



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년09월15일
 (11) 등록번호 10-1437890
 (24) 등록일자 2014년08월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 241/04 (2006.01) *C07D 241/12* (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-0023966
 (22) 출원일자 2012년03월08일
 심사청구일자 2012년03월08일
 (65) 공개번호 10-2013-0102828
 (43) 공개일자 2013년09월23일
 (56) 선행기술조사문헌
 논문3(J. Med. Chem., 2003)

(73) 특허권자
한국과학기술연구원
 서울특별시 성북구 화랑로14길 5 (하월곡동)
 (72) 발명자
추현아
 서울특별시 서초구 잠원동 한신 신반포 4차 아파트 204동 605호
김영재
 서울 강서구 양천로14길 86-13, 1202호 (방화동, 태승2차아파트)
 (74) 대리인
특허법인충현

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 **5-HT7 수용체에 작용하는 바이페닐 아마이드 유도체**

(57) 요약

본 발명에 따른 바이페닐 아마이드 유도체 및 이의 약제적으로 허용 가능한 염은 미토콘드리아에 작용하는 신경 보호제로써 우수한 활성을 나타내며, 우울증, 편두통, 불안, 염증성 통증, 신경병성 통증, 체온조절 장애, 생체 리듬조절 장애, 수면 장애 및 평활근 관련 질병 등 중추신경계 질환의 치료 및 예방제로 효과를 보인다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
 과제고유번호 2012-0002547
 부처명 교육과학기술부
 연구사업명 일반연구자 지원사업
 연구과제명 우울증 치료제로서의 선택적 5-HT7 길항제 연구
 기여율 1/2
 주관기관 한국과학기술연구원
 연구기간 2010.05.01 ~ 2013.04.30

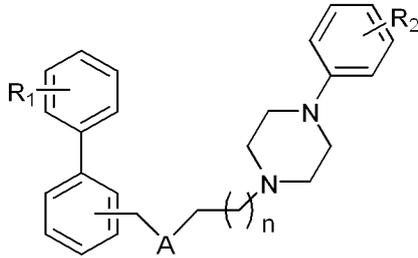
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
 과제고유번호 301010203
 부처명 한국과학기술연구원
 연구사업명 핵심역락심화과제
 연구과제명 수면장애연구를 위한 세로토닌 수용체 조절 PET 영상 탐침자 개발
 기여율 1/2
 주관기관 한국과학기술연구원
 연구기간 2012.01.01 ~ 2015.12.31

특허청구의 범위

청구항 1

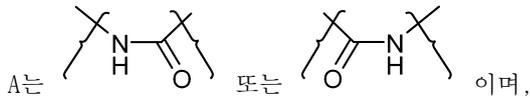
하기 화학식 1로 표현되는 바이페닐 아마이드 유도체:

<화학식 1>



상기 화학식 1에서,

R₁ 및 R₂는 서로 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있으며,



n은 1 내지 4의 정수이다.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 알킬기는 메틸, 에틸, 노말프로필기, 아이소프로필기, 노말부틸기, 아이소부틸기, tert-부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기 및 페닐기를 포함하는 군중에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 바이페닐 아마이드 유도체.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 알콕시기는 메틸, 에틸, 노말프로필기, 아이소프로필기, 노말부틸기, 아이소부틸기, tert-부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기 및 페닐기를 포함하는 군 중에서 선택된 알킬기가 산소에 연결된 알콕시기인 것을 특징으로 하는 바이페닐 아마이드 유도체.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 바이페닐 아마이드 유도체는

N-([1,1'-바이페닐]-2-일메틸)-3-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로판아마이드;

N-([1,1'-바이페닐]-2-일메틸)-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄아마이드;

N-([1,1'-바이페닐]-2-일메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;

N-([1,1'-바이페닐]-2-일메틸)-5-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;

N-([1,1'-바이페닐]-2-일메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드;

N-([1,1'-바이페닐]-2-일메틸)-6-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드;

N-((2'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-3-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로판아마이드;

N-((2'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄아마이드;

N-((2'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;

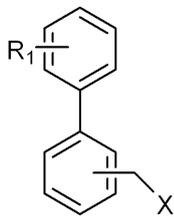
N-((2'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드;

6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)-N-((2'-메틸바이페닐-2-일)메틸)헥산아마이드;
 4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)-N-((3'-메틸바이페닐-2-일)메틸)부탄아마이드;
 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)-N-((3'-메틸바이페닐-2-일)메틸)펜탄아마이드;
 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)-N-((3'-메틸바이페닐-2-일)메틸)헥산아마이드;
 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)-N-((4'-메틸바이페닐-2-일)메틸)펜탄아마이드;
 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)-N-((4'-메틸바이페닐-2-일)메틸)헥산아마이드;
 N-([1,1'-바이페닐]-3-일메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;
 N-((2'-메톡시바이페닐-3-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;
 2-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-2-일)-N-(4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸)아세트아마이드; 또는
 2-(3'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-2-일)-N-(4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸)아세트아마이드인 것을 특징으로 하는 바이페닐 아마이드 유도체.

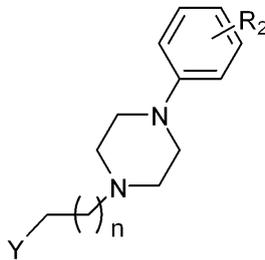
청구항 5

하기 화학식 2의 화합물과 하기 화학식 3의 화합물을 아마이드 결합시킴으로써 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 바이페닐 아마이드 유도체의 제조방법:

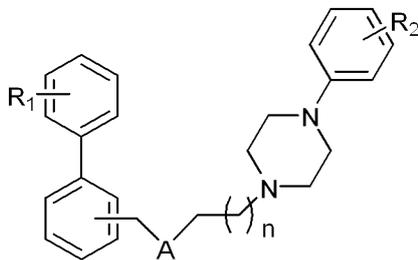
<화학식 2>



<화학식 3>

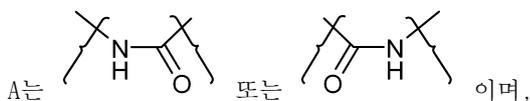


<화학식 1>



상기 화학식 1, 2 또는 3에서,

R₁ 및 R₂는 서로 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있으며,



n은 1 내지 4의 정수이고,

상기 화학식 2의 X는 COOH 또는 NH₂이며, 상기 화학식 3의 Y는 NH₂ 또는 COOH이고, 상기 화학식 2의 X가 COOH 이면, 상기 화학식 3의 Y는 NH₂ 이며, 상기 화학식 2의 X가 NH₂이면, 상기 화학식 3의 Y는 COOH인 것을 특징으로 하는 바이페닐 아마이드 유도체의 제조방법.

청구항 6

제 5항에 있어서,

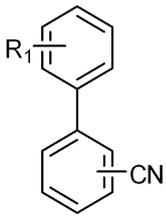
상기 아마이드 결합시, 환원제로서 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 내지 NaBH_3CN 를 첨가해주는 것을 특징으로 하는 바이페닐 아마이드 유도체의 제조방법.

청구항 7

제 5항에 있어서,

상기 화학식 2의 화합물은 하기 화학식 4의 화합물을 환원시킴으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 바이페닐 아마이드 유도체의 제조방법:

<화학식 4>



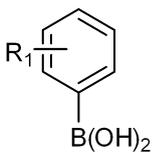
상기 화학식 4에서,

R_1 은 수소, 할로젠, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있다.

청구항 8

제 7항에 있어서, 상기 화학식 4의 화합물은 하기 화학식 5의 화합물과 브로모벤젠니트릴을 스즈끼 결합 반응시킴으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 바이페닐 아마이드 유도체의 제조방법:

<화학식 5>



상기 화학식 5에서,

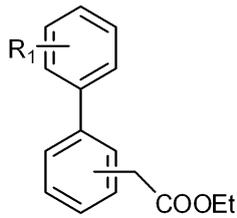
R_1 은 수소, 할로젠, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있다.

청구항 9

제 5항에 있어서,

상기 화학식 2의 화합물은 하기 화학식 6의 화합물을 가수분해하여 제조되는 것을 특징으로 하는 바이페닐 아마이드 유도체의 제조방법:

<화학식 6>



상기 화학식 6에서,

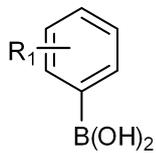
R₁ 은 수소, 할로젠, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있다.

청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 화학식 6의 화합물은 하기 화학식 5의 화합물과 에틸 브로모페닐아세테이트를 스즈끼 결합반응시킴으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 바이페닐 아마이드 유도체의 제조방법:

<화학식 5>



상기 화학식 5에서,

R₁ 은 수소, 할로젠, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있다.

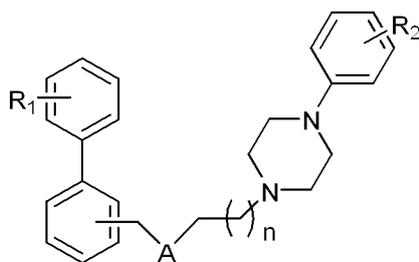
청구항 11

삭제

청구항 12

화학식 1로 표시되는 바이페닐 화합물 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는, 중추신경계 질환 예방 및 치료용 약학조성물:

<화학식 1>



상기 화학식 1에서,

R₁ 및 R₂는 서로 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있으며,



n은 1 내지 4의 정수이다.

청구항 13

제 12항에 있어서, 상기 중추신경계 질환은 우울증, 편두통, 불안, 염증성 통증과 신경병성 통증, 체온조절 장애, 생체리듬조절 장애, 수면 장애 및 평활근 관련 질병으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 약학조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 5-HT₇ 수용체에 작용하여 중추신경계 질환에 약학적 활성을 보이는 바이페닐 아마이드 유도체 및 이의 약제적으로 허용 가능한 염, 이들 화합물의 제조방법, 그리고 이들 화합물이 유효성분으로 함유된 약제조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 신경전달물질인 세로토닌은 각 기관에 다양하게 분포되어 있는 14개의 다른 세로토닌 수용체에 작용하여 다양한 생리학적 현상을 일으킨다. 각각의 수용체는 독특한 세로토닌 결합 부위를 가져 세로토닌에 대한 친화성 및 세로토닌과의 상호작용에 대한 다양한 생리 반응을 유발한다. 이중 5-HT₇ 수용체는 가장 최근에 클론되어진 세로토닌 서브타입 수용체로써, 시상하부, 시상, 해마, 피질 등에 특히 많이 분포되어 있으며, 체온조절, 생체리듬(circadian rhythm), 학습과 기억, 수면, 및 해마 신호전달 등 중요한 작용을 하는 것으로 알려져 있다. 또한 우울증, 편두통, 불안, 통증, 특히 염증성 통증과 신경병성 통증 등의 신경질환에도 관련이 되어 있는 것으로 알려져 있다.

[0003] 현재까지 5-HT₇ 수용체의 길항제나 항진제 등을 개발하려는 많은 노력을 하였으나 선택적인 5-HT₇ 수용체 길항제는 많지 않은 것으로 알려져 있다. W097/29097, W003/048118, W097/48648, W097/48681, W097/49695 호에는 설피론아미드를 기본 골격으로 하는 길항제가 보고되었고, W099/24022, W000/00472 호에는 테트라하이드로아이소퀴놀린 유도체로써 5-HT₇ 수용체에 작용하는 물질이 보고되었다.

[0004] 상기 연구에도 불구하고, 5-HT₇ 수용체에 선택적이고 약물동력학 프로파일이 좋고, ADME(흡수, 분배, 대사, 배출)이 좋으면서 우울증, 편두통, 불안, 통증, 특히 염증성 통증과 신경병성 통증 등의 신경질환과 체온조절, 생체리듬, 수면, 평활근 관련 질병 등에 효과적인 5-HT₇ 수용체 조절제를 찾기 위한 필요성은 지속적으로 요구되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명이 이루고자 하는 첫 번째 기술적 과제는, 5-HT₇ 수용체에 작용하여 우울증, 편두통, 불안, 염증성 통증, 신경병성 통증, 체온조절 장애, 생체리듬조절 장애, 수면 장애 및 평활근 관련 질병 등 중추신경계 질환에 약학적 활성을 보이는 바이페닐 아마이드 유도체를 제공하는 것이다.

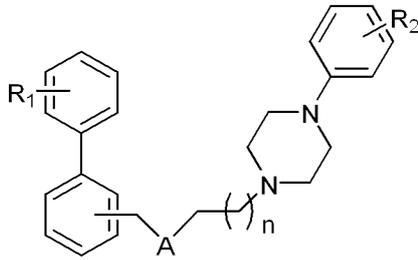
[0006] 본 발명이 이루고자 하는 두 번째 기술적 과제는 상기 바이페닐 아마이드 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명이 이루고자 하는 세 번째 기술적 과제는, 상기 바이페닐 아마이드 유도체 및 이의 약제적으로 허용 가능한 염이 유효성분으로 포함되어 있는 약학조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상술한 첫 번째 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표현되는 바이페닐 아마이드 유도체를 제공한다:

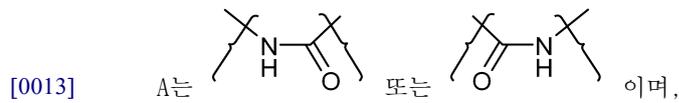
[0009] <화학식 1>



[0010]

[0011] 상기 화학식 1에서,

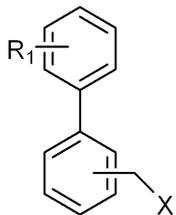
[0012] R₁ 및 R₂ 는 서로 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있으며,



[0014] n은 1 내지 4의 정수이다.

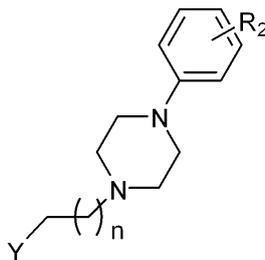
[0015] 상기 두 번째 기술적 과제를 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 2의 화합물과 하기 화학식 3의 화합물을 아마이드 결합시킴으로써 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 바이페닐 아마이드 유도체의 제조방법을 제공한다:

[0016] <화학식 2>

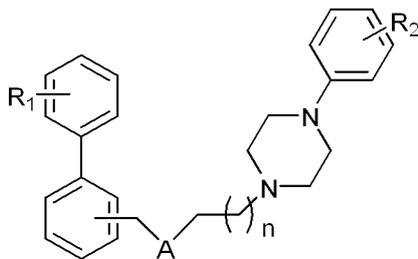


[0017]

<화학식 3>



[0018] <화학식 1>

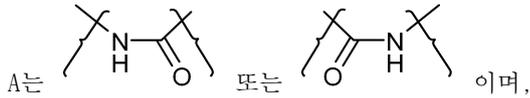


[0019]

[0020] 상기 화학식 1, 2 또는 3에서,

[0021] R₁ 및 R₂ 는 서로 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있으며,

[0022]



[0023]

n은 1 내지 4의 정수이고,

[0024]

상기 화학식 2의 X는 COOH 또는 NH₂ 이며, 상기 화학식 3의 Y는 NH₂ 또는 COOH 이고, 상기 화학식 2의 X가 COOH 이면, 상기 화학식 3의 Y는 NH₂ 인 것이 바람직하며, 상기 화학식 2의 X가 NH₂ 이면, 상기 화학식 3의 Y는 COOH 인 것이 바람직하다.

