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 521; HRMS: $C_{32}H_{41}ClN_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 521. 29293; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 521.2932.

실시에 432: 1-{1-[4-(2-나프틸메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-(1-4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]페닐)-2-피페라진-1-일에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 434)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 505. 0; HRMS : 에 대한 계산치 $C_{26}H_{34}BrFN_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 505. 18604; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 505.1839.

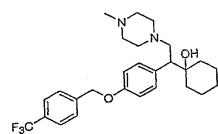
실시예 436: 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 402의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(4-하이드록시페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 432) 및 4-트리플루오로메틸벤질 브로마이드로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 577.0.

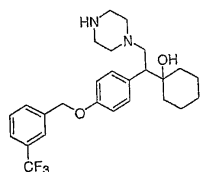
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 463.

실시예 437: 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 436)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 477; HRMS: $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 477.27234; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 477.2702.

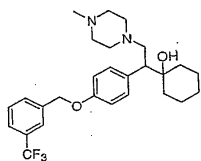
실시예 438: 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 402의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(4-하이드록시페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 432) 및 4-트리플루오로메틸벤질 브로마이드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 577.

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 463; HRMS: $C_{26}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 463.25669; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 463.2576.

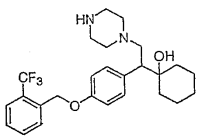
실시에 439: 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 24와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-{[3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 438)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 477; HRMS: $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치,

477.27234; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 477.2708.

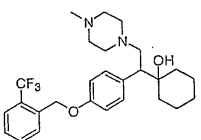
실시에 440: 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 402의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(4-하이드록시페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 432) 및 1-브로모메틸-2-트리플루오로메틸-벤젠으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 577.

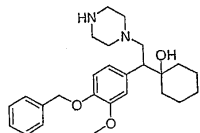
실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 463. 3; HRMS: $C_{26}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 463.25669; 실측치(ESI-FT/MS, $[M+H]^+$), 463.2574.

실시에 441: 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[2-피페라진-1-일-1-(4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 440)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 477; HRMS: $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$ 에 대한 계산치, 477.27234; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 477.2738.

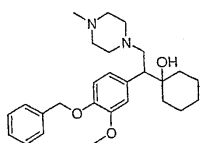
실시예 442: 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 [4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-nnn) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 539.1.

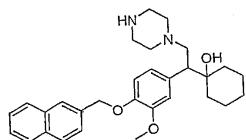
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 425.2; HRMS: $C_{26}H_{36}N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 425.27987; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 425.2805.

실시예 443: 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 442)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 439.2; HRMS: $C_{27}H_{38}N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 439.29552; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 439.2944.

실시예 444: 1-{1-[3-메톡시-4-(2-나프틸메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

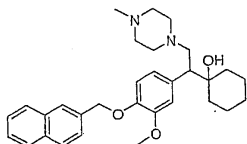


실시예 400의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(4-하이드록시-3-메톡시페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 442)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 447.0.

실시예 402의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)[3-메톡시-4-(2-나프틸메톡시)페닐]아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(4-하이드록시-3-메톡시페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트 및 2-브로모메틸나프탈렌으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 589.1.

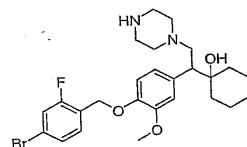
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-[3-메톡시-4-(2-나프틸메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일}에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)[3-메톡시-4-(2-나프틸메톡시)페닐]아세틸}피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 475; HRMS: $C_{30}H_{38}N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 475.29552; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 475.2938.

실시예 445: 1-[1-[3-메톡시-4-(4-나프틸메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-[3-메톡시-4-(2-나프틸메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{1-[3-메톡시-4-(2-나프틸메톡시)페닐]-2-피페라진-1-일}에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 444)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 489; HRMS: $C_{31}H_{40}N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 489.31117; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 489.3126.

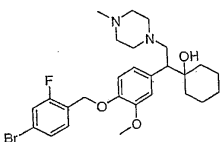
실시예 446: 1-(1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-메톡시페닐}-3-피페라진-1-일)에틸}사이클로헥산을



실시예 402의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-메톡시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(4-하이드록시-3-메톡시페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 444) 및 4-브로모-2-플루오로벤질 브로마이드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 635.

