(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0024940
(43) 공개일자 2011년03월09일

(51) Int. Cl.
C07D 403/08 (2006.01) *C07D 403/06* (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-0083133
(22) 출원일자 2009년09월03일
심사청구일자 2009년09월03일

(71) 출원인
한국화학연구원
대전 유성구 장동 100번지
인하대학교 산학협력단
인천 남구 용현동 253 인하대학교
(72) 발명자
고훈영
서울 강남구 압구정동 신현대아파트 116동 908호
김지희
경기도 시흥시 정왕동 세종2차아파트 201동 1002호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
한라특허법인

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 도파민 D3, D4 수용체 길항제인 신규 3-(메톡시메틸)피라졸 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물

(57) 요 약

본 발명은 신규 3-(메톡시메틸)피라졸 유도체, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 신규 3-(메톡시메틸)피라졸 유도체는 도파민 D_3 및 D_4 수용체 친화력이 우수하고, 아포몰핀(Apomorphine)으로 유도된 마우스의 정신병적 행동 (Cage climbing, 철망 기어오르기)을 효과적으로 억제하였을 뿐만 아니라 마우스 로타로드 (rotarod) 시험에서 비교적 약한 부작용을 나타내므로, 중추신경계 질환, 구체적으로는 정신분열증, 주의력결핍 과잉행동장애, 우울증, 스트레스성 질환, 공황장애, 공포증, 강박장애, 외상후 스트레스장애, 인식장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 불안증, 망상분열증, 열광증, 경련장애, 인격장애, 편두통, 약물중독, 알코올 중독, 비만, 섭식 장애, 수면장애 등의 치료 및 예방제로 유용하다.

(72) 발명자

카말키솔 포파트로 랜지

인천시 남구 용현동 인하대학교

공재양

대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 204동 504호

박우규

충청북도 청주시 흥덕구 분평동 현대대우아파트 803동 803호

조희영

대전시 유성구 전민동 엑스포아파트 208동 1103호

정대영

대전광역시 유성구 도룡동 공동관리아파트 6동 203호

최길돈

대전 유성구 송강동 송강그린아파트 312동 1102호

이희윤

대전 유성구 궁동 392 대동빌리지 E-1

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 10016685

부처명 지식경제부

연구관리전문기관

연구사업명 산업기술개발사업

연구과제명 세포내 도파민 수용체 신호조절 치료제 개발(4)

기여율

주관기관 한국화학연구원

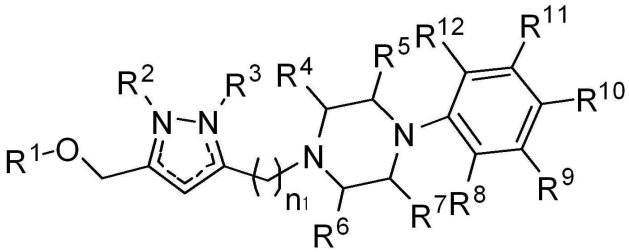
연구기간 2008년 09월 01일 ~ 2009년 08월 31일

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 :

[화학식 1]



상기 화학식에서,

R^1은 C_1-C_{10}의 알킬기를 나타내고;

R^2와 R^3은 둘 중의 하나는 치환기가 존재하지 않으며, 다른 하나는 C_1-C_{10}의 알킬기, 벤질기, 또는 치환 또는 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내고;

R^4, R^5, R^6 및 R^7는 서로 같거나 다른 것으로서 수소원자 또는 C_1-C_{10}의 알킬기를 나타내고;

R^8, R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 서로 같거나 다른 것으로서 수소원자, 할로겐원자, C_1-C_{10}의 알킬기, C_1-C_{10}의 알콕시기, 비스(치환 또는 비치환된 아릴)알킬렌기, 벤질기, 나이트로기, 하이드록시기, 사이아노기, 아미노기, 모노 또는 다이 알킬아미노기, 알킬카보닐아미노기, 아미노설포닐기, 모노 또는 다이 알킬아미노설포닐기, 알킬카보닐기, 또는 알킬옥시카보닐기를 나타내고;

점선은 단일결합선 또는 이중결합을 나타내고, R^2와 R^3의 치환 유무에 따라 변하나 피라졸 고리의 방향족성을 유지시켜야 하며;