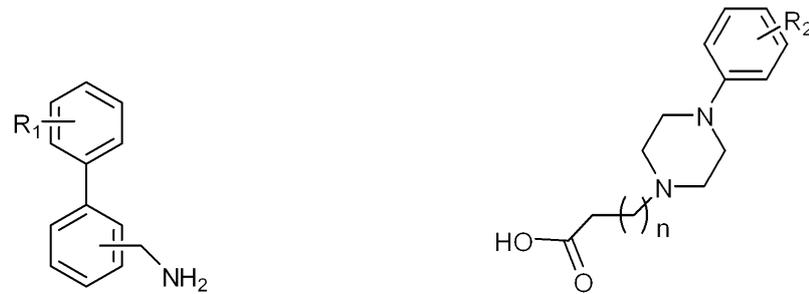
[0025]

본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 화학식 1의 화합물은 바이페닐아민 유도체과 아릴피페라진알킬카르복실산 유도체를 환원제를 사용하여 아마이드 결합시킴으로써 제조될 수 있다:

[0026]

<바이페닐아민 유도체> <아릴피페라진알킬카르복실산 유도체>

[0027]



[0028]

상기 바이페닐아민 유도체 또는 아릴피페라진알킬카르복실산 유도체의 화학식에서,

[0029]

R₁ 및 R₂는 서로 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있으며,

[0030]

n은 1 내지 4의 정수이고,

[0031]

상기 아마이드 결합시 첨가되는 환원제로는 NaBH(OAc)₃ 내지 NaBH₃CN를 사용할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

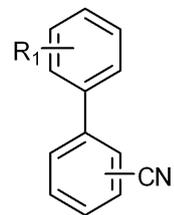
[0032]

본 발명의 일 실시예에 따르면 상기 바이페닐아민 유도체는 하기 화학식 4의 화합물을 환원시킴으로써 제조될 수 있다:

[0033]

<화학식 4>

[0034]



[0035]

상기 화학식 4에서,

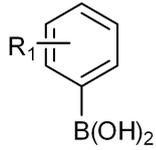
[0036]

R₁ 은 수소, 할로젠, 니트로, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있다.

[0037]

본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 화학식 4의 화합물은 하기 화학식 5의 화합물과 브로모벤젠니트릴을 스즈끼 결합 반응시킴으로써 제조될 수 있다:

[0038] <화학식 5>



[0039]

[0040] 상기 화학식 5에서,

[0041] R₁ 은 수소, 할로젠, 니트로, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있다.

[0042] 한편, 본 발명의 다른 일 실시예에 따르면, 상기 화학식 1의 화합물은 바이페닐카르복실산 유도체과 아릴피페라진알킬아민 유도체를 아마이드화 반응시킴으로써 제조될 수 있다:

[0043] <바이페닐카르복실산 유도체> <아릴피페라진알킬아민 유도체>



[0044]

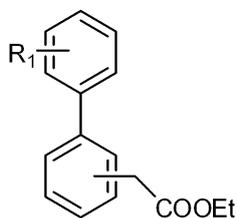
[0045] 상기 바이페닐카르복실산 유도체 또는 아릴피페라진알킬아민 유도체의 화학식에서,

[0046] R₁ 및 R₂는 서로 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있으며,

[0047] n은 1 내지 4의 정수이다.

[0048] 본 발명의 다른 일 실시예에 따르면, 상기 바이페닐카르복실산 유도체는 하기 화학식 6의 화합물을 가수분해하여 제조될 수 있다:

[0049] <화학식 6>



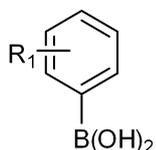
[0050]

[0051] 상기 화학식 6에서,

[0052] R₁ 은 수소, 할로젠, 니트로, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있다.

[0053] 본 발명의 다른 일 실시예에 따르면, 상기 화학식 6의 화합물은 하기 화학식 5의 화합물과 에틸 브로모페닐아세테이트를 스즈끼 결합 반응시킴으로써 제조될 수 있다:

[0054] <화학식 5>



[0055]

- [0056] 상기 화학식 5에서,
- [0057] R_1 은 수소, 할로젠, 니트로, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있다.
- [0058] 상기 세 번째 기술적 과제를 달성하기 위하여, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 바이페닐 화합물 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 약학조성물을 제공한다.

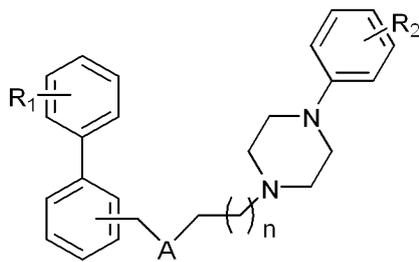
발명의 효과

- [0059] 본 발명에 따른 바이페닐 아마이드 유도체 및 이의 약제적으로 허용 가능한 염은 미토콘드리아에 작용하는 신경 보호제로써 우수한 활성을 나타내며, 우울증, 편두통, 불안, 염증성 통증, 신경병성 통증, 체온조절 장애, 생체 리듬조절 장애, 수면 장애 및 평활근 관련 질병 등의 중추신경계 질환의 치료 및 예방제로 효과를 보인다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

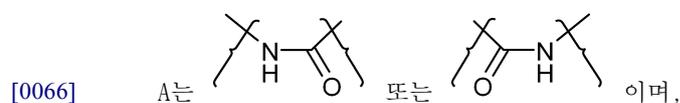
- [0060] 본 발명은 하기 화학식 1로 표현되는 바이페닐 아마이드 유도체를 제공한다:

- [0061] <화학식 1>



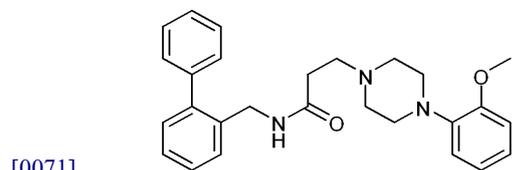
- [0062]
- [0063] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 바이페닐 아마이드 유도체는 5-HT₇ 세로토닌 수용체에 작용하여 우울증, 편두통, 불안, 염증성 통증, 신경병성 통증, 체온조절 장애, 생체리듬조절 장애, 수면 장애 및 평활근 관련 질병 등 중추신경계 질환에 약학적 활성을 나타낸다.

- [0064] 상기 화학식 1에서,
- [0065] R_1 및 R_2 는 서로 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있으며,

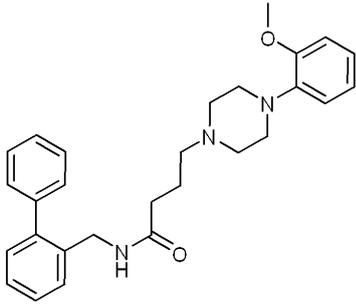


- [0067] n은 1 내지 4의 정수이고,
- [0068] 상기 알킬기는 메틸, 에틸, 노말프로필기, 아이소프로필기, 노말부틸기, 아이소부틸기, tert-부틸기, 시클로헥틸기, 시클로헥실기 및 페닐기를 포함하는 군중에서 선택되는 어느 하나 또는 그 이상일 수 있으며, 상기 알콕시기는 메틸, 에틸, 노말프로필기, 아이소프로필기, 노말부틸기, 아이소부틸기, tert-부틸기, 시클로헥틸기, 시클로헥실기 및 페닐기를 포함하는 군 중에서 선택된 알킬기가 산소에 연결된 알콕시기일 수 있으나 이에 한정되지는 않는다.

- [0069] 본 발명에 따른 상기 바이페닐 유도체는,
- [0070] N-([1,1'-바이페닐]-2-일메틸)-3-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로판아마이드;

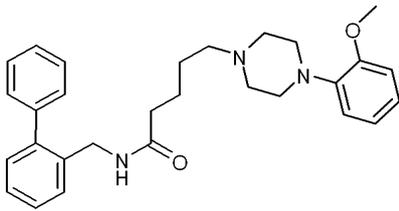


[0072] N-([1,1'-바이페닐]-2-일메틸)-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄아마이드;



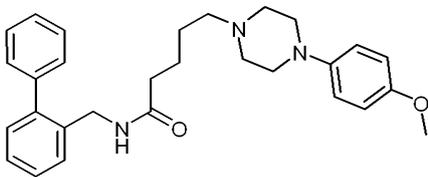
[0073]

[0074] N-([1,1'-바이페닐]-2-일메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;



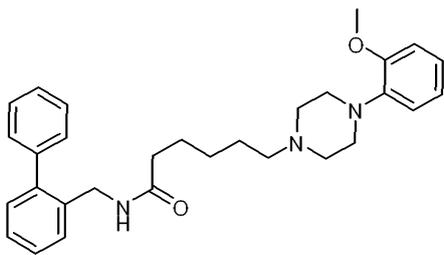
[0075]

[0076] N-([1,1'-바이페닐]-2-일메틸)-5-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;



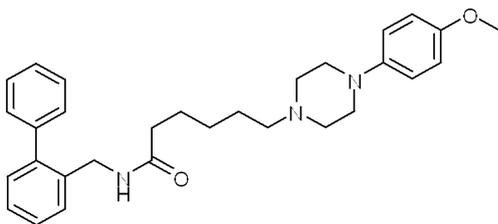
[0077]

[0078] N-([1,1'-바이페닐]-2-일메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드;



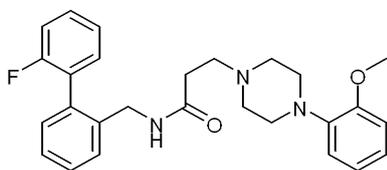
[0079]

[0080] N-([1,1'-바이페닐]-2-일메틸)-6-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드;



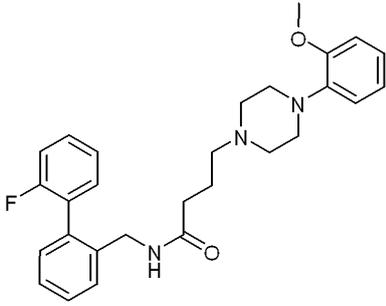
[0081]

[0082] N-((2'-플루오로바이페닐)-2-일)메틸)-3-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로판아마이드;



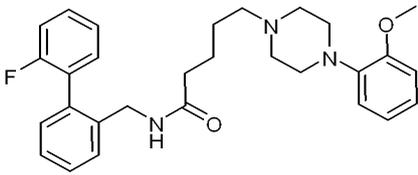
[0083]

[0084] N-((2'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄아마이드;



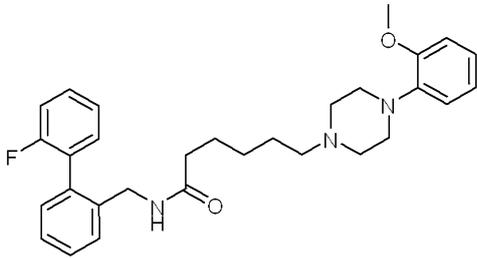
[0085]

[0086] N-((2'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;



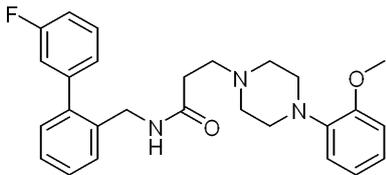
[0087]

[0088] N-((2'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드;



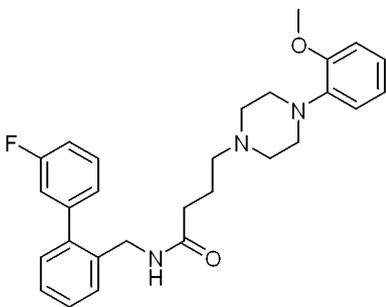
[0089]

[0090] N-((3'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-3-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로판아마이드;



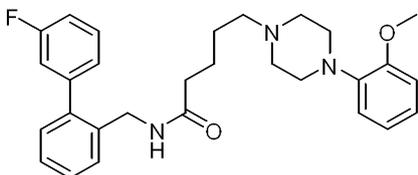
[0091]

[0092] N-((3'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄아마이드;



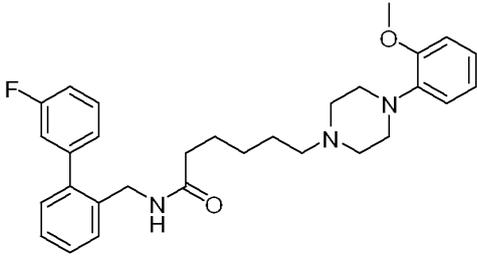
[0093]

[0094] N-((3'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;



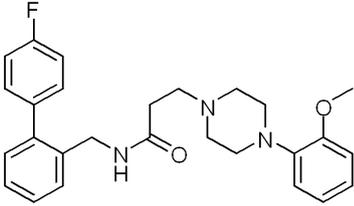
[0095]

[0096] N-((3'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드;



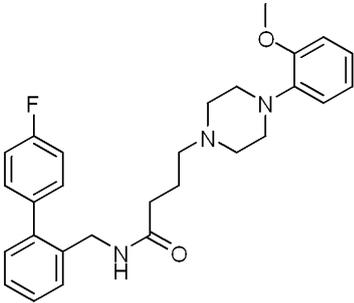
[0097]

[0098] N-((4'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-3-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로판아마이드;



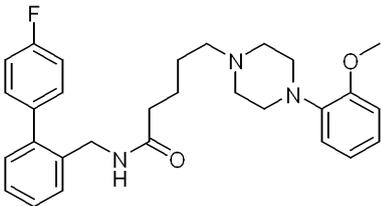
[0099]

[0100] N-((4'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄아마이드;



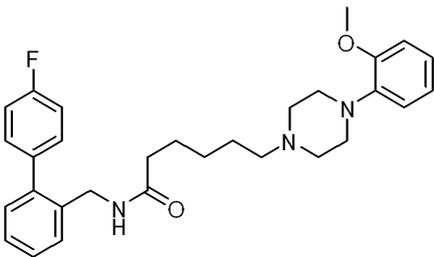
[0101]

[0102] N-((4'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;



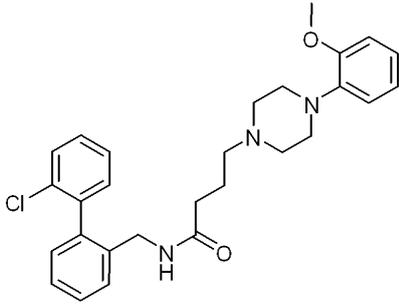
[0103]

[0104] N-((4'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드;



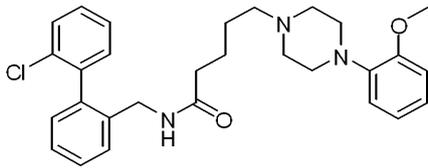
[0105]

[0106] N-((2'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄아마이드;



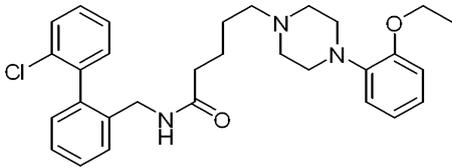
[0107]

[0108] N-((2'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;



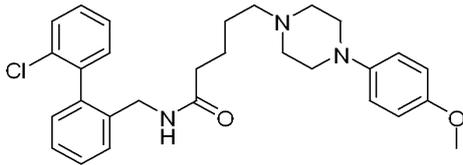
[0109]

[0110] N-((2'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-에톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;



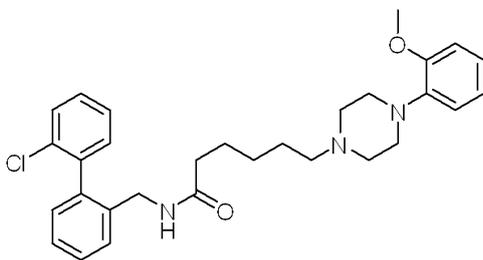
[0111]

[0112] N-((2'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;



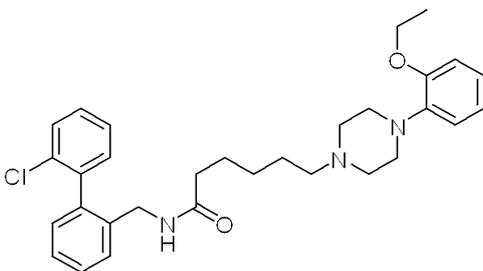
[0113]

[0114] N-((2'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드;