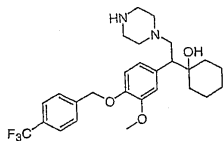
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-메톡시페닐}-2-피페라진-1-일)에틸}사이클로헥산을 3급-부틸 4-[(4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-메톡시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 521.0; HRMS: $C_{26}H_{34}BrFN_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 521.18096; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 521.1846.

실시예 447: 1-[1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-메톡시페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-메톡시페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 1-(1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]-3-메톡시페닐}-2-피페라진-1-일)에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 446)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 534.9; HRMS: $C_{27}H_{36}BrFN_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 535.19661; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 535.196.

실시예 448: 1-[1-(3-메톡시-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드

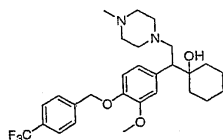


실시예 402의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(3-메톡시-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(4-하이드록시-3-메톡시페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 444) 및 4-트리플루오로메틸벤질 브로마이드로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 607. 0.

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-메톡시-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(3-메톡시-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 493; HRMS:

$C_{27}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 493.26725; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 493.2701.

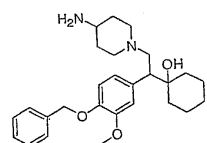
실시예 449: 1-[1-(3-메톡시-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-(3-메톡시-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-(3-메톡시-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 448)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 507; HRMS:

$C_{28}H_{37}F_3N_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 507.28290; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 507.2808.

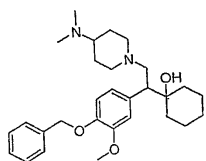
실시예 450: 1-{2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 {1-[2-(4-벤질옥시-3-메톡시페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페리딘-4-일}카바메이트를 [4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 nnn) 및 4-N-boc-아미노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 553.2.

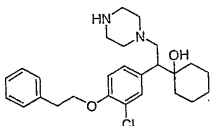
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 {1-[2-(4-벤질옥시-3-메톡시페닐)-2-(1-하이드록시-사이클로헥실)-아세틸]-피페리딘-4-일}-카바산 3급-부틸 에스테르로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 439. 2.

실시예 451 : 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]-2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 36과 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]-2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 450)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 467. 1.

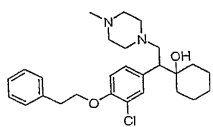
실시예 452: 1-{1-[3-클로로-4-(2-페닐에톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 402의 단계 1과 동일한 방식으로, 단계 3급-부틸 4-[[3-클로로-4-(2-페닐에톡시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 3급-부틸 4-[(3-클로로-4-하이드록시페닐)(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트(참조: 실시예 419) 및 2-페닐에틸 브로마이드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 557.

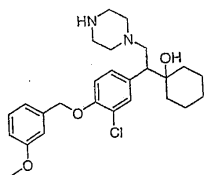
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-[3-클로로-4-(2-페닐에톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[[3-클로로-4-(2-페닐에톡시)페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 443; HRMS: C₂₆H₃₅ClN₂O₂에 대한 계산치, 442.23870; 실측치 (ESI, [H+ M]⁺), 443.2483.

실시예 453: 1-[1-[3-클로로-4-(2-페닐에톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-[3-클로로-4-(2-페닐에톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{1-[3-클로로-4-(2-페닐에톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산을(참조: 실시예 451)로부터 제조하였다. HRMS: C₂₇H₃₇ClN₂O₂에 대한 계산치, 456.25435; 실측치(ESI, [H+ M]⁺), 457.2629.

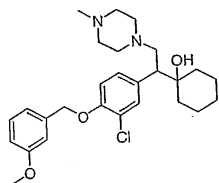
실시예 454: 1-(1-(3-클로로-4-[(3-메톡시벤질)옥시]페닐)피페라진-1-일에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1, 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[[3-클로로-4-[(3-메톡시벤질)옥시]페닐](1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 [3-클로로-4-(3-메톡시-벤질옥시)-페닐]-(1-하이드록시-사이클로헥실)-아세트산(참조 실시예 1-ooo) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 573.

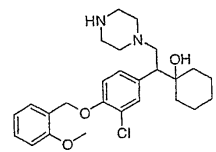
실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(1-{3-클로로-4-[(3-메톡시벤질)옥시]페닐}-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(3-클로로-4-[(3-메톡시벤질)옥시]페닐}(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 459.