또한 상기 아릴기는 페닐기를 나타내고, 상기 헤테로아릴기는 티오페닐기 또는 피리딜기를 나타내고, 또한 상기 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기는 할로겐, 나이트로, C_1-C_{10}의 알킬, C_1-C_{10}의 알콕시, C_1-C_{10}의 할로알킬, 및 C_1-C_{10}의 할로알콕시 중에서 선택된 치환체가 1 내지 3개 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내며;

n_1은 3 또는 4이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^1은 C_1-C_{10}의 알킬기를 나타내고;

R^2와 R^3은 둘 중의 하나는 치환기가 존재하지 않으며, 다른 하나는 C_1-C_{10}의 알킬기, 벤질기, 치환 또는 비치환된 페닐기, 또는 치환 또는 비치환된 피리딜기를 나타내고;

R^4, R^5, R^6 및 R^7는 서로 같거나 다른 것으로서 수소원자 또는 메틸을 나타내고;

R^8, R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 서로 같거나 다른 것으로서 수소원자, 할로겐원자, C_1-C_{10}의 알킬기, C_1-C_{10}의 알콕시기, 비스(치환 또는 비치환된 페닐)알킬렌기, 벤질기를 나타내며;

점선은 단일결합선 또는 이중결합을 나타내고, R^2와 R^3의 치환 유무에 따라 변하나 피라졸 고리의 방향족성을 유지시켜야 하며;

또한 상기 치환된 페닐기 또는 피리딜기는 각각 할로겐, 나이트로, C_1-C_{10}의 알킬, C_1-C_{10}의 알콕시, C_1-C_{10}의 할로알킬, 및 C_1-C_{10}의 할로알콕시 중에서 선택된 치환체가 1 내지 3개 치환된 페닐기 또는 피리딜기인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 R^1은 페닐, 4-메틸페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 2-티오페닐, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 또는 이소부틸을 나타내고;

R^2와 R^3 둘 중의 하나는 치환기가 존재하지 않으며, 다른 하나는 t-부틸, 벤질, 페닐, 3-나이트로페닐, 4-나이트로페닐, 3-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메톡시페닐, 또는 2-피리딜을 나타내고;

R^4, R^5, R^6 및 R^7는 서로 같거나 다른 것으로서 수소원자 또는 메틸을 나타내고;

R^8, R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 서로 같거나 다른 것으로서 수소원자, 클로로, 플루오로, 메틸, 메톡시, 또는 비스(4-플루오로페닐)메틸렌을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

1-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)-4-페닐피페라진,

1-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)-4-페닐피페라진,

1-(2-플로로페닐)-4-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진,

1-(2-플로로페닐)-4-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페라진,

1-(2,3-디메틸페닐)-4-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진,

1-(2,3-디메틸페닐)-4-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페라진,

1-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)-4-(피리딘-2-일)피페라진,

1-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)-4-(피리딘-2-일)피페라진,

1-(3,4-디메틸페닐)-4-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진,

1-(3,4-디메틸페닐)-4-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페라진,

1-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)-4-(2-메톡시페닐)피페라진,

1-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)-4-(2-메톡시페닐)피페라진,

1-(4-플로로페닐)-4-(3-(5-메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진,

1-(4-플로로페닐)-4-(3-(3-메톡시메틸)-1-페닐-1H-파라졸-5-일)프로필)피페라진,

2-(4-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진-1-일)피리미딘,

2-(4-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페라진-1-일)피리미딘,

1-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)-4-(3-트리플로로메틸)페닐)피페라진,

1-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)-4-(3-트리플로로메틸)페닐)피페라진,

1-(비스(4-플로로페닐)메틸)-4-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진,

1-(비스(4-플로로페닐)메틸)-4-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페라진,

1-(4-클로로페닐)-4-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진,

1-(4-클로로페닐)-4-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페라진,

4-(4-클로로페닐)-1-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘,

4-(4-클로로페닐)-1-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘,

1-(1-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페리딘-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온,