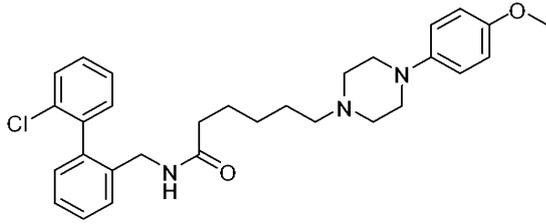
[0115]

[0116] N-((2'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-에톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드;



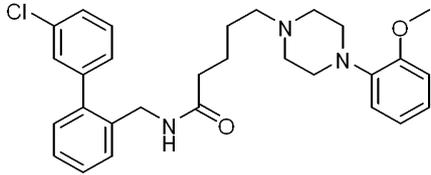
[0117]

[0118] N-((2'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드;



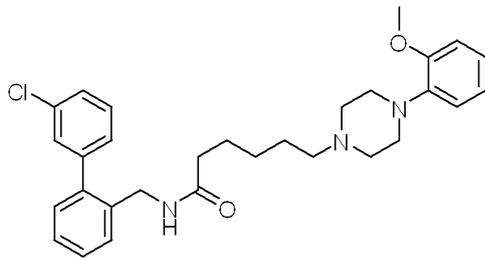
[0119]

[0120] N-((3'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;



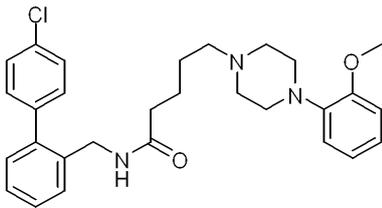
[0121]

[0122] N-((3'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드;



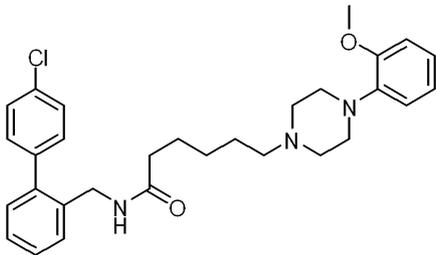
[0123]

[0124] N-((4'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;



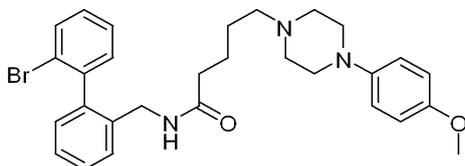
[0125]

[0126] N-((4'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드;



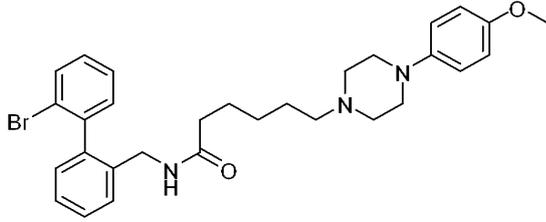
[0127]

[0128] N-((2'-브로모바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;



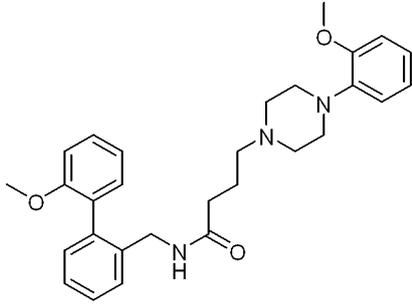
[0129]

[0130] N-((2'-브로모바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드;



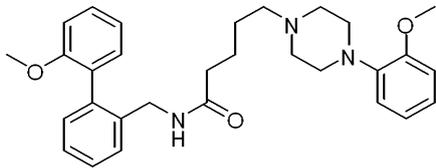
[0131]

[0132] N-((2'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄아마이드;



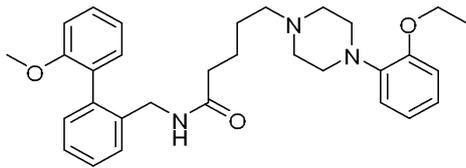
[0133]

[0134] N-((2'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;



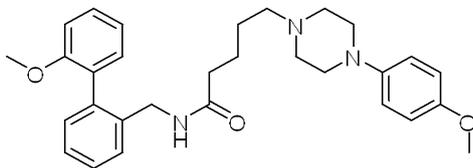
[0135]

[0136] N-((2'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-에톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;



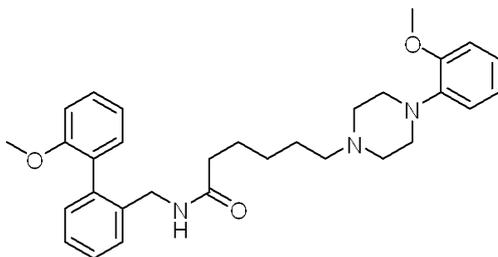
[0137]

[0138] N-((2'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;



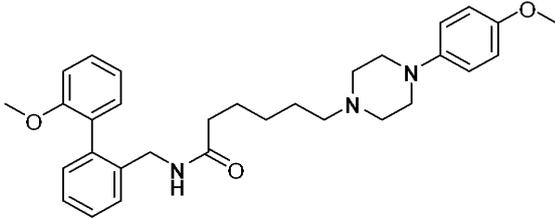
[0139]

[0140] N-((2'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드;



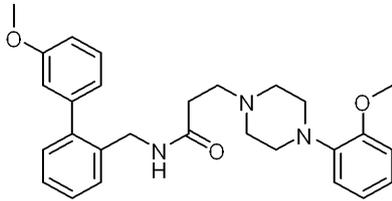
[0141]

[0142] N-((2'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드;



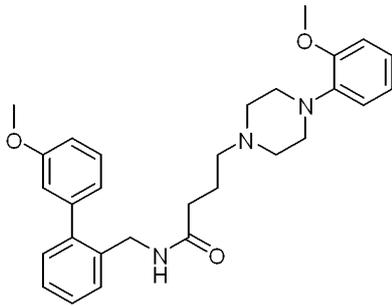
[0143]

[0144] N-((3'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-3-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로판아마이드;



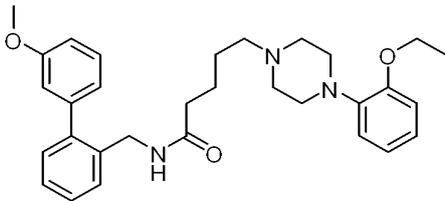
[0145]

[0146] N-((3'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄아마이드;



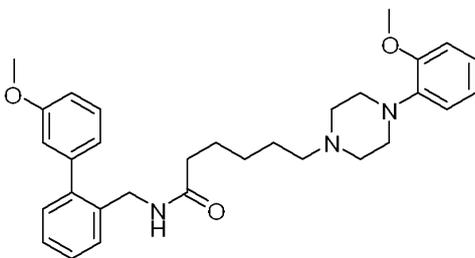
[0147]

[0148] N-((3'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;



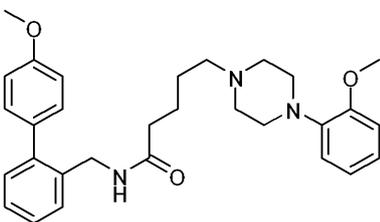
[0149]

[0150] N-((3'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드;



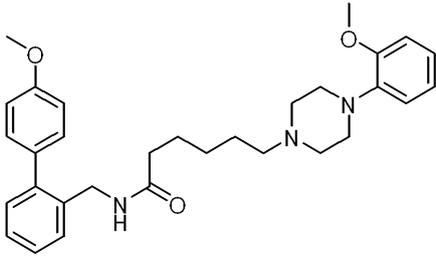
[0151]

[0152] N-((4'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;



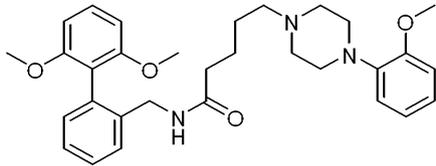
[0153]

[0154] N-((4'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드;



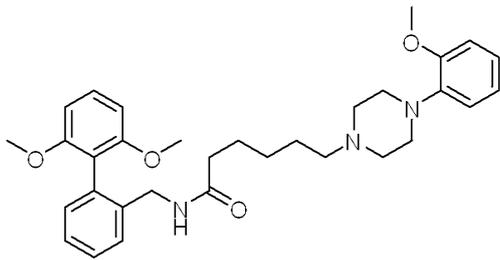
[0155]

[0156] N-((2',6'-디메톡시바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;



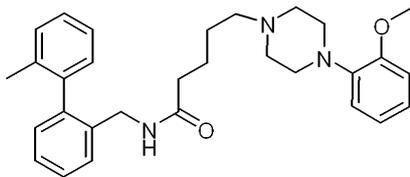
[0157]

[0158] N-((2',6'-디메톡시바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드;



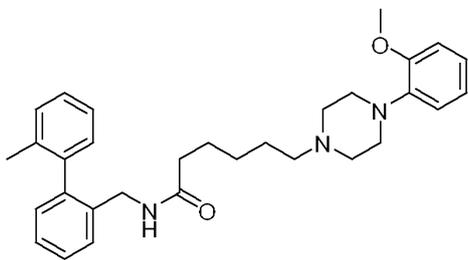
[0159]

[0160] 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)-N-((2'-메틸바이페닐-2-일)메틸)펜탄아마이드;



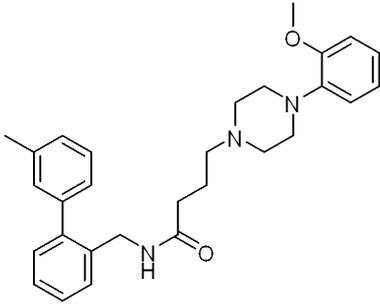
[0161]

[0162] 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)-N-((2'-메틸바이페닐-2-일)메틸)헥산아마이드;



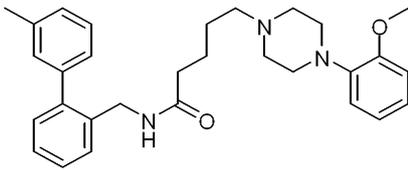
[0163]

[0164] 4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)-N-((3'-메틸바이페닐-2-일)메틸)부탄아마이드;



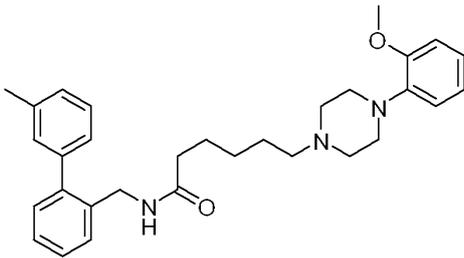
[0165]

[0166] 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)-N-((3'-메틸바이페닐-2-일)메틸)펜탄아마이드;



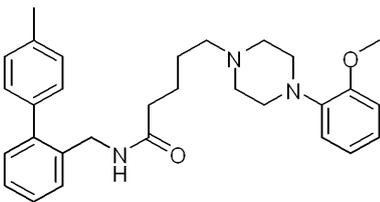
[0167]

[0168] 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)-N-((3'-메틸바이페닐-2-일)메틸)헥산아마이드;



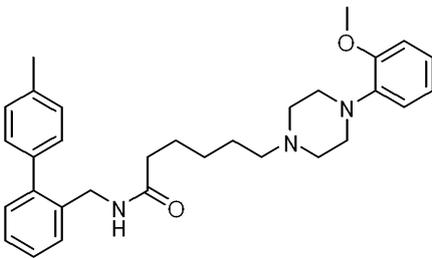
[0169]

[0170] 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)-N-((4'-메틸바이페닐-2-일)메틸)펜탄아마이드;



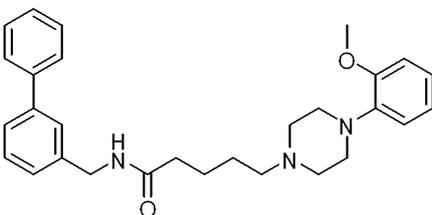
[0171]

[0172] 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)-N-((4'-메틸바이페닐-2-일)메틸)헥산아마이드;



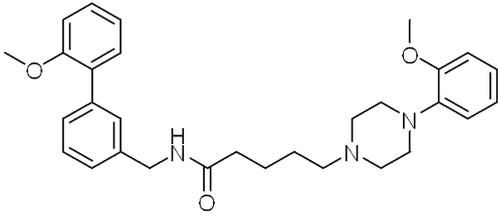
[0173]

[0174] N-([1,1'-바이페닐]-3-일메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;



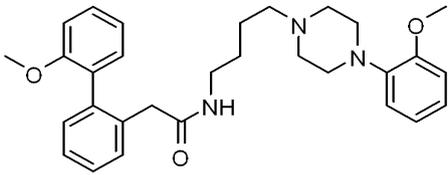
[0175]

[0176] N-((2'-메톡시바이페닐-3-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드;



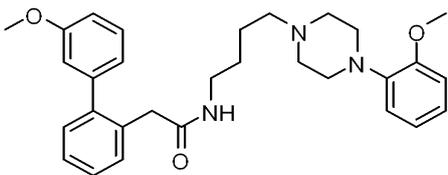
[0177]

[0178] 2-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-2-일)-N-(4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸)아세트아마이드;



[0179]

[0180] 또는, 2-(3'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-2-일)-N-(4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸)아세트아마이드;

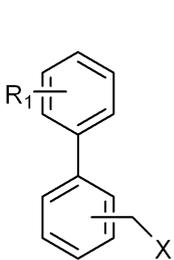


[0181]

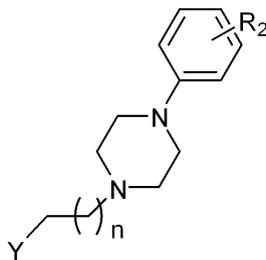
[0182] 일 수 있으나 이에 한정되지는 않는다.

[0183] 또한, 본 발명은 하기 화학식 2의 화합물과 하기 화학식 3의 화합물을 아마이드 결합시킴으로써 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 바이페닐 아마이드 유도체의 제조방법을 제공한다:

[0184] <화학식 2>

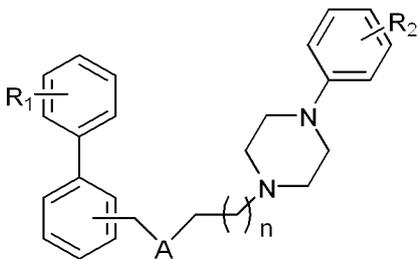


<화학식 3>



[0185]

[0186] <화학식 1>

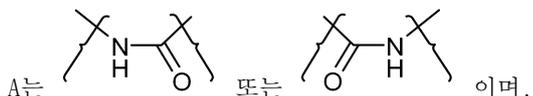


[0187]

[0188] 상기 화학식 1, 2 또는 3에서,

[0189] R₁ 및 R₂는 서로 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있으며,

[0190]



[0191]

n은 1 내지 4의 정수이고,

[0192]

상기 화학식 2의 X는 COOH 또는 NH₂ 이며, 상기 화학식 3의 Y는 NH₂ 또는 COOH 이고, 상기 화학식 2의 X가 COOH 이면, 상기 화학식 3의 Y는 NH₂ 인 것이 바람직하며, 상기 화학식 2의 X가 NH₂ 이면, 상기 화학식 3의 Y는 COOH 인 것이 바람직하다.

[0193]

상기 반응은, 상기 화학식 1의 화합물은 바이페닐아민 유도체과 아릴피페라진알킬카르복실산 유도체를 환원제를 사용하여 아마이드 결합시킴으로써 제조될 수 있다:

[0194]

<바이페닐아민 유도체> <아릴피페라진알킬카르복실산 유도체>

[0195]



[0196]

상기 바이페닐아민 유도체 또는 아릴피페라진알킬카르복실산 유도체의 화학식에서,

[0197]

R₁ 및 R₂는 서로 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있으며,

[0198]

n은 1 내지 4의 정수이고,

[0199]

상기 아마이드 결합시 첨가되는 환원제로는 NaBH(OAc)₃ 내지 NaBH₃CN를 사용할 수 있으나, 이에 제한되지는 않으며, 반응은 10 내지 500 °C 온도 범위에서 3 내지 24 시간 동안 교반시킴으로써 제조될 수 있으나, 20 내지 30 °C 온도 범위에서 4 내지 8 시간이 좀 더 바람직하다. 상기 반응이 종료된 후 유기용매로 추출하고, 감압 농축 및 건조과정을 거쳐서 상기 화학식 1의 화합물을 수득할 수 있다.