실시에 455 : 1-[1-{3-클로로-4-[(3-메톡시벤질)옥시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 24와 동일한 방식으로, 1-[1-{3-클로로-4-[(3-메톡시벤질)옥시](4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-(1-{3-클로로-4-[(3-메톡시벤질)옥시]페닐}-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 454)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 473; HRMS: $C_{27}H_{37}ClN_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 473.25655; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 473.259.

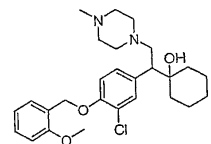
실시에 456: 1-(1-{3-클로로-4-[(2-메톡시벤질)옥시]페닐}-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(3-클로로-4-[(2-메톡시벤질)옥시]페닐}(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 [3-클로로-4-(2-메톡시-벤질옥시)-페닐]-(1-하이드록시-사이클로헥실)-아세트산(see 참조 실시예 1-ppp) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 573.

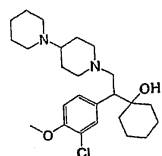
실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(1-{3-클로로-4-[(2-메톡시벤질)옥시]페닐}-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(3-클로로-4-[(2-메톡시벤질)옥시]페닐}(1-하이드록시사이클로헥실)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 459; HRMS: $C_{26}H_{35}ClN_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 459.24090; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 459.2444.

실시에 457: 1-[1-{3-클로로-4-[(2-메톡시벤질)옥시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 24와 동일한 방식으로, 1-[1-{3-클로로-4-[(2-메톡시벤질) 옥시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-(1-{3-클로로-4-[(2-메톡시벤질)옥시]페닐}-2-피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을(참조: 실시예 456)로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 473.3; HRMS: $C_{27}H_{37}ClN_2O_3 + H^+$ 에 대한 계산치, 473.25655; 실측치(ESI, $[M+H]^+$), 473.2582.

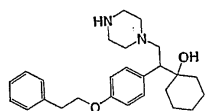
실시에 458: 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(3-클로로-4-메톡시페닐)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(3-클로로-4-메톡시페닐)-2-옥소에틸]사이클로헥산올을 (3-클로로-4-메톡시페닐)-1(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(참조 실시예 1-ttt) 및 4-피페리딘o 피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 449([M+H]⁺).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-(3-클로로-4-메톡시페닐)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-[1,4']바이피페리딘-1'-일-2-(3-클로로-4-메톡시페닐)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)에탄올로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 435; HRMS: C₂₅H₃₉ClN₂O₂+H⁺에 대한 계산치, 435.27728; 실측치 (ESI, [M+H]⁺), 435.2785.

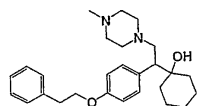
실시예 459: 1-{1-[4-(2-페닐에톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(4-(2-페닐에톡시)페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트를 1-하이드록시사이클로헥실-(4-페네틸옥시페닐)아세트산(참조 실시예 1-uuu) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 523([M+H]⁺).

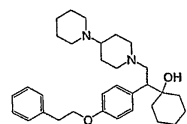
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{1-[4-(2-페닐에톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실)(4-(2-페닐에톡시)페닐)아세틸]피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다.

실시예 460: 1-{2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-[4-(2-페닐에톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-{2-(1,4'-메틸피페라진-1'-일)-1-[4-(2-페닐에톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-{1-[4-(2-페닐에톡시)페닐]-2-피페라진-1-일에틸}사이클로헥산올(참조: 실시예 459)로부터 제조하였다. MS(APCI) m/z 423.

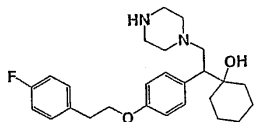
실시예 461: 1-{2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-[4-(2-페닐에톡시)페닐]에틸}사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-{2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-[4-(2-페닐에톡시)페닐]-2-옥소에틸}사이클로헥산올을 1-하이드록시사이클로헥실-(4-페네틸옥시페닐)아세트산(참조 실시예 1-uuu) 및 4-피페리딘o 피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 505([M+H]⁺).

실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-{2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-[4-(2-페닐에톡시)페닐]에틸}사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-{2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-[4-(2-페닐에톡시)페닐]-2-옥소에틸}사이클로헥산올로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 491.