1-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)-4-페닐피페라진,

1-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)-4-페닐피페라진,

1-(2-플로로페닐)-4-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진,

1-(2-플로로페닐)-4-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진,

1-(2,3-디메틸페닐)-4-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진,

1-(2,3-디메틸페닐)-4-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진,

1-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)-4-(피리딘-2-일)피페라진,

1-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)-4-(피리딘-2-일)피페라진,

1-(3,4-디메틸페닐)-4-(4-(5-메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진,

1-(3,4-디메틸페닐)-4-(4-(3-메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진,

1-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)-4-(2-메톡시페닐)피페라진,

1-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)-4-(2-메톡시페닐)피페라진,

1-(4-플로로페닐)-4-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진,

1-(4-플로로페닐)-4-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진,

2-(4-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진-1-일)피리미딘,

2-(4-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진-1-일)피리미딘,

1-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)-4-(3-(트리플로로메틸)페닐)피페라진,

1-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)-4-(3-(트리플로로메틸)페닐)피페라진,

1-(비스(4-플로로페닐)메틸)-4-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진,

1-(비스(4-플로로페닐)메틸)-4-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진,

1-(4-클로로페닐)-4-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진,

1-(4-클로로페닐)-4-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진,

4-(4-클로로페닐)-1-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘,

4-(4-클로로페닐)-1-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)-1,2,3,6,테트라하이드로피리딘, 또는

1-(1-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페리딘-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온인 것을 특징으로 하는 화합물.

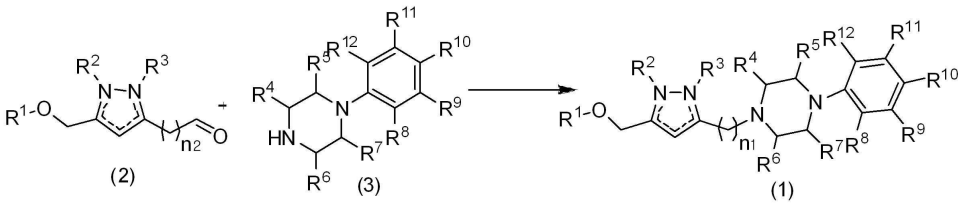
청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용 가능한 염은 무기산, 유기산, 아미노산, 설폰산, 알칼리금속 또는 암모늄 이온과의 반응에 의해 생성된 염인 것임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

하기 화학식 2로 표시되는 피라졸알데하이드 유도체와 하기 화학식 3으로 표시되는 피페라진 유도체를 환원적 아민화 반응을 수행하여 제조하는 것을 특징으로 하는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법 :

[반응식 1]



상기 반응식 1에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 각각 상기 청구항 1에서 정의한 바와 같으며, n_1은 3 또는 4이고, n_2는 2 또는 3이다.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 상기 환원적 아민화 반응은 환원제 및 염기 존재하에서 수행하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 8

제 1 항 내지 제 5 항 중에서 선택된 어느 한 항의 화합물을 포함하는 중추 신경계 질환 치료용 약학조성물.

청구항 9

제 8 항에 있어서, 상기 중추 신경계 질환은 정신분열증, 주의력결핍 과잉행동장애, 우울증, 스트레스성 질환, 공황장애, 공포증, 강박장애, 외상후 스트레스장애, 인식장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 불안증, 망상분열증, 열광증, 경련장애, 인격장애, 편두통, 약물중독, 알코올 중독, 비만, 섭식 장애 또는 수면 장애인 것을 특징으로 하는 약학조성물.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신규 3-(메톡시메틸)피라졸 유도체, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약학적 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 도파민 D_3 및 D_4 수용체 친화력이 우수하고, 아포몰핀(Apomorphine)으로 유도된 마우스의 정신병적 행동 (Cage climbing, 철망 기어오르기)을 효과적으로 억제하였을 뿐만 아니라 마우스 로타로드 (rotarod) 시험에서 비교적 약한 부작용을 나타내므로, 중추신경계 질환, 구체적으로는 정신분열증, 주의력결핍 과잉행동장애, 우울증, 스트레스성 질환, 공황장애, 공포증, 강박장애, 외상후 스트레스장애, 인식장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 불안증, 망상분열증, 열광증, 경련장애, 인격장애, 편두통, 약물중독, 알코올 중독, 비만, 섭식 장애, 수면장애 등의 치료 및 예방제로 유용한 신규 구조의 피페라지닐프로필피라졸 유도체와 이 화합물의 제조

방법 및 이 화합물을 포함하여 이루어진 약학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 도파민(Dopamine)은 인간을 포함한 동물의 뇌에서 발견되는 신경신호전달에 필수적인 신경전달제(neurotransmitter)이다. 또한, 도파민 길항제(dopamine antagonists)는 도파민과 도파민 수용체와의 결합을 저해하는 항정신병 약물로서, 정신분열증 등의 중추신경계 질환 치료제로서 사용된다.