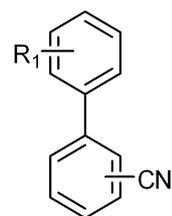
[0200]

바람직하게는, 상기 바이페닐아민 유도체는 하기 화학식 4의 화합물을 환원시킴으로써 제조될 수 있다:

[0201]

<화학식 4>

[0202]



[0203]

상기 화학식 4에서,

[0204]

R₁ 은 수소, 할로젠, 니트로, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있으며,

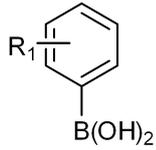
[0205]

n은 1 내지 4의 정수이다.

[0206]

또한, 상기 화학식 4의 화합물은 하기 화학식 5의 화합물과 브로모벤젠니트릴을 유기용매 하에서 스즈끼 결합 반응시킴으로써 제조될 수 있다:

[0207] <화학식 5>



[0208]

[0209] 상기 화학식 5에서,

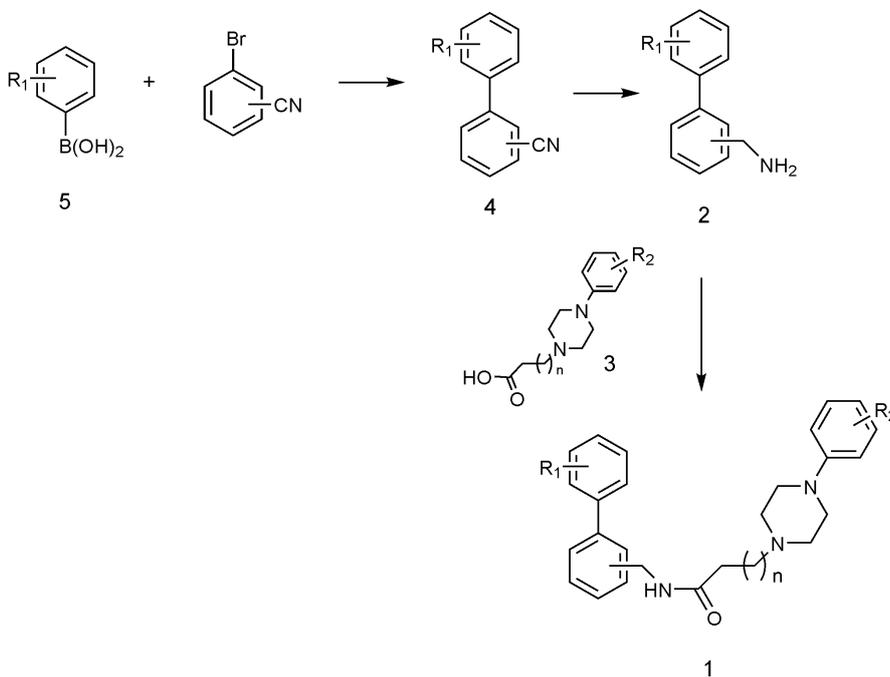
[0210] R₁ 은 수소, 할로젠, 니트로, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있으며,

[0211] n은 1 내지 4의 정수이며,

[0212] 상기 스즈끼 결합 반응에는 Pd(PPh)₄ 등의 팔라듐을 포함하는 촉매를 사용할 수 있고, 상기 유기 용매는 N,N-디메틸포름아마이드, 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란을 포함하는 균중에서 선택될 수 있으며, N,N-디메틸포름아마이드가 좀더 바람직하나 이에 제한되지는 않는다. 상기 반응은 50 내지 200 °C 온도 범위에서 3 내지 24 시간 동안 교반함으로써 제조될 수 있으며, 7 내지 10 시간이 더욱 바람직하다.

[0213] 참고로, 하기 반응식 1 에는 화학식 5의 화합물과 브로모벤젠니트릴로부터, 화학식 1의 화합물을 제조하는 예시적인 개략 반응도를 나타내었다.

[0214] <반응식 1>



[0215]

[0216] 상기 반응식 1에서,

[0217] R₁ 및 R₂는 서로 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있으며,

[0218] n은 1 내지 4의 정수이다.

[0219] 한편, 본 발명의 상기 화학식 1의 화합물은 바이페닐카르복실산 유도체와 아릴피페라진알킬아민 유도체를 아마이드화 반응시킴으로써 제조될 수 있다:

[0220] <바이페닐카르복실산 유도체>

<아릴피페라진알킬아민 유도체>



[0221]

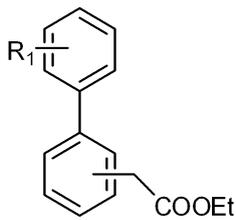
[0222] 상기 바이페닐카르복실산 유도체 또는 아릴피페라진알킬아민 유도체의 화학식에서,

[0223] R₁ 및 R₂는 서로 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있으며,

[0224] n은 1 내지 4의 정수이다.

[0225] 바람직하게는, 상기 바이페닐카르복실산 유도체는 하기 화학식 6의 화합물을 가수분해하여 제조될 수 있다:

[0226] <화학식 6>



[0227]

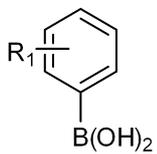
[0228] 상기 화학식 6에서,

[0229] R₁ 은 수소, 할로젠, 니트로, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있으며,

[0230] n은 1 내지 4의 정수이다.

[0231] 또한, 상기 화학식 6의 화합물은 화학식 5의 화합물과 에틸 브로모페닐아세테이트를 스즈끼 결합 반응시킴으로써 제조될 수 있다:

[0232] <화학식 5>



[0233]

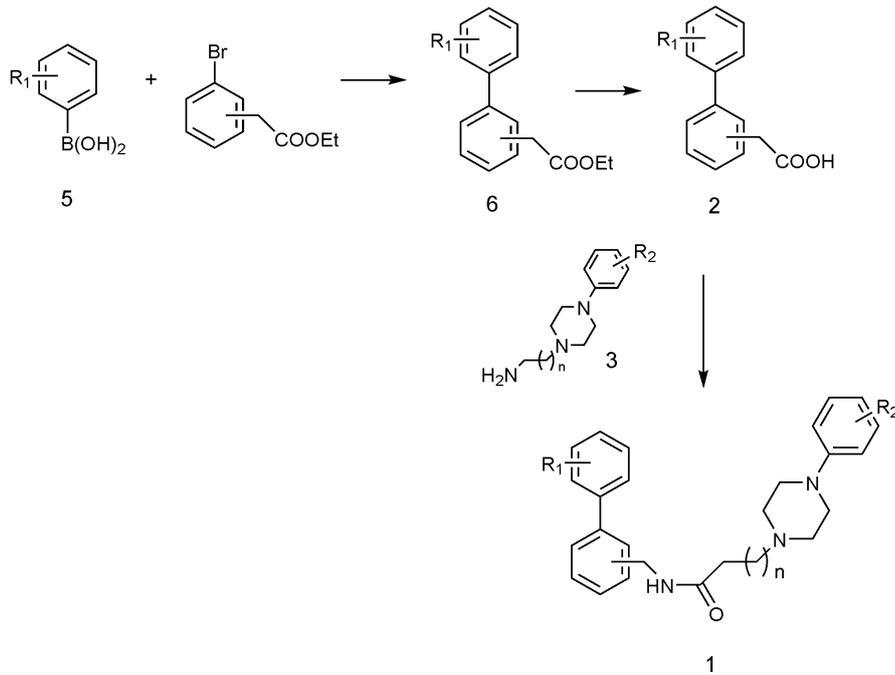
[0234] 상기 화학식 5에서,

[0235] R₁ 은 수소, 할로젠, 니트로, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있으며,

[0236] n은 1 내지 4의 정수이다.

[0237] 참고로, 하기 반응식 2 에는 화학식 5의 화합물과 브로모페닐아세테이트로부터, 화학식 1의 화합물을 제조하는 예시적인 개략 반응도를 나타내었다.

[0238] <반응식 2>



[0239]

[0240] 상기 반응식 2에서,

[0241] R₁ 및 R₂는 서로 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 탄소 수 1 내지 6 개의 직쇄상, 분쇄상 및 고리상의 탄소사슬을 포함하는 알킬기 및 알콕시기일 수 있으며,

[0242] n은 1 내지 4의 정수이다.

[0243] 본 발명은 상기 세 번째 기술적 과제를 달성하기 위하여,

[0244] 상기 화학식 1로 표시되는 바이페닐 아마이드 화합물 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 약학조성물을 제공한다.

[0245] 본 발명의 약학조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 바이페닐 화합물 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염에 담체, 보조제 또는 희석제 등을 포함시켜 제제화 방법으로 제형화하여 경구투여 또는 비경구투여에 적합한 형태로 제조될 수 있다. 경구투여용은 정제, 캡슐제, 용액, 시럽제, 현탁제 등의 형태로 제조될 수 있으며, 비경구투여용은 복강, 피하, 근육, 경피에 대한 주사제 형태로 제조될 수 있다.

[0246] 본 발명의 약학조성물은 5-HT₇ 세로토닌 수용체에 작용하는 조절제로써 1일 유효투여량은 성인을 기준으로 0.01 내지 1000 mg/day이나, 투여용량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수 있다.

[0247] 본 발명의 약학조성물은 중추신경계 질환 예방 및 치료용으로 사용될 수 있으며, 상기 중추신경계 질환은 우울증, 편두통, 불안, 염증성 통증, 신경병성 통증, 체온조절 장애, 생체리듬조절 장애, 수면 장애 및 평활근 관련 질병으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

[0248] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 들어 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 이에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0249] 실시예. 바이페닐 아마이드 유도체의 합성

[0250] 실시예 1.1. 바이페닐-2-카보니트릴

[0251] 반응용기에 2-아이오도벤조니트릴 (500 mg, 2.18 mmol), 페닐보로닉에시드 (320 mg, 2.62 mmol), Pd(PPh)₃ (25

mg, 0.022 mmol), Na₂CO₃ (346 mg, 3.27 mmol)를 넣고 N,N-디메틸포름아마이드 (20 ml)에 녹인 후 160°C에서 8 시간 동안 가열환류하였다. 반응 완결 후 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 묶힌 후, 포화 NaHCO₃ 용액을 넣고 수층을 에틸아세테이트로 추출하여 얻은 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜 농축액을 관 크로마토그래피 (헥산:디에틸에테르=8:1)로 분리 정제하여 목적 화합물 372 mg (2.08 mmol, 95.2%)를 얻었다.

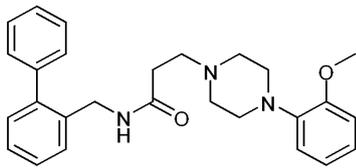
[0252] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (dd, J = 7.7 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 7.64 (td, J = 7.7 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 7.58-7.42 (m, 7H)

[0253] 실시예 1.2. 바이페닐-2-일메탄아마이드

[0254] 반응용기에 알루미늄클로라이드 (234 mg, 1.76 mmol)를 무수 THF (8 ml)에 녹인 후 0°C로 냉각시켰다. 그 후 무수 THF 에 녹인 1.0 M 리튬알루미늄하이드라이드 용액 (2.15 ml, 2.15 mmol)을 천천히 첨가하고 20분간 교반시켰다. 20분 후 2-아이오도벤조니트릴(350 mg, 1.95 mmol)을 천천히 첨가하고 상온에서 6시간 동안 교반시켰다. 반응 후, 혼합물에 메탄올을 첨가하여 반응을 종결시키고, 감압 농축하였다. 농축액을 EtOAc로 묶힌 후, 1N HCl로 추출하여 얻은 수층에 10 N NaOH를 가하여 중성화하였다. 중성화된 용액을 다시 디클로로메탄으로 추출하고 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜 목적 화합물 256 mg (1.40 mmol, 71.6%)를 얻었다.

[0255] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41-7.42 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.30 (td, J = 7.5 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.1 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 1.34 (s, 2H)

[0256] 실시예 2.1. N-([1,1'-바이페닐]-2-일메틸)-3-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로판아마이드의 합성

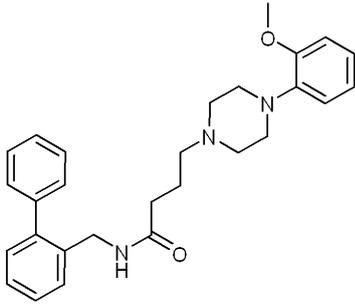


[0257]

[0258] 반응용기에 3-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로판노익 산 (80 mg, 0.30 mmol)과 O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU; 133 mg, 0.35 mmol), 트리에틸아민 (TEA; 151 μl, 1.08 mmol)를 아세토니트릴 (5 ml)에 녹인 후 20분 간 교반하였다. 20분 후 바이페닐-2-일메탄아민 (50 mg, 0.27 mmol)을 넣고 상온에서 약 8시간 교반하였다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 감압 증류를 하여 얻은 농축액을 관 크로마토그래피 (MC:MeOH:H₂O:NH₃ = 80:20:1:1)=8:1)로 분리하여 목적 화합물 60 mg (0.14 mmol, 51.7%)을 얻었다.

[0259] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (brs, 1H), 7.46-7.25 (m, 9H), 7.01 (td, J = 7.8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 7.6 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.91 (brs, 4H), 2.66-2.63 (m, 6H), 2.40 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.69 (qd, J = 3.6 Hz, J = 10.8 Hz, 2H)

[0260] 실시예 2.2. N-([1,1'-바이페닐]-2-일메틸)-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄아마이드의 합성

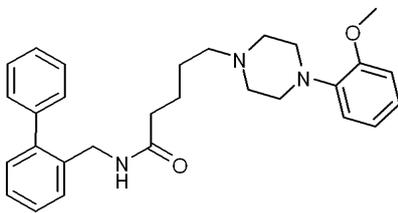


[0261]

[0262] 실시예 2.1의 합성 방법으로 4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부타노익 산 (83 mg, 0.30 mmol), HBTU (133 mg, 0.35 mmol), TEA (151 μ l, 1.08 mmol)와 바이페닐-2-일메탄아민 (50 mg, 0.27 mmol)을 사용하여 목적 화합물 248 mg (0.11 mmol, 40.1%)을 얻었다.

[0263] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.28 (m, 8H), 7.22 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.88-6.86 (m, 2H), 6.65 (brs, 1H), 4.37 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.13 (brs, 8H), 2.98 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.48 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 1.89 (m, 2H)

[0264] 실시예 2.3. : N-([1,1'-바이페닐]-2-일메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타아마이드의 합성

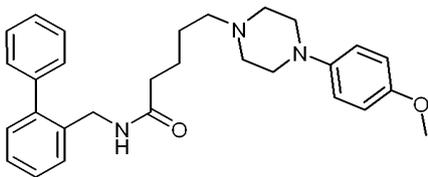


[0265]

[0266] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타노익 산 (88 mg, 0.30 mmol), HBTU (133 mg, 0.35 mmol), TEA (151 μ l, 1.08 mmol)와 바이페닐-2-일메탄아민 (50 mg, 0.27 mmol)을 사용하여 목적 화합물 90 mg (0.20 mmol, 72.8%)을 얻었다.