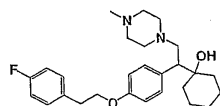
실시예 462: 1-(1-{4-[2-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐}-2-피페라진-1-일)에틸) 사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실{4-[2-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐}아세틸)피페라진-1-카복실레이트를 {4-[2-(4-플루오로페닐)에톡시]-페닐}-(1-하이드록시-사이클로헥실)-아세트산(참조 실시예 1-vw) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 541([M+H]⁺).

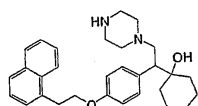
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(1-{4-[2-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐}-2-피페라진-1-일)에톡시]페닐}-2-피페라진-1-일)에틸)사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실{4-[2-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐}아세틸)피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ES) m/z 427. 2.

실시예 463: 1-[1-{4-[2-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 24와 동일한 방식으로, 1-[1-{4-[2-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1-(1-{4-[2-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐}-2-피페라진-1-일)에틸)사이클로헥산올(참조: 실시예 462)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 441.

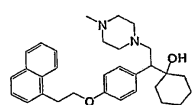
실시예 464: 1-(1-{4-[2-(1-나프틸)에톡시]페닐}-2-피페라진-1-일)에틸)사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시예 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실{4-[2-(1-나프틸)에톡시]페닐}아세틸)피페라진-1-카복실레이트를 (1-하이드록시-사이클로헥실)-[4-(2-나프탈렌-1-일-에톡시)-페닐]-아세트산(참조 실시예 1-www) 및 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 573([M+H]⁺).

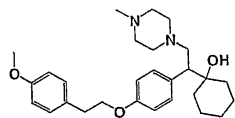
실시예 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(1-{4-[2-(1-나프틸)에톡시]페닐}-2-피페라진-1-일)에틸)사이클로헥산올 디하이드로클로라이드를 1 3급-부틸 4-[(1-하이드록시사이클로헥실{4-[2-(1-나프틸)에톡시]페닐}아세틸)피페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 458([M+H]⁺).

실시예 465: 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-{4-[2-(1-나프틸)에톡시]페닐}에틸)사이클로헥산올 디하이드로클로라이드



실시에 24와 동일한 방식으로, 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-{4-[2-(1-나프틸)에톡실페닐]에틸} 사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-(1-{4-[2-(1-나프틸)에톡시]페닐}-2-피페라진-1-일에틸)사이클로헥산을(참조: 실시예 464)로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 473($[M+H]^+$).

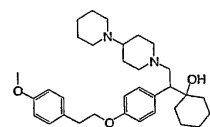
실시에 466: 1-[1-{4-[2-(4-메톡시페닐)에톡시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[1-{4-[2-(4-메톡시페닐)에톡시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세틸] 사이클로헥산을을 (1-하이드록시-사이클로헥실)-{4-[2-(4-메톡시-페닐)-에톡시]-페닐}-아세트산(참조 실시예 1-xxx) 및 1-메틸 피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 467($[M+H]^+$).

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-{4-[2-(4-메톡시페닐)에톡시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-{4-[2-(4-메톡시페닐)에톡시]페닐}-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세틸] 사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 453($[M+H]^+$).

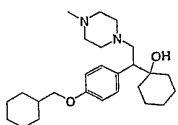
실시에 467: 1-(2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-{4-[2-(4-메톡시페닐)에톡시]페닐}에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-(2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-{4-[2-(4-메톡시페닐)에톡시]페닐}-2-옥소에틸)사이클로헥산을을 (1-하이드록시-사이클로헥실)-{4-[2-(4-메톡시-페닐)-에톡시]-페닐}-아세트산(참조 실시예 1-xxx) 및 4-피페리디노피페리딘으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 535($[M+H]^+$).

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-{4-[2-(4-메톡시페닐)에톡시]페닐}-2-옥소에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-(2-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-1-{4-[2-(4-메톡시페닐)에톡시]페닐}-2-옥소에틸)사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 521($[M+H]^+$).

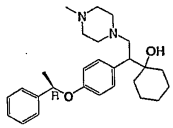
실시에 468: 1-[1-[4-(사이클로헥실메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-[1-[4-(사이클로헥실메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세틸]사이클로헥산을을 (4-사이클로헥실메톡시-페닐)-(1-하이드록시-사이클로헥실)-아세트산(참조 실시예 1-yyy) 및 1-메틸피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 429($[M+H]^+$).