[0003] 클로프로마진(Chloropromazine)의 항정신병 효과가 1952년에 발견된 이래로, 다양한 화학구조를 가지는 항정신병 약물이 다수 등장하였다. 클로프로마진(Chloropromazine) 및 할로페리돌(haloperidol)과 같은 전형적인 도파민 D_2 수용체 작용 약물들은 정신분열증 치료 효과는 비교적 우수하였으나, 추체외로계 부작용(extrapyramidal side effects, EPS)을 비롯하여 성욕감퇴(sexual dysfunction), 기립성 저혈압(orthostatic hypotension), 과도한 진정작용(sedation) 및 체중 증가(weight gain) 등 매우 심각한 부작용을 초래하고 있기 때문에, 환자의 정상적인 생활을 불가능하게 만들고 따라서 사용상의 큰 제약이 되고 있다. 더욱이 이들 약물이 정신 분열증의 망상(Delusion) 또는 환각(hallucination) 증세는 개선시킬 수 있었으나 무감동(apathy), 위축감(atrophy) 및 인지능력의 손상은 전혀 회복시키지 못하였다 [Wong, A.H.C. et al., *Expert. Opin. Ther. Targets* **1999**, *3*, 571-586; Chatterjee, A. et al., *Am. J. Psychiat.* **1995**, *152*, 1724-1729].

[0004] 따라서 이러한 전통적인 정신병 치료약물들이 지니고 있는 단점을 보완할 수 있는 새로운 계열의 약물 개발이 시급히 요청되었다. 이러한 요구를 충족시킬 수 있는 새로운 형태의 약물 즉, 비전형 항정신병 약물이라 할 수 있는 클로자핀(clozapine), 올란자핀(olanzapine), 리스페리돈(risperidone), 쿼티아핀 (quetiapine) 및 아리피프라졸(aripiprazole) 등이 최근에 등장하게 되었다. 이중 가장 대표적인 D_4 수용체 길항제는 클로자핀인데, 클로자핀은 도파민 D_2 수용체에 대한 친화력은 미약하고 D_4 수용체에 높은 선택성 지니고 있으며, 최근에는 5-HT_6와 같은 세로토닌 (5-HT) 수용체에 대한 친화력도 높은 것으로 보고되고 있다 (Van Tol, H.H.M et al., *Nature* **1991**, *350*, 610-614; Oak, J.N. et al., *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, *405*, 303-327). 그러나 클로자핀도 기존의 전형적인 도파민 D_2 수용체 작용 약물들에 비해서는 부작용이 적지만, 역시 추체외로계 부작용을 초래하고 있고 30~50%의 환자에서 약효를 보이지 않고 있기 때문에, 이를 근거로 하여 최근에는 선택성이 보다 뛰어난 도파민 D_4 수용체 길항제 또는 세로토닌 5-HT_2 수용체 친화력을 일부 지니고 있는 D_4 수용체 길항제 개발 연구가 활발히 이루어지고 있다 (Lober, S. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2955-9; Bartolome, J.M. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2898-901; Arora, J. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5253-5256; Nakane, M. et al., *Neuropharmacology* **2005**, *49*, 112-121).

[0005] 한편, 도파민 수용체는 정신분열증뿐만 아니라 파킨슨병, 주의력결핍 과잉행동장애 (ADHD), 우울증, 치매(dementia), 편두통 (migraine), 공격성과 자살적인 행동 등과도 밀접하게 연관되어 있는 것으로도 보고되고 있다 (Todd, R.D. & O'Malley, K.L., *TIPS* **2001**, 55-56; Roth, B.L. et al., *Psychopharmacology