[0267] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.23 (m, 9H), 7.03 (td, $J = 7.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.94-6.86 (m, 3H), 5.87 (brs, 1H), 4.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.12 (brs, 4H), 2.81 (brs, 4H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.63 (m, 4H)

[0268] 실시예 2.4. N-([1,1'-바이페닐]-2-일메틸)-5-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타아마이드의 합성

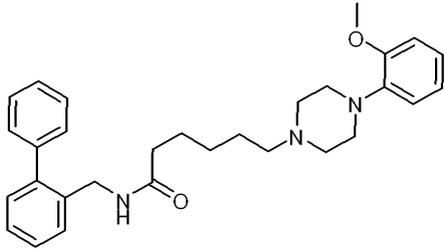


[0269]

[0270] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타노익 산 (96 mg, 0.33 mmol), HBTU (133 mg, 0.35 mmol), TEA (151 μ l, 1.08 mmol)와 바이페닐-2-일메탄아민 (50 mg, 0.27 mmol)을 사용하여 목적 화합물 74 mg (0.16 mmol, 59.9%)을 얻었다.

[0271] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.23 (m, 9H), 6.88-6.80 (m, 4H), 5.79 (brs, 1H), 4.40 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.04 (brs, 4H), 2.55 (brs, 4H), 2.36 (t, $J = 6.6$ Hz 2H), 2.12 (t, $J = 7.2$ Hz 2H), 1.62-1.49 (m, 4H)

[0272] 실시예 2.5. N-([1,1'-바이페닐]-2-일메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드의 합성

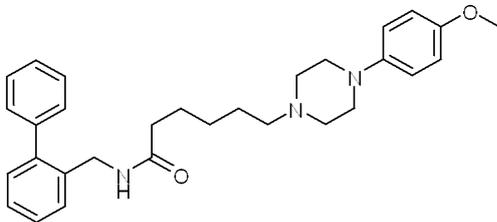


[0273]

[0274] 실시예 2.1의 합성 방법으로 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사노익 산 (100 mg, 0.33 mmol), HBTU (133 mg, 0.35 mmol), TEA (151 μ l, 1.08 mmol)와 바이페닐-2-일메탄아민 (50 mg, 0.27 mmol)을 사용하여 목적 화합물 45 mg (0.10 mmol, 35.3%)을 얻었다.

[0275] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.26 (m, 9H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.95-6.87 (m, 3H), 5.65 (brt, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.13 (brs, 4H), 2.74 (brs, 4H), 2.50 (t, $J = 7.8$ Hz 2H), 2.13 (t, $J = 7.5$ Hz 2H), 1.52-1.66 (m, 4H), 1.38-1.33 (m, 2H)

[0276] 실시예 2.6. N-([1,1'-바이페닐]-2-일메틸)-6-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드의 합성

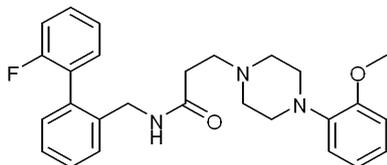


[0277]

[0278] 실시예 2.1의 합성 방법으로 6-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사노익 산 (100 mg, 0.33 mmol), HBTU (133 mg, 0.35 mmol), TEA (151 μ l, 1.08 mmol)와 바이페닐-2-일메탄아민 (50 mg, 0.27 mmol)을 사용하여 목적 화합물 56 mg (0.12 mmol, 44.0%)을 얻었다.

[0279] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.22 (m, 9H), 6.90-6.80 (m, 4H), 5.65 (brs, 1H), 4.39 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.07 (brs, 4H), 2.57 (brs, 4H), 2.30 (t, $J = 7.8$ Hz 2H), 2.08 (t, $J = 7.5$ Hz 2H), 1.61-1.48 (m, 4H), 1.31-1.26 (m, 2H)

[0280] 실시예 2.7. N-((2'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-3-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로판아마이드의 합성

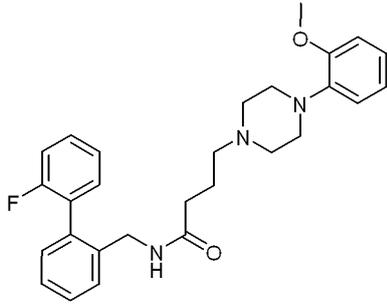


[0281]

[0282] 실시예 2.1의 합성 방법으로 3-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로판아미드 산 (66 mg, 0.25 mmol), HATU (123.6 mg, 0.325 mmol), TEA (141 μ l, 1.00 mmol)와 (2'-플루오로바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.25 mmol)을 사용하여 목적 화합물 46.5 mg (0.10 mmol, 41.6%)을 얻었다.

[0283] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (brs, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.28-7.17 (m, 3H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.01 (td, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.92 (td, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.31 (brs, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.92 (brs, 4H), 2.65 (m, 6H), 2.40 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H)

[0284] 실시예 2.8. N-((2'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄아마이드의 합성

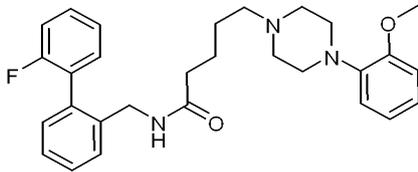


[0285]

[0286] 실시예 2.1의 합성 방법으로 4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄노익 산 (134 mg, 0.50 mmol), HATU (248 mg, 0.65 mmol), TEA (283 μ l, 2.00 mmol)와 (2'-플루오로바이페닐-2-일)메탄아민 (100 mg, 0.50 mmol)을 사용하여 목적 화합물 51 mg (0.11 mmol, 22.1%)을 얻었다.

[0287] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.28-7.10 (m, 4H), 7.01 (td, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.92 (td, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.87-6.85 (m, 2H), 6.63 (brs, 1H), 4.32 (brs, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.99 (brs, 4H), 2.66 (brs, 4H), 2.50 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.28 (t, $J = 7.0$ Hz 2H), 1.83 (quintet, $J = 6.8$ Hz, 2H)

[0288] 실시예 2.9. N-((2'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드의 합성

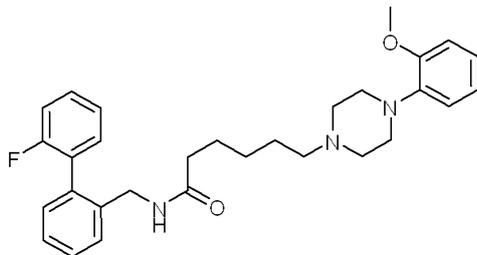


[0289]

[0290] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄노익 산 (146.2 mg, 0.50 mmol), HATU (248 mg, 0.65 mmol), TEA (283 μ l, 2.00 mmol)와 (2'-플루오로바이페닐-2-일)메탄아민 (100 mg, 0.50 mmol)을 사용하여 목적 화합물 170 mg (0.36 mmol, 71.5%)을 얻었다.

[0291] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.26-7.12 (m, 4H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.95-6.87 (m, 3H), 6.00 (brs, 1H), 4.33 (brs, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.15 (brs, 4H), 2.88 (brs, 4H), 2.69 (brs, 2H), 2.24 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.67-1.65 (m, 4H)

[0292] 실시예 2.10. N-((2'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드의 합성

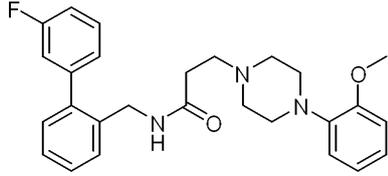


[0293]

[0294] 실시예 2.1의 합성 방법으로 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산노익 산 (128 mg, 0.42 mmol), HBTU (173 mg, 0.46 mmol), TEA (197 μ l, 1.40 mmol)와 (2'-플루오로바이페닐-2-일)메탄아민 (70 mg, 0.35 mmol)을 사용하여 목적 화합물 90 mg (0.18 mmol, 52.5%)을 얻었다.

[0295] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.24 (m, 4H), 7.17-7.14 (m, 3H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.49 (brs, 1H), 4.23 (brs, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.22 (brs, 8H), 2.99 (brs, 2H), 2.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.72 (brs, 2H), 1.55 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.35-1.33 (m, 2H)

[0296] 실시예 2.11. N-((3'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-3-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로판아마이드의 합성

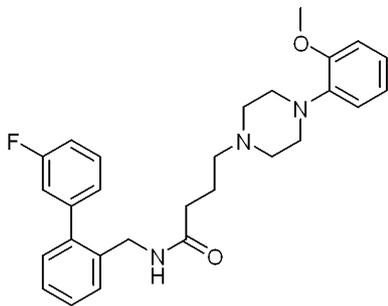


[0297]

[0298] 실시예 2.1의 합성 방법으로 3-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로판노익 산 (133 mg, 0.50 mmol), HATU (248 mg, 0.65 mmol), TEA (283 μ l, 2.00 mmol)와 (3'-플루오로바이페닐-2-일)메탄아민 (100 mg, 0.50 mmol)을 사용하여 목적 화합물 108 mg (0.24 mmol, 48.3%)을 얻었다.

[0299] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (brs, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 3H), 7.24 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.11-6.99 (m, 4H), 6.92 (td, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.90 (brs, 4H), 2.68-2.63 (m, 6H), 2.42 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H)

[0300] 실시예 2.12. N-((3'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄아마이드의 합성

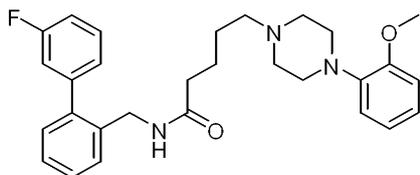


[0301]

[0302] 실시예 2.1의 합성 방법으로 4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄노익 산 (134 mg, 0.50 mmol), HATU (248 mg, 0.65 mmol), TEA (283 μ l, 2.00 mmol)와 (3'-플루오로바이페닐-2-일)메탄아민 (100 mg, 0.50 mmol)을 사용하여 목적 화합물 57 mg (0.12 mmol, 24.7%)을 얻었다.

[0303] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.42 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.23 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.07-6.97 (m, 4H), 6.92 (td, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.76 (brs, 1H), 4.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.96 (brs, 4H), 2.65 (brs, 4H), 2.49 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.30 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.83 (quintet, $J = 6.8$ Hz, 2H)

[0304] 실시예 2.13. N-((3'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드의 합성



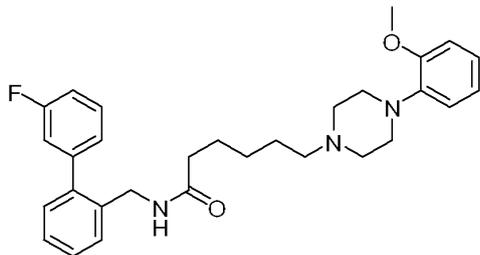
[0305]

[0306] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄노익 산 (88 mg, 0.30 mmol), HBTU (122 mg, 0.32 mmol), TEA (140 μ l, 1.00 mmol)와 (3'-플루오로바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.25 mmol)을 사용하여 목적 화합물 27 mg (0.057 mmol, 22.7%)을 얻었다.

[0307] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.29 (m, 4H), 7.21 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.08-6.85 (m, 7H), 6.29 (brs, 1H), 4.37 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.18 (brs, 4H), 3.02 (brs, 4H), 2.83

(brs, 2H), 2.30-2.26 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 4H)

[0308] 실시예 2.14. N-((3'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사아미드의 합성

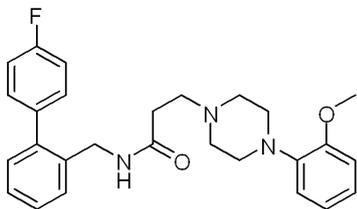


[0309]

[0310] 실시예 2.1의 합성 방법으로 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사노익 산 (92 mg, 0.30 mmol), HBTU (122 mg, 0.32 mmol), TEA (140 μ l, 1.00 mmol)와 (3'-플루오로바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.25 mmol)을 사용하여 목적 화합물 39 mg (0.080 mmol, 31.9%)을 얻었다.

[0311] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.30 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.10-6.99 (m, 4H), 6.95-6.86 (m, 3H), 5.81 (brs, 1H), 4.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.16 (brs, 4H), 2.87 (brs, 4H), 2.63 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.68-1.58 (m, 4H), 1.41-1.31 (m, 2H)

[0312] 실시예 2.15. N-((4'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-3-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로판아미드의 합성

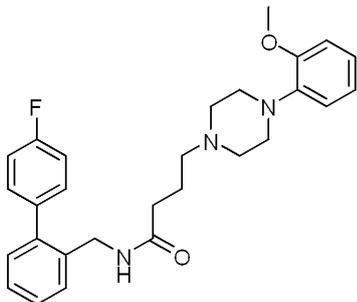


[0313]

[0314] 실시예 2.1의 합성 방법으로 3-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로판오익 산 (71 mg, 0.27 mmol), HBTU (124 mg, 0.325 mmol), TEA (141 μ l, 1.00 mmol)와 (4'-플루오로바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.25 mmol)을 사용하여 목적 화합물 37 mg (0.083 mmol, 33.1%)을 얻었다.

[0315] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (brs, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.37-7.21 (m, 5H), 7.13-7.04 (m, 2H), 7.00 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.92 (td, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.91 (brs, 4H), 2.68-2.64 (m, 6H), 2.41 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)

[0316] 실시예 2.16. N-((4'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄아미드의 합성

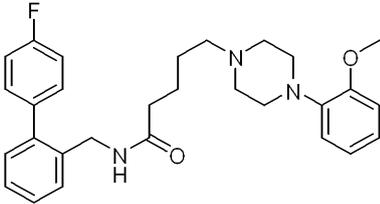


[0317]

[0318] 실시예 2.1의 합성 방법으로 4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄오익 산 (134 mg, 0.50 mmol), HATU (248 mg, 0.65 mmol), TEA (283 μ l, 2.00 mmol)와 (4'-플루오로바이페닐-2-일)메탄아민 (100 mg, 0.50 mmol)을 사용하여 목적 화합물 58 mg (0.13 mmol, 25.1%)을 얻었다.

[0319] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.25 (m, 5H), 7.23-7.07 (m, 4H), 6.92-6.88 (m, 3H), 6.67 (brs, 1H), 4.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.20 (brs, 8H), 3.05 (brs, 2H), 2.56 (brt, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.83 (brs, 2H)

[0320] 실시예 2.17. N-((4'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타아미드의 합성

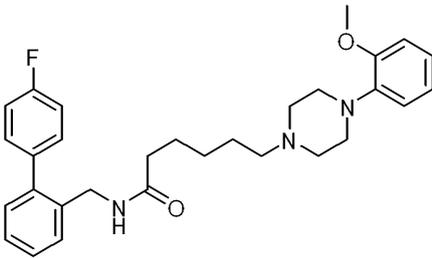


[0321]

[0322] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타노익 산 (79 mg, 0.27 mmol), HBTU (124 mg, 0.325 mmol), TEA (140 μl , 1.00 mmol)와 (4'-플루오로바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.25 mmol)을 사용하여 목적 화합물 74 mg (0.16 mmol, 62.2%)을 얻었다.

[0323] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.19 (m, 6H), 7.12-7.04 (m, 3H), 6.96-6.85 (m, 3H), 6.30 (brs, 1H), 4.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.21 (brs, 4H), 3.08 (brs, 4H), 2.91 (brs, 2H), 2.30-2.26 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 4H)

[0324] 실시예 2.18. N-((4'-플루오로바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사아미드

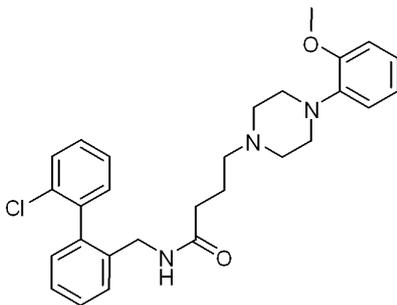


[0325]

[0326] 실시예 2.1의 합성 방법으로 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사노익 산 (83 mg, 0.27 mmol), HBTU (124 mg, 0.325 mmol), TEA (140 μl , 1.00 mmol)와 (4'-플루오로바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.25 mmol)을 사용하여 목적 화합물 76 mg (0.16 mmol, 62.1%)을 얻었다.