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-[1-[4-(사이클로헥실메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-[1-[4-(사이클로헥실메톡시)페닐]-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세틸]사이클로헥산으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 415($[M+H]^+$).

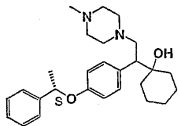
실시에 469: 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-{4-[(1R)-1-페닐에톡시]페닐}에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-{4-[(1R)-1-페닐에톡시]페닐}아세틸)사이클로헥산을 (1-하이드록시사이클로헥실)-[4-((1R)-1-페닐에톡시페닐)아세트산(참조 실시예 1-zzz) 및 1-메틸피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 437([M+H]⁺).

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-{4-[(1R)-1-페닐에톡시]페닐}에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-{4-[(1R)-1-페닐에톡시]페닐}아세틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 423([M+H]⁺).

실시에 470: 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-{4-[(1S)-1-페닐에톡시]페닐}에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드



실시에 1의 단계 1과 동일한 방식으로, 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-{4-[(1S)-1-페닐에톡시]페닐}아세틸)사이클로헥산을 (1-하이드록시사이클로헥실)-[4-((1S)-1-페닐에톡시페닐)아세트산(참조 실시예 1-aaaa) 및 1-메틸피페라진으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 437([M+H]⁺).

실시에 1의 단계 2와 동일한 방식으로, 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-{4-[(1S)-1-페닐에톡시]페닐}에틸)사이클로헥산을 디하이드로클로라이드를 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-{4-[(1S)-1-페닐에톡시]페닐}아세틸)사이클로헥산을으로부터 제조하였다. MS(ESI) m/z 423([M+H]⁺).

세포주, 배양 시약 및 분석

사람 hNET(Pacholczyk, T., R. D. Blakely 및 S. G. Amara, Nature, 1991,350(6316): p. 350-4)로 안정하게 세포감염된 MDCK-Net6 세포를 고농도의 포도당 DMEM(Gibco, Cat. No. 11995), 10% FBS(투석됨, 열-불활성화됨, US Bio-Technologies, Lot FBD1129HI) 및 500μg/ml G418(Gibco, Cat. No. 10131)를 함유하는 성장 배지에서 배양시켰다. 세포를 300,000/T75 플라스크에 넣고, 세포를 매주마다 2회 분리하였다. JAR 세포주(사람 태반 융모암)를 ATCC(Cat. No. HTB-144)로부터 구입하였다. 세포를 RPMI 1640(Gibco, Cat. No. 72400), 10% FBS(Irvine, Cat. No. 3000), 1% 나트륨 피루베이트(Gibco, Cat. No. 1136) 및 0.25% 포도당을 함유하는 성장 배지에서 배양하였다. 세포를 250,000세포/T75 플라스크에 넣고, 매주마다 2회 분리하였다. 모든 분석을 위해, 세포를 왈락(Wallac) 96-웰 무균 플레이트(PerkinElmer, Cat. No. 3983498)에 놓았다.

노르에피네프린(NE) 흡수 분석

1일에, 세포를 3,000세포/웰로 성장 배지에 넣고, 세포 배양기(37°C, 5% CO₂)에서 유지하였다. 2일에, 성장 배지를 아스코르브산 0.2mg/ml 및 10μM 파르길린을 함유하는 분석 버퍼 200μl(25mM HEPES; 120mM NaCl; 5mM KCl; 2.5mM CaCl₂; 1.2mM MgSO₄; 2mg/ml 포도당(pH 7.4, 37°C))에 넣었다. 분석 버퍼 200μl와 세포를 함유하는 플레이트를 화합물 첨가 전 37°C에서 10분 동안 평형화시켰다. 데시프라민의 스톱 용액을 DMSO(10mM)에서 제조하고, 최종 시험 농도 1μM을 위한 세포를 함유하는 세 개의 웰에 전달하였다. 이들 웰로부터의 데이터를 비특이적인 NE 흡수(최소 NE 흡수)를 정의하는데 사용하였다. 시험 화합물을 DMSO(10mM)에서 제조하고, 시험 범위(1 내지 10,000nM)에 따라 분석 버퍼 중에서 희석하였다. 분석 버퍼(최대 NE 흡수) 25μl 또는 시험 화합물을 분석 버퍼 200μl 중의 세포를 함유하는 세 개의 웰에

직접적으로 가하였다. 시험 화합물과의 분석 버퍼 중의 세포를 37℃에서 20분 동안 배양하였다. NE 흡수를 개시하기 위하여, 분석 버퍼에 희석된 [^3H]NE(120nM 최종 분석 농도)를 25 μl 분취량으로 각각의 웰에 옮기고, 플레이트를 5분 동안 배양하였다(37℃). 플레이트로부터 상청액을 가만히 따라냄으로써 반응을 종결시켰다. 세포를 함유하는 플레이트를 200 μl 분석 버퍼(37℃)로 2회 세척함으로써 유리 방사능리간드를 제거하였다. 그 후, 플레이트를 2분 동안 건조되도록 둔 다음, 다시 역전시키고 추가 10분 동안 공기 중 건조시켰다. 세포를 0.25N NaOH 용액(4℃) 25 μl 중에서 분해하고, 진탕 테이블에 놓고 5분 동안 힘차게 진탕하였다. 세포 분해 후, 섬광 각테일(scintillation cocktail) 75 μl 을 각 웰에 가하고, 플레이트를 필름 테이프로 밀봉하였다. 플레이트를 진탕 테이블로 되돌려 보내고, 10분 동안 유기 용액 및 수성 용액으로 분할되도록 충분히 힘차게 진탕하였다. 플레이트를 왈락 마이크로베타 카운터(Wallac Microbeta counter)(PerkinElmer)에서 계수하여 미가공 cpm 데이터를 수집하였다.

세로토닌(5-HT) 흡수 분석

JAR 세포주를 사용하는 5-HT 관능성 재흡수를 위한 방법을 선행 문헌[참조: Prasad, et al., Placenta, 1996.17(4): 201-7]을 사용하여 개질하였다. 1일에, 세포를 성장 배지(RPMI 1640, 10% FBS)를 함유하는 96-웰 플레이트에 15,000 세포/웰로 넣고, 세포 배양기(37℃, 5% CO₂)에서 유지하였다. 2일에, 세포를 스타우로스포르인(40nM)으로 자극하여 5-HT 트랜스포터의 발현을 증가시켰다[17]. 3일에, 세포를 분석 2시간 전 세포 배양기로부터 제거하고, 성장 배지를 실온으로 평형화시키기 위하여 실온에서 유지하였다. 그 후, 성장 배지를 아스코르브산 0.2mg/ml 및 10 μM 파르길린을 함유하는 분석 버퍼(25mM HEPES; 120mM NaCl; 5mM KCl; 2.5mM CaCl₂; 1.2mM MgSO₄; 2mg/ml 포도당(pH 7.4, 37℃) 200 μl 로 교체하였다. 파록세틴(AHR-4389-1)의 스톱 용액을 DMSO(10mM) 중에서 제조하고, 1 μM 의 최종 시험 농도를 위하여 세포를 함유하는 세 개의 웰에 전달하였다. 이들 웰로부터의 데이터를 비특이적인 5-HT 흡수(최소 5-HT 흡수)를 정의하는데 사용하였다. 시험 화합물을 DMSO(10mM)에서 제조하고, 시험 범위(1 내지 10,000nM)에 따라 분석 버퍼 중에서 희석하였다. 분석 버퍼(최대 5-HT 흡수) 25 μl 또는 시험 화합물을 분석 버퍼 200 μl 중의 세포를 함유하는 세 개의 웰에 직접적으로 가하였다. 세포를 화합물과 10분 동안 배양하였다(37℃). 반응을 개시하기 위하여, 분석 버퍼에 희석된 [^3H]하이드록시트리프타민 크레아티닌 설페이트를 25 μl 분취량으로 최종 농도 15nM로 각각의 웰에 옮겼다. 세포를 반응 혼합물과 5분 동안 37℃에서 배양하였다. 5-HT 흡수 반응을 분석 버퍼를 가만히 따라냄으로써 종결시켰다. 세포를 함유하는 플레이트를 200 μl 분석 버퍼(37℃)로 2회 세척함으로써 유리 방사능리간드를 제거하였다. 그 후, 플레이트를 2분 동안 건조되도록 둔 다음, 다시 역전시키고 추가 10분 동안 공기 중 건조시켰다. 세포를 0.25N NaOH 용액(4℃) 25 μl 중에서 분해하고, 진탕 테이블에 놓고 5분 동안 힘차게 진탕하였다. 세포 분해 후, 섬광 각테일 75 μl 을 각 웰에 가하고, 플레이트를 필름 테이프로 밀봉하고, 진탕 테이블에서 최소 10분 동안 두었다. 플레이트를 왈락 마이크로베타 카운터(PerkinElmer)에서 계수하여 미가공 cpm 데이터를 수집하였다.