[0327] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.24 (m, 6H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.96-6.94 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.59 (brs, 1H), 4.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.15 (brs, 4H), 2.76 (brs, 4H), 2.51 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.69-1.56 (m, 4H), 1.40-1.33 (m, 2H)

[0328] 실시예 2.19. N-((2'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄아미드의 합성



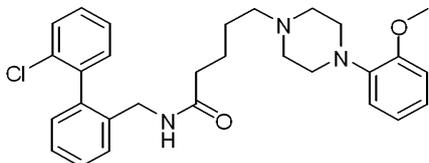
[0329]

[0330] 실시예 2.1의 합성 방법으로 4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부타노익 산 (70.3 mg, 0.25 mmol), HBTU (113.7 mg, 0.30 mmol), TEA (129 μl , 0.92 mmol)와 (2'-클로로바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.23 mmol)을

사용하여 목적 화합물 75 mg (0.16 mmol, 69.6%)을 얻었다.

[0331] ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.46-7.26 (m, 5H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.94-6.86 (m, 3H), 4.28-4.14 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.20 (brs, 8H), 3.05 (brt, J = 5.6 Hz, 2H), 2.50 (brs, 2H), 1.85 (brs, 2H)

[0332] 실시예 2.20. N-((2'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드의 합성

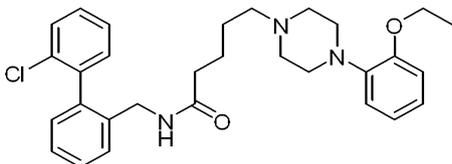


[0333]

[0334] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타노익 산 (73.1 mg, 0.25 mmol), HBTU (113.7 mg, 0.30 mmol), TEA (129 μl, 0.92 mmol)와 (2'-클로로바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.23 mmol)을 사용하여 목적 화합물 87 mg (0.18 mmol, 76.9%)을 얻었다.

[0335] ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.48-7.39 (m, 3H), 7.37-7.29 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.9 Hz, J = 1.9 Hz, 1H), 6.97-6.88 (m, 3H), 6.21 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 4.29-4.16 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.23 (brs, 4H), 3.13 (brs, 4H), 2.93 (brs, 2H), 2.26 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.76-1.65 (m, 4H)

[0336] 실시예 2.21. N-((2'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-에톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드의 합성

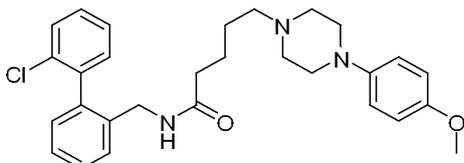


[0337]

[0338] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(2-에톡시페닐)피페라진-1-일)펜타노익 산 (169 mg, 0.55 mmol), HBTU (227 mg, 0.60 mmol), TEA (259 μl, 1.84 mmol)와 (2'-클로로바이페닐-2-일)메탄아민 (100 mg, 0.46 mmol)을 사용하여 목적 화합물 86 mg (0.17 mmol, 36.9%)을 얻었다.

[0339] ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.48-7.16 (m, 8H), 6.99-6.83 (m, 4H), 5.69 (brs, 1H), 4.32 (dd, J = 14.7 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 14.7 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 4.06 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.09 (brs, 4H), 2.61 (brs, 4H), 2.39 (brt, J = 7.2 Hz, 2H), 2.14 (brt, J = 7.2 Hz, 2H), 1.65-1.51 (m, 4H), 1.45 (t, J = 6.9 Hz, 3H)

[0340] 실시예 2.22. N-((2'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드의 합성



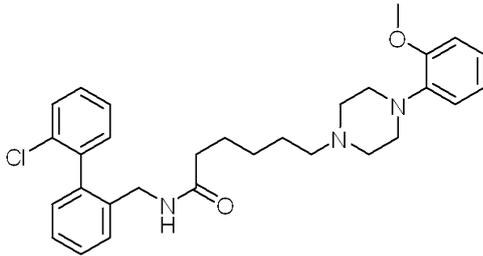
[0341]

[0342] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타노익 산 (80 mg, 0.28 mmol), HATU (114 mg, 0.30 mmol), TEA (129 μl, 0.92 mmol)와 (2'-클로로바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.23 mmol)을 사용하여 목적 화합물 88 mg (0.18 mmol, 77.8%)을 얻었다.

[0343] ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.37-7.21 (m, 7H), 7.16 (dd, J = 6.6 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 6.90-6.81 (m, 4H), 5.76 (brt, J = 5.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 14.7 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 14.7 Hz, J =

5.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.06 (brs, 4H), 2.56 (brs, 4H), 2.37 (t, J = 7.2 Hz 2H), 2.13 (t, J = 7.5 Hz 2H), 1.64-1.47 (m, 4H)

[0344] 실시예 2.23. N-((2'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사아미드의 합성

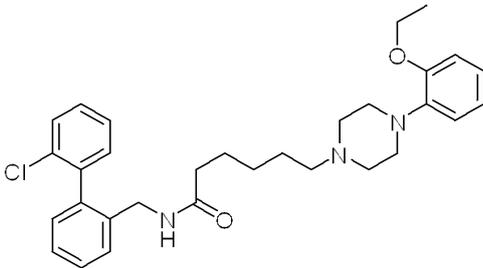


[0345]

[0346] 실시예 2.1의 합성 방법으로 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사노익 산 (78 mg, 0.25 mmol), HBTU (113.7 mg, 0.30 mmol), TEA (129 μ l, 0.92 mmol)와 (2'-클로로바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.23 mmol)을 사용하여 목적 화합물 69 mg (0.16 mmol, 59.3%)을 얻었다.

[0347] ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.49-7.30 (m, 6H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 6.94-6.84 (m, 3H), 6.03 (brt, J = 4.9 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.22 (brs, 4H), 3.13 (brs, 4H), 2.90 (brt, J = 7.5 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 2H)

[0348] 실시예 2.24. N-((2'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-에톡시페닐)피페라진-1-일)헥사아미드의 합성

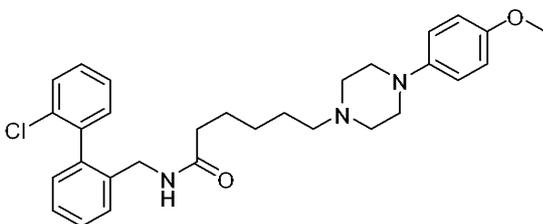


[0349]

[0350] 실시예 2.1의 합성 방법으로 6-(4-(2-에톡시페닐)피페라진-1-일)헥사노익 산 (177 mg, 0.55 mmol), HBTU (227 mg, 0.60 mmol), TEA (259 μ l, 1.84 mmol)와 (2'-클로로바이페닐-2-일)메탄아민 (100 mg, 0.46 mmol)을 사용하여 목적 화합물 78 mg (0.15mmol, 32.6%)을 얻었다.

[0351] ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.49-7.16 (m, 8H), 6.99-6.83 (m, 4H), 5.57 (brs, 1H), 4.32 (dd, J = 14.7 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 14.7 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 4.06 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.12 (brs, 4H), 2.64 (brs, 4H), 2.39 (brt, J = 8.1 Hz, 2H), 2.11 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.63-1.53 (m, 4H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.36-1.27 (m, 2H)

[0352] 실시예 2.25. N-((2'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사아미드의 합성



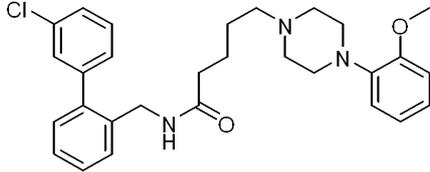
[0353]

[0354] 실시예 2.1의 합성 방법으로 6-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사노익 산 (86 mg, 0.28 mmol), HATU (114 mg, 0.30 mmol), TEA (129 μ l, 0.92 mmol)와 (2'-클로로바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.23 mmol)을 사용하여

여 목적 화합물 78 mg (0.15 mmol, 67.0%)을 얻었다.

[0355] ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.40-7.22 (m, 7H), 7.16 (dd, J = 6.6 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 6.91-6.81 (m, 4H), 5.73 (brt, J = 4.8 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 15.0 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 14.7 Hz, J = 5.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.08 (brs, 4H), 2.58 (brs, 4H), 2.34 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.10 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.62-1.49 (m, 4H), 1.32-1.26 (m, 2H)

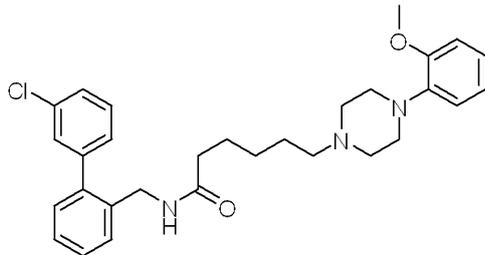
[0356] 실시예 2.26. N-((3'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드의 합성



[0357] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타노익 산 (148 mg, 0.50 mmol), HBTU (228 mg, 0.60 mmol), TEA (259 μl, 1.84 mmol)와 (3'-클로로바이페닐-2-일)메탄아민 (100 mg, 0.46 mmol)을 사용하여 목적 화합물 127 mg (0.26 mmol, 56.1%)을 얻었다.

[0359] ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.45-7.30 (m, 6H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.05-6.87 (m, 4H), 5.80 (brs, 1H), 4.42 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.09 (brs, 4H), 2.69 (brs, 4H), 2.48 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.21 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70-1.58 (m, 4H)

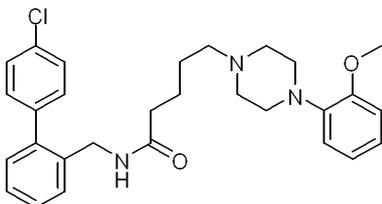
[0360] 실시예 2.27. N-((3'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드의 합성



[0361] 실시예 2.1의 합성 방법으로 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사노익 산 (78 mg, 0.25 mmol), HBTU (113.7 mg, 0.30 mmol), TEA (129 μl, 0.92 mmol)와 (3'-클로로바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.23 mmol)을 사용하여 목적 화합물 37 mg (0.073 mmol, 31.8%)을 얻었다.

[0363] ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.40-7.15 (m, 8H), 7.04 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.93-6.81 (m, 3H), 6.23 (brt, J = 5.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.19 (brs, 4H), 3.11 (brs, 4H), 2.88 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.73-1.56 (m, 4H), 1.39-1.31 (m, 2H)

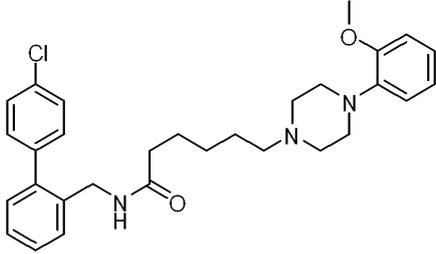
[0364] 실시예 2.28. N-((4'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드의 합성



[0365] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타노익 산 (148 mg, 0.50 mmol), HBTU (228 mg, 0.60 mmol), TEA (259 μl, 1.84 mmol)와 (4'-클로로바이페닐-2-일)메탄아민 (100 mg, 0.46 mmol)을 사용하여 목적 화합물 170 mg (0.35 mmol, 75.1%)을 얻었다.

[0367] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.30 (m, 5H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 3H), 5.85 (brs, 1H), 4.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.07 (brs, 4H), 2.66 (brs, 4H), 2.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.64-1.55 (m, 4H)

[0368] 실시예 2.29. N-((4'-클로로바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드의 합성

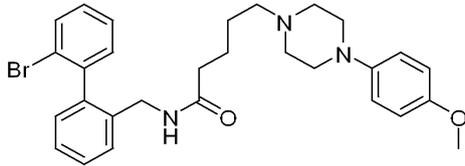


[0369]

[0370] 실시예 2.1의 합성 방법으로 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사노익 산 (78 mg, 0.25 mmol), HBTU (113.7 mg, 0.30 mmol), TEA (129 μl , 0.92 mmol)와 (4'-클로로바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.23 mmol)을 사용하여 목적 화합물 60 mg (0.12 mmol, 51.5%)을 얻었다.

[0371] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.34 (m, 6H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.05-6.87 (m, 4H), 5.60 (brs, 1H), 4.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (brs, 4H), 2.75 (brs, 4H), 2.50 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.68-1.54 (m, 4H), 1.40-1.32 (m, 2H)

[0372] 실시예 2.30. N-((2'-브로모바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드의 합성

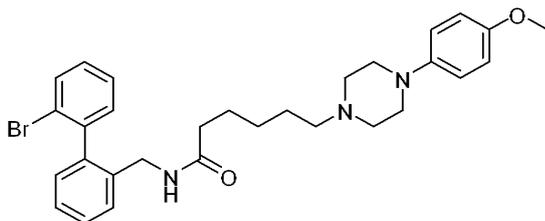


[0373]

[0374] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타노익 산 (40 mg, 0.14 mmol), HBTU (54 mg, 0.143 mmol), TEA (62 μl , 0.44 mmol)와 (2'-브로모바이페닐-2-일)메탄아민 (30 mg, 0.11 mmol)을 사용하여 목적 화합물 36 mg (0.067 mmol, 61.0%)을 얻었다.

[0375] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.64 (m, 1H), 7.43-7.20 (m, 6H), 7.14 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.90-6.81 (m, 4H), 5.85 (brs, 1H), 4.29 (dd, $J = 14.7$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 14.7$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.07 (brs, 4H), 2.57 (brs, 4H), 2.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.66-1.46 (m, 4H)

[0376] 실시예 2.31. N-((2'-브로모바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드의 합성



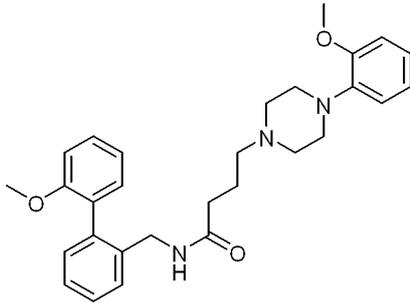
[0377]

[0378] 실시예 2.1의 합성 방법으로 6-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사노익 산 (56 mg, 0.18 mmol), HBTU (74 mg, 0.20 mmol), TEA (84 μl , 0.60 mmol)와 (2'-브로모바이페닐-2-일)메탄아민 (40 mg, 0.15 mmol)을 사용하여 목적 화합물 29 mg (0.053 mmol, 35.1%)을 얻었다.

[0379] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.26-7.23 (m,

2H), 7.15 (dd, J = 7.2 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 6.91-6.82 (m, 4H), 5.65 (brs, 1H), 4.29-4.17 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.09 (brt, J = 4.8 Hz, 4H), 2.59 (brt, J = 4.9 Hz, 4H), 2.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.62-1.50 (m, 4H), 1.32-1.24 (m, 2H)

[0380] 실시예 2.32. N-((2'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄아마이드의 합성

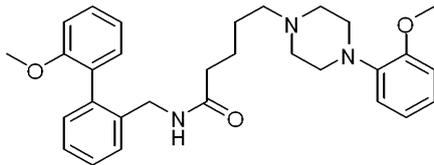


[0381]

[0382] 실시예 2.1의 합성 방법으로 4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부타노익 산 (72 mg, 0.26 mmol), HBTU (118 mg, 0.31 mmol), TEA (135 μ l, 0.96 mmol)와 (2'-메톡시바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.23 mmol)을 사용하여 목적 화합물 70 mg (0.15 mmol, 64.3%)을 얻었다.

[0383] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.31 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 7.3 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 7.05-6.86 (m, 6H), 6.39 (brt, J = 5.0 Hz, 1H), 4.37-4.18 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.08 (brs, 4H), 2.80 (brs, 4H), 2.64 (brs, 2H), 2.29 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.85 (quintet, J = 6.6 Hz, 2H)

[0384] 실시예 2.33. N-((2'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타아마이드의 합성

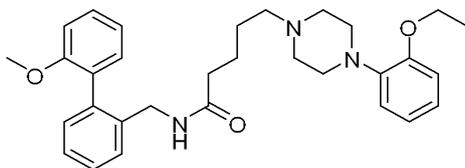


[0385]

[0386] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타노익 산 (76 mg, 0.26 mmol), HBTU (118 mg, 0.31 mmol), TEA (135 μ l, 0.96 mmol)와 (2'-메톡시바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.23 mmol)을 사용하여 목적 화합물 110 mg (0.226 mmol, 98.1%)을 얻었다.