결과의 평가

각 실험에 있어서, 왈락 마이크로베타 카운터에서 수집한 cpm 값의 데이터 스트림을 마이크로소프트 엑셀(Microsoft Excel) 통계 적용 프로그램에 다운로드하였다. EC₅₀ 값은 와이어쓰 바이오메트릭스 디파트먼트(Wyeth Biometrics Department)에 의해 작성된 변형-양면 기호논리학적 선량 프로그램을 사용하여 계산하였다. 통계 프로그램은 최대 결합 또는 흡수(분석 버퍼)를 나타내는 웰로부터의 평균 cpm 값 및 최소 결합 또는 흡수(1 μM 데시프라민(hNET) 또는 1 μM 파록세틴(hSERT))을 나타내는 웰로부터의 평균 cpm 값에 사용하였다. EC₅₀ 값의 측정은 로그 스케일에서 완료하고, 선은 최대와 최소 결합 또는 흡수 값 사이에 맞추었다. 모든 그래프 데이터는 각 데이터 점을 최대 및 최소 결합 또는 흡수 값을 기준으로 평균 퍼센트로 표준화하여 표시하였다. 다중 실험으로부터 나타난 EC₅₀ 값을 각 실험으로부터의 미가공 데이터를 공동 계산함으로써 계산하고, 공동 계산된 데이터를 하나의 실험으로써 분석하였다.

결과를 표 1에 나타내었다.

[표 1]

실시예	1 μ M에서의 억제율(%) (hNET)	hNET EC ₅₀ (nM)
1	93	18
23	85	350
24	85	150
27	82	470
28	80	
46	44	
70	8	
71	25	
92	13	
104	3	
108	0	

실시예	1 μ M에서의 억제율(%) (hNET)	hNET EC ₅₀ (nM)
111	-3	
115	-10	
135	65	635
136	62	1000
137	41	
138	44	
139	45	
140	52	870
147	13	
148	32	
149	31	
150	18	
151	12	
152	1	
153	2	
157	54	
158	57	
160	50	
161	70	220
162	78	410
163	17	
164	56	
165	13	
166	48	
167	25	
168	66	180
169	69	850
170	19	
171	32	
172	55	

실시예	1 μ M에서의 억제율(%) (hNET)	hNET EC ₅₀ (nM)
173	35	
174	2	
175	20	
176	28	
177	54	
178	33	
179	27	
180	47	
181	31	
182	43	
183	16	
184	40	
185	27	

실시예	1 μ M에서의 억제율(%) (hNET)	hNET EC ₅₀ (nM)
243	91	
244	15.6	
245	88	
246	7.4	
247	49	
248	7	
249	32	
250	15	
251	47	
252	35	
253	19	
254	29	
255	10 μ M 에서 70.7%	
256	10 μ M 에서 72.8%	
257	17	
263	31	
264	89	
265	44	
266	91	
267	89	
268	84	
283	70.7	
285	20	
286	78.6	
287	60.8	
288	77.6	
289	34	
290	36	
291	40	
292	89	

실시예	1 μ M에서의 억제율(%) (hNET)	hNET EC ₅₀ (nM)
293	96	
294	10 μ M에서 27.2%	
295	10 μ M에서 2.0%	
296	13	
297	4	
298	91	
299	95	
300	38	
301	23	
302	50	
304	41	
306	47.5	
307	10 μ M에서 44.5%	
308	10 μ M에서 35.9%	
309	19.7	
311	86.2	
312	57.3	
313	57.3	
322	97.2	
323	95.8	
324	98.4	
325	93.9	
326	99.7	
347	92	
348	91	
349	82	
350	79	
351	61	
352	68	
357	87	

실시예	1 μ M에서의 억제율(%) (hNET)	hNET EC ₅₀ (nM)
358	73	
362	51	
363	42	
364		
367	94	
368	93	
369	90	
370	79	
371	78	
372	37	
373	90	
389	16	
390	6	
391	30	
392	68	
393	59	
394	35	
395	92	
396	33	
397		
399	17	
400	38	
401	25	
402	42	
403	48	
404	42	
405	27	
406	22	
407	12	
408		398

실시예	1 μ M에서의 억제율(%) (hNET)	hNET EC ₅₀ (nM)
409	62	483 138
410	51	
411		
412		
413	76	
414	96	
415	84	
416	91	
417	78	
418	71	
419	46	
420	68	
421	59	
422	20	
423	79	
424	75	
425	80	
426	84	
427	33	
432	64	
433	49	
434	34	
435	85	
436	63	
437	38	
438	69	
439	79	
440	28	
441	33	
442	57	

실시예	1 μM 에서의 억제율(%) (hNET)	hNET EC ₅₀ (nM)
443	90	
444	98	
445	22	
446	69	
447	97	
448	78	
449	88	
452	35	
453	82	
454	99	
455	99	
456	90	
457	77	
459	58	
460	82	
462	47	
463	69	
464	33	
465		
466	20	
468	0	
469	12	
470	14	

본원에서 물리적 성질, 예를 들면, 몰 중량, 또는 화학적 성질, 예를 들면, 화학식으로 범위가 사용되는 경우, 특정한 양태 범위의 모든 조합 및 하위조합이 포함된다.

이 문헌에 표시되거나 기재된 각각의 특허, 특허 출원 및 이 공개의 공지는 본원에 전문이 참조로서 인용된다.

당해 분야의 숙련가들은 본 발명의 바람직한 양태에 대해 다양한 변형 및 개질이 만들어질 수 있고, 이러한 변형 및 개질은 본 발명의 취지로부터 벗어나지 않고 만들어질 수 있음을 인지할 것이다. 따라서, 첨부된 청구항은 본 발명의 진실한 취지 및 범위에서 파생된 상응하는 변형을 포함한다.

도면의 간단한 설명

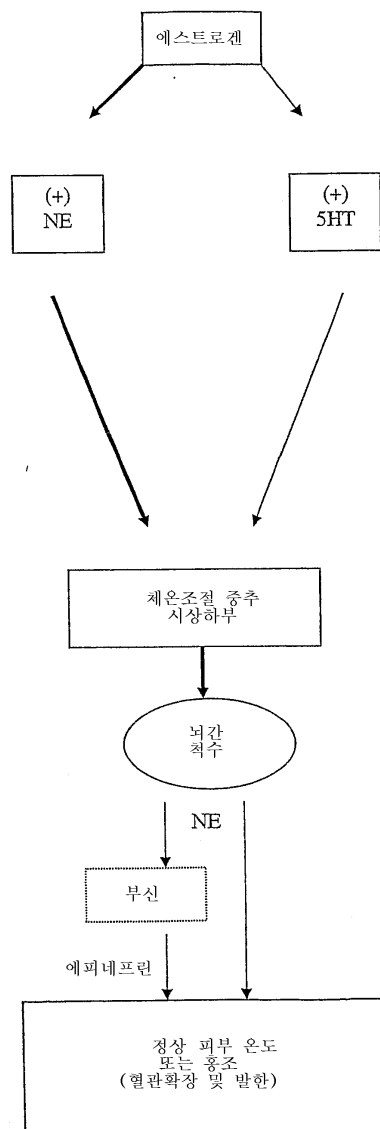
본 발명은 하기 상세한 설명 및 본원의 부분을 형성하는 동봉된 도면을 통해 보다 완전히 이해될 수 있다.

도 1은 체온조절을 매개하는 노르에피네프린/세로토닌에 대한 에스트로겐의 작용의 개관이다.

도 2는 노르에피네프린 및 세로토닌의 상호작용 및 이들 각각의 수용체(5-HT_{2a}, α_1 및 α_2 -아드레날린)의 도식적인 묘사이다.

도면

도면1



도면2