[0387] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.31 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 7.3 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04-6.97 (m, 3H), 6.95-6.91 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.85 (brs, 1H), 4.39-4.15 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.11 (brs, 4H), 2.73 (brs, 4H), 2.51 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.15 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.67-1.53 (m, 4H)

[0388] 실시예 2.34. N-((2'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-에톡시페닐)피페라진-1-일)펜타아마이드의 합성

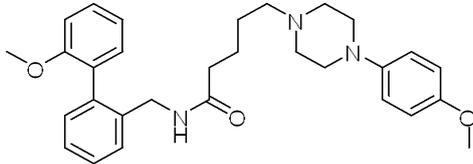


[0389]

[0390] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(2-에톡시페닐)피페라진-1-일)펜타노익 산 (86 mg, 0.28 mmol), HBTU (113 mg, 0.30 mmol), TEA (129 μ l, 0.92 mmol)와 (2'-메톡시바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.23 mmol)을 사용하여 목적 화합물 81 mg (0.16 mmol, 70.2%)을 얻었다.

[0391] ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.39-7.27 (m, 4H), 7.17 (dd, J = 6.6 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 5.7 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.02-6.84 (m, 6H), 6.15 (brt, J = 5.4 Hz, 1H), 4.31 (brs, 2H), 4.05 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.16 (brs, 4H), 2.88 (brs, 4H), 2.18 (brs, 2H), 1.65-1.61 (m, 4H), 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H)

[0392] 실시예 2.35. N-((2'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타아미드의 합성

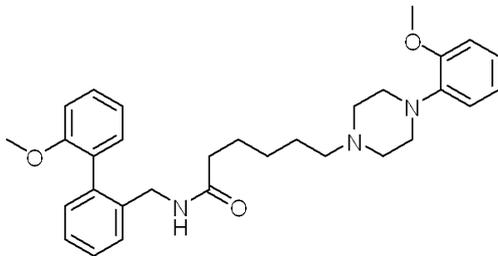


[0393]

[0394] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타노익 산 (82 mg, 0.28 mmol), HATU (114 mg, 0.30 mmol), TEA (131 μl, 0.93 mmol)와 (2'-메톡시바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.23 mmol)을 사용하여 목적 화합물 83 mg (0.17 mmol, 74.0%)을 얻었다.

[0395] ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.38-7.30 (m, 4H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.90-6.81 (m, 4H), 4.35 (dd, J = 14.5 Hz, J = 6.3 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 14.4 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.05 (brs, 4H), 2.56 (brs, 4H), 2.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.12 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.64-1.47 (m, 4H)

[0396] 실시예 2.36. N-((2'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사아미드의 합성

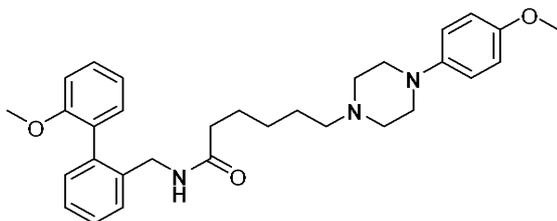


[0397]

[0398] 실시예 2.1의 합성 방법으로 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사노익 산 (80 mg, 0.26 mmol), HBTU (118 mg, 0.31 mmol), TEA (135 μl, 0.96 mmol)와 (2'-메톡시바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.23 mmol)을 사용하여 목적 화합물 110 mg (0.22 mmol, 95.3%)을 얻었다.

[0399] ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.40-7.33 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.14-6.87 (m, 7H), 5.99 (brs, 1H), 4.36-4.14 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.28 (brs, 4H), 3.21 (brs, 4H), 2.99 (m, 2H), 2.16 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 2H)

[0400] 실시예 2.37. N-((2'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사아미드의 합성

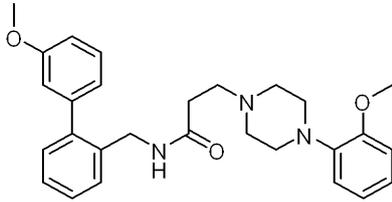


[0401]

[0402] 실시예 2.1의 합성 방법으로 6-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사노익 산 (86 mg, 0.28 mmol), HATU (114 mg, 0.30 mmol), TEA (131 μl, 0.93 mmol)와 (2'-메톡시바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.23 mmol)을 사용하여 목적 화합물 40 mg (0.080 mmol, 34.7%)을 얻었다.

[0403] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.29 (m, 4H), 7.21-7.13 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.91-6.81 (m, 4H), 4.36 (dd, J = 14.6 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 14.7 Hz, J = 3.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.08 (brs, 4H), 2.58 (brs, 4H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.08 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.65-1.46 (m, 4H), 1.35-1.26 (m, 2H)

[0404] 실시예 2.38. N-((3'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-3-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로판아마이드의 합성

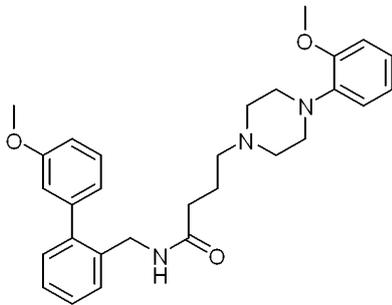


[0405]

[0406] 실시예 2.1의 합성 방법으로 3-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로판노익 산 (136 mg, 0.52 mmol), HBTU (232 mg, 0.61 mmol), TEA (264 μl, 1.88 mmol)와 (3'-메톡시바이페닐-2-일)메탄아민 (100 mg, 0.47 mmol)을 사용하여 목적 화합물 66 mg (0.14 mmol, 30.6%)을 얻었다.

[0407] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (brs, 1H), 7.44 (dd, J = 6.8 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.01 (td, J = 7.6 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 6.94-6.80 (m, 6H), 4.40 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.90 (brs, 4H), 2.64-2.67 (m, 6H), 2.41 (t, J = 5.8 Hz, 2H)

[0408] 실시예 2.39. N-((3'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄아마이드의 합성

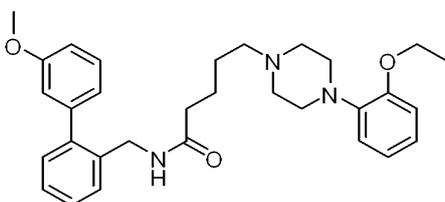


[0409]

[0410] 실시예 2.1의 합성 방법으로 4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부타노익 산 (145 mg, 0.52 mmol), HBTU (232 mg, 0.61 mmol), TEA (264 μl, 1.88 mmol)와 (3'-메톡시바이페닐-2-일)메탄아민 (100 mg, 0.47 mmol)을 사용하여 목적 화합물 75 mg (0.16 mmol, 33.7%)을 얻었다.

[0411] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.28 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.93-6.83 (m, 6H), 6.77 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.19 (brs, 8H), 3.03 (brs, 2H), 2.51 (brs, 2H), 1.91 (brs, 2H)

[0412] 실시예 2.40. N-((3'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드의 합성



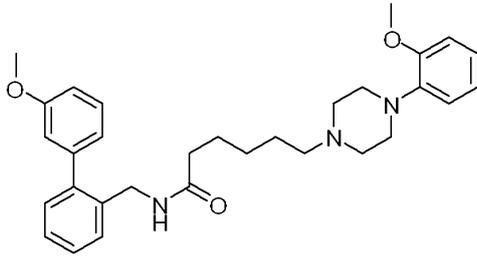
[0413]

[0414] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타노익 산 (145 mg, 0.52 mmol), HBTU (232 mg, 0.61 mmol), TEA (264 μl, 1.88 mmol)와 (3'-메톡시바이페닐-2-일)메탄아민 (100 mg, 0.47 mmol)을 사용하여

여 목적 화합물 90 mg (0.18 mmol, 39.3%)을 얻었다.

[0415] ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 7.43 (dd, J = 7.6 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.07 (td, J = 7.6 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 6.97-6.85 (m, 6H), 6.06 (brs, 1H), 4.43 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.22 (brs, 4H), 3.03 (brs, 4H), 2.84 (brs, 2H), 2.27 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.75-1.67 (m, 4H)

[0416] 실시예 2.41. N-((3'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드의 합성

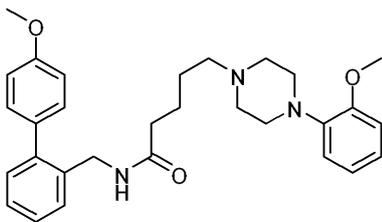


[0417]

[0418] 실시예 2.1의 합성 방법으로 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사노익 산 (121 mg, 0.39 mmol), HBTU (163 mg, 0.43 mmol), TEA (186 μl, 1.32 mmol)와 (3'-메톡시바이페닐-2-일)메탄아민 (70 mg, 0.33 mmol)을 사용하여 목적 화합물 92 mg (0.18 mmol, 55.6%)을 얻었다.

[0419] ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 7.36-7.25 (m, 4H), 7.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89-6.77 (m, 6H), 6.29 (brt, J = 5.3 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.15 (brs, 4H), 3.04 (brs, 4H), 2.81 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.15 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.69-1.52 (m, 4H), 1.36-1.28 (m, 2H)

[0420] 실시예 2.42. N-((4'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드의 합성

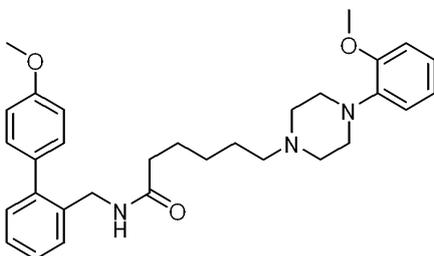


[0421]

[0422] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타노익 산 (75 mg, 0.26 mmol), HBTU (114 mg, 0.30 mmol), TEA (130 μl, 0.92 mmol)와 (4'-메톡시바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.23 mmol)을 사용하여 목적 화합물 103 mg (0.21 mmol, 91.8%)을 얻었다.

[0423] ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.48-7.29 (m, 5H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.13-6.98 (m, 4H), 6.94-6.86 (m, 2H), 6.02 (brs, 1H), 4.39 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.14 (brs, 4H), 2.87 (brs, 4H), 2.27 (brs, 2H), 2.24 (brs, 2H), 1.66-1.65 (m, 4H)

[0424] 실시예 2.43 : N-((4'-메톡시바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드의 합성

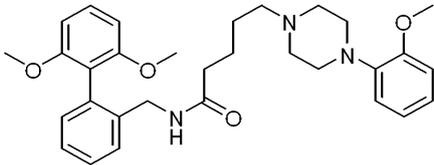


[0425]

[0426] 실시예 2.1의 합성 방법으로 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사노익 산 (80 mg, 0.26 mmol), HBTU (114 mg, 0.30 mmol), TEA (130 μ l, 0.92 mmol)와 (4'-메톡시바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.23 mmol)을 사용하여 목적 화합물 60 mg (0.12 mmol, 52.0%)을 얻었다.

[0427] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.20 (m, 6H), 7.07-6.87 (m, 6H), 5.92 (brs, 1H), 4.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.17 (brs, 4H), 2.98 (brs, 4H), 2.74 (brs, 2H), 2.18 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 1.71-1.56 (m, 4H), 1.38-1.27 (m, 2H)

[0428] 실시예 2.44. N-((2',6'-디메톡시바이페닐-2-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드의 합성

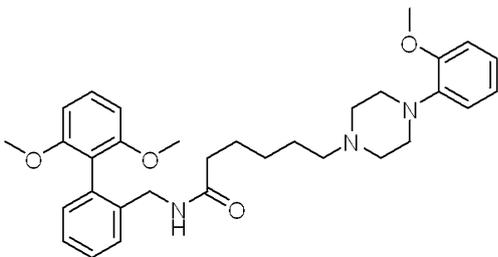


[0429]

[0430] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타노익 산 (66 mg, 0.23 mmol), HBTU (102 mg, 0.27 mmol), TEA (116 μ l, 0.82 mmol)와 (2',6'-디메톡시바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.21 mmol)을 사용하여 목적 화합물 92 mg (0.18 mmol, 84.6%)을 얻었다.

[0431] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.30 (m, 4H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.95-6.87 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.02 (brs, 1H), 4.16 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 3.24 (brs, 4H), 3.07 (brs, 4H), 2.87 (brs, 2H), 2.17 (brt, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.74-1.64 (m, 4H)

[0432] 실시예 2.45. N-((2',6'-디메톡시바이페닐-2-일)메틸)-6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥산아마이드의 합성

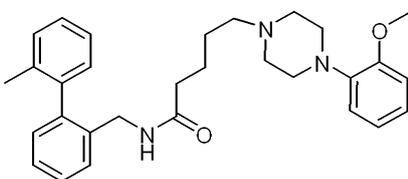


[0433]

[0434] 실시예 2.1의 합성 방법으로 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사노익 산 (69 mg, 0.23 mmol), HBTU (102 mg, 0.27 mmol), TEA (116 μ l, 0.82 mmol)와 (2',6'-디메톡시바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.21 mmol)을 사용하여 목적 화합물 84 mg (0.16 mmol, 75.2%)을 얻었다.

[0435] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.23 (m, 4H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.87-6.79 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.82 (brt, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (s, 6H), 3.15 (brs, 4H), 2.97 (brs, 4H), 2.73 (brs, 2H), 2.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 2H)

[0436] 실시예 2.46. 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)-N-((2'-메틸바이페닐-2-일)메틸)펜탄아마이드의 합성



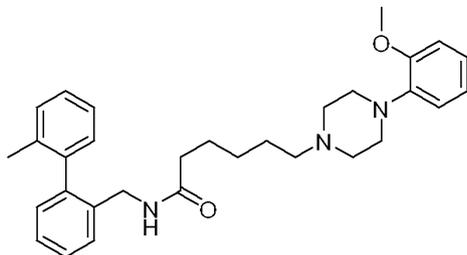
[0437]

[0438] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타노익 산 (54 mg, 0.18 mmol), HBTU (74 mg, 0.20 mmol), TEA (85 μ l, 0.60 mmol)와 (2'-메틸바이페닐-2-일)메탄아민 (30 mg, 0.15 mmol)을 사용하여

목적 화합물 45 mg (0.095 mmol, 63.6%)을 얻었다.

[0439] ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.45-7.41 (m, 1H), 7.39-7.21 (m, 5H), 7.17-7.11 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.64 (brt, J = 5.3 Hz, 1H), 4.36-4.06 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.09 (brs, 4H), 2.63 (brs, 4H), 2.41 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.15 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.69-1.48 (m, 4H)

[0440] 실시예 2.47. 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)-N-((2'-메틸바이페닐-2-일)메틸)헥사아미드의 합성

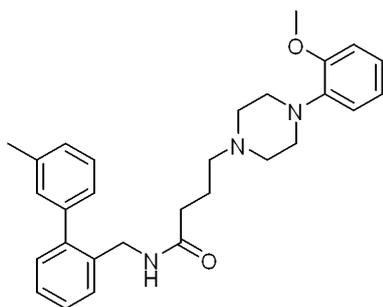


[0441]

[0442] 실시예 2.1의 합성 방법으로 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사노익 산 (130 mg, 0.43 mmol), HBTU (173 mg, 0.46 mmol), TEA (197 μl, 1.40 mmol)와 (2'-메틸바이페닐-2-일)메탄아민 (70 mg, 0.35 mmol)을 사용하여 목적 화합물 110 mg (0.23 mmol, 64.7%)을 얻었다.

[0443] ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 7.35-7.21 (m, 5H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.27 (brt, J = 5.8 Hz, 1H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.13 (brs, 8H), 2.90 (brt, J = 7.8 Hz, 2H), 2.15 (brt, J = 7.3 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 2H)

[0444] 실시예 2.48. 4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)-N-((3'-메틸바이페닐-2-일)메틸)부탄아미드의 합성

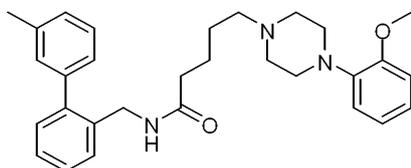


[0445]

[0446] 실시예 2.1의 합성 방법으로 4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부타노익 산 (77.6 mg, 0.28 mmol), HBTU (124 mg, 0.33 mmol), TEA (140 μl, 1.00 mmol)와 (3'-메틸바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.25 mmol)을 사용하여 목적 화합물 90 mg (0.20 mmol, 78.7%)을 얻었다.

[0447] ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.42-7.21 (m, 5H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 3H), 7.00-6.84 (m, 4H), 4.40 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.12 (brs, 4H), 3.01 (brs, 4H), 2.86 (brt, J = 6.0 Hz, 2H), 2.44 (brt, J = 6.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.88 (brs, 2H)

[0448] 실시예 2.49. 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)-N-((3'-메틸바이페닐-2-일)메틸)펜탄아미드의 합성



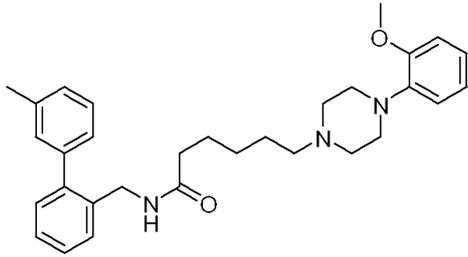
[0449]

- 43 -

[0450] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타노익 산 (82 mg, 0.28 mmol), HBTU (124 mg, 0.33 mmol), TEA (140 μ l, 1.00 mmol)와 (3'-메틸바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.25 mmol)을 사용하여 목적 화합물 106 mg (0.22 mmol, 90.0%)을 얻었다.

[0451] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.22 (m, 5H), 7.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.11-7.00 (m, 3H), 6.95-6.86 (m, 3H), 6.24 (brt, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.11 (brs, 4H), 2.79 (brs, 4H), 2.60 (brs, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.21 (brs, 2H), 1.65-1.62 (m, 4H)

[0452] 실시예 2.50. 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)-N-((3'-메틸바이페닐-2-일)메틸)헥산아마이드의 합성

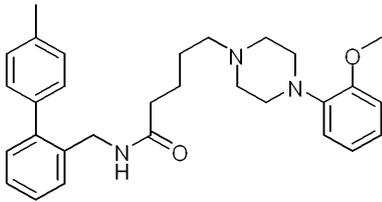


[0453]

[0454] 실시예 2.1의 합성 방법으로 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사노익 산 (131 mg, 0.43 mmol), HBTU (177 mg, 0.47 mmol), TEA (197 μ l, 1.40 mmol)와 (3'-메틸바이페닐-2-일)메탄아민 (70 mg, 0.35 mmol)을 사용하여 목적 화합물 80 mg (0.16 mmol, 47.1%)을 얻었다.

[0455] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.13 (m, 6H), 7.06-7.02 (m, 3H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.30 (brs, 1H), 4.35 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.12 (brs, 8H), 2.97 (brt, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (brt, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.73 (brs, 2H), 1.60 (brt, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H)

[0456] 실시예 2.51. 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)-N-((4'-메틸바이페닐-2-일)메틸)펜탄아마이드의 합성

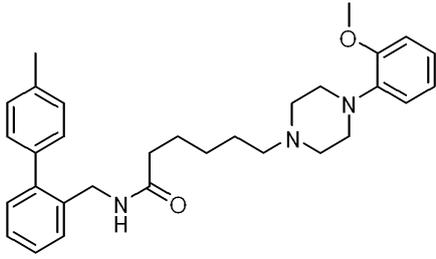


[0457]

[0458] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타노익 산 (89 mg, 0.30 mmol), HBTU (128 mg, 0.34 mmol), TEA (142 μ l, 1.00 mmol)와 (4'-메틸바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.25 mmol)을 사용하여 목적 화합물 55 mg (0.12 mmol, 46.6%)을 얻었다.

[0459] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.26 (m, 3H), 7.22-7.15 (m, 5H), 7.06 (td, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.94-6.82 (m, 3H), 6.49 (brt, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.16 (brs, 4H), 3.05 (brs, 4H), 2.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.68-1.65 (m, 4H)

[0460] 실시예 2.52. 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)-N-((4'-메틸바이페닐-2-일)메틸)헥산아마이드의 합성

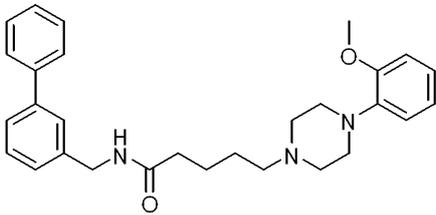


[0461]

[0462] 실시예 2.1의 합성 방법으로 6-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)헥사노익 산 (92 mg, 0.30 mmol), HBTU (128 mg, 0.34 mmol), TEA (142 μ l, 1.00 mmol)와 (4'-메틸바이페닐-2-일)메탄아민 (50 mg, 0.25 mmol)을 사용하여 목적 화합물 44 mg (0.090 mmol, 36.2%)을 얻었다.

[0463] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.39 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 5H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.54 (brs, 1H), 4.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.13 (brs, 4H), 2.73 (brs, 4H), 2.48 (brt, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.37-1.29 (m, 2H), 1.37-1.29 (m, 2H)

[0464] 실시예 2.53. N-([1,1'-바이페닐]-3-일메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드의 합성

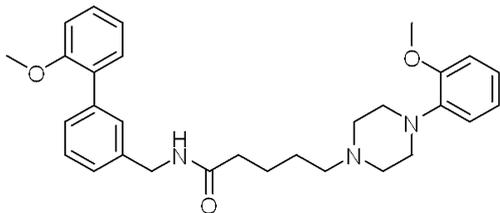


[0465]

[0466] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타노익 산 (134 mg, 0.46 mmol), HBTU (187 mg, 0.50 mmol), TEA (214 μ l, 1.52 mmol)와 바이페닐-3-일메탄아민 (70 mg, 0.38 mmol)을 사용하여 목적 화합물 96 mg (0.21 mmol, 55.2%)을 얻었다.

[0467] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.25 (m, 9H), 7.00 (td, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.89-6.77 (m, 3H), 6.55 (brt, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 6.00$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.09 (brs, 4H), 2.85 (brs, 4H), 2.68 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.32 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.65-1.62 (m, 4H)

[0468] 실시예 2.54. N-((2'-메톡시바이페닐-3-일)메틸)-5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜탄아마이드의 합성



[0469]

[0470] 실시예 2.1의 합성 방법으로 5-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)펜타노익 산 (82 mg, 0.28 mmol), HBTU (113 mg, 0.30 mmol), TEA (130 μ l, 0.93 mmol)와 (2'-메톡시바이페닐-3-일)메탄아민 (50 mg, 0.23 mmol)을 사용하여 목적 화합물 67 mg (0.14 mmol, 59.7%)을 얻었다.

[0471] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.41 (m, 2H), 7.38-7.23 (m, 4H), 7.04-6.81 (m, 6H), 6.37 (brt, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.11 (brs, 4H), 2.84 (brs, 4H), 2.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.31 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.76-1.60 (m, 4H)

[0472] 실시예 3.1. 2-(2'-메톡시바이페닐-2-일)아세테이트의 합성

[0473] 반응용기에 에틸-2-(2-브로모페닐)아세테이트(500 mg, 2.06 mmol), 2-메톡시페닐보로닉 산 (376 mg, 2.47 mmol), Pd(PPh)₃ (24 mg, 0.021 mmol), Na₂CO₃ (328 mg, 3.09 mmol)를 넣고 N,N-디메틸포름아마이드 (20 ml)에 녹인 후 160℃에서 8시간 동안 가열 환류 하였다. 반응 완결 후 반응 혼합물을 EtOAc로 묽힌 후, 포화 NaHCO₃용액을 넣고 수층을 EtOAc로 추출하여 얻은 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜 농축액을 관 크로마토그래피 (헥산:디에틸에테르=8:1)로 분리 정제하여 목적 화합물 350 mg (1.29 mmol, 62.6%)를 얻었다.

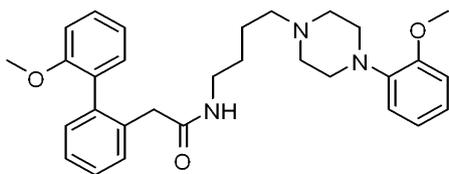
[0474] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.32 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 7.2 Hz, J = 5.7 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.2 Hz, J = 0.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 1.19 (t, J = 6.9 Hz, 3H)

[0475] 실시예 3.2. 2-(2'-메톡시바이페닐-2-일)아세틱에시트의 합성

[0476] 반응용기에 2-(2'-메톡시바이페닐-2-일)아세테이트 (350 mg, 1.29 mmol), 1N KOH (2.6 ml, 2.60 mmol)을 넣고 증류수 (2.6 ml)와 에탄올 (5 ml)에 녹인 후 75℃에서 2시간 동안 가열 환류 하였다. 반응 완결 후 반응 혼합물을 감압 농축하여 에탄올을 제거하고 증류수 (10 ml)로 묽힌 후 디에틸에테르로 세척하였다. 수층을 3N HCl을 이용하여 산성화시키고 디클로로메틸로 추출하여 얻은 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜 목적 화합물 301 mg (1.24 mmol, 96.3%)를 얻었다.

[0477] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.35 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 7.2 Hz, J = 5.7 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.2 Hz, J = 0.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (d, J = 2.7 Hz, 2H)

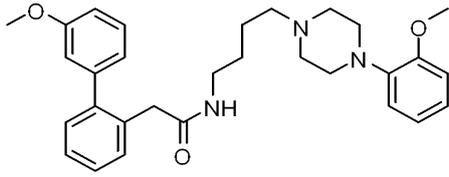
[0478] 실시예 4.1. 2-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-2-일)-N-(4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸)아세트아마이드;



[0479] 반응용기에 2-(2'-메톡시바이페닐)-2-일)아세트산 (110 mg, 0.46 mmol)와 EDCI (74 mg, 0.48 mmol), HOBt (65 mg, 0.48 mmol), NMM (53 μl, 0.48 mmol)를 디클로로메탄 (5 ml)에 녹인 후 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후 4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄-1-아민 (100 mg, 0.38 mmol)을 넣고 상온에서 약 6시간 교반하였다. 반응이 완결된 후, 반응 용액을 디클로로메탄으로 묽힌 후 포화 NaHCO₃ 용액을 넣고 추출하여 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하고, 여과액을 농축시켜 농축액을 관 크로마토 그래피 (MC:혼합용액 (MC:MeOH:H₂O:NH₃=80:20:1:1) =8:1)로 분리하여 목적 화합물 87 mg (0.18 mmol, 47.0%)을 얻었다.

[0481] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.32 (m, 4H), 7.22 (dd, J = 6.4 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.4 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 7.03-6.89 (m, 5H), 6.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.58 (brs, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.42 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.22 (brs, 2H), 3.07 (brs, 4H), 2.58 (brs, 4H), 2.35 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.44-1.42 (m, 4H)

[0482] 실시예 4.2. 2-(3'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-2-일)-N-(4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸)아세트아마이드;



[0483]

[0484] 실시예 4.1의 합성 방법으로 2-(3'-메톡시바이페닐)-2-일)아세트 산 (77 mg, 0.32 mmol), EDCI (53 mg, 0.34 mmol), HOBT (46 mg, 0.34 mmol), NMM (37 μ l, 0.34 mmol)와 4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부탄-1-아민 (70 mg, 0.27 mmol)을 사용하여 목적 화합물 51 mg (0.10 mmol, 38.7%)을 얻었다.

[0485] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.30 (m, 5H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.94-6.85 (m, 6H), 5.66 (brs, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.21 (brs, 2H), 3.08 (brs, 4H), 2.61 (brs, 4H), 2.39 (brt, J = 6.6 Hz, 2H), 1.49-1.46 (m, 4H)

[0486] 제조예 1. 바이페닐 아마이드 화합물의 제제화

[0487] 하기 제조예에 따라서 본 발명에 따른 5-HT₇ 수용체에 작용하는 바이페닐 아마이드 유도체를 여러 형태로 제제화 하였다.

[0488] 제조예 1.1. 직접 가압 방식의 정제

[0489] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 14.1 mg, 크로스포비돈 USNF 0.8 mg 및 마그네슘 스테아레이트 0.1 mg을 혼합하고 가압하여 정제로 만들었다.

[0490] 제조예 1.2. 습식 조립 방식의 정제

[0491] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 16.0 mg과 녹말 4.0 mg을 섞었다. 폴리솔베이트 80 0.3 mg을 순수한 물에 녹인 후 이 용액의 적당량을 첨가한 다음, 미립화하였다. 건조 후에 미립을 체질한 후 콜로이달 실리콘 디옥사이드 2.7 mg 및 마그네슘 스테아레이트 2.0 mg과 섞었다. 미립을 가압하여 정제로 만들었다.

[0492] 제조예 1.3. 분말과 캡슐제

[0493] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후에, 락토스 14.8 mg, 폴리비닐 피롤리돈 10.0 mg, 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg와 함께 섞은 후, 단단한 No. 5 젤라틴 캡슐에 채웠다.

[0494] 제조예 1.4. 주사제

[0495] 활성성분으로 100 mg을 함유시키고, 그 외에 만니톨 180 mg, Na₂HPO₄·12H₂O 26 mg 및 증류수 2974 mg를 함유시켜 주사제를 제조하였다.

[0496] 실험예. 5-HT₇ 세로토닌 수용체에 대한 결합친화력 측정

[0497] 수용체로 CHO 세포에 발현된 인간 유전자 재조합 5-HT₇ 수용체를 사용하였다. 용기에 [³H]LSD 1 nM, 5-HT₇ 수용체 막 (15 ug/well), 여러 농도의 시험약물, 10 mM MgCl₂, 0.1 mM EDTA를 포함한 50 mM Tris-HCl 완충액 (pH 7.4) 등을 가하여 최종 부피 0.25 ml의 반응 혼합물을 만들고 이를 25°C에서 90분간 배양하였다. 배양 후, 브렌델 하비스터(Brandel harvester)를 이용하여 0.3% 폴리에틸렌이민에 미리 적신 Whatman GF/C 유리섬유필터를 통하여 신속히 여과하여 반응을 종결시키고 차가운 50 mM Tris-HCl 완충용액으로 세척하였다. 필터는 멜티렉스

(MeltiLex)로 덮고, 샘플백에 봉인하여 오븐에서 건조시킨 후, 마이크로베타 (MicroBeta, Wallac)로 카운트하였다. 비특이적 결합은 0.5 μ M Mianserin의 존재 하에 측정하였다. 시험 약물의 K_i 값은 10-11 단계 농도의 약물을 2개의 시험관에서 2회 반복 실험하여 얻은 등온선을 비직선형 회귀 분석법 (GraphPad Prism Program, San Diego, USA)으로 계산하여 얻었다.

[0498] 본 발명에 따른 신규 화합물의 5-HT7 세로토닌 수용체에 대한 10 mM 농도에서의 %inhibition과 결합친화력 (binding affinity, K_i)의 결과는 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0499]

실험화합물	%inhibition (10 μ M)	K_i (nM)
실시예 2.1	59.7	537.0
실시예 2.8	95.1	431.9
실시예 2.9	86.2	192.0
실시예 2.21	93.8	658.0
실시예 2.22	84.0	367.3
실시예 2.23	87.0	273.7
실시예 2.24	93.8	255.5
실시예 2.25	95.9	64.0
실시예 2.36	91.3	79.0
실시예 2.38	88.3	66.0
실시예 2.47	95.4	15.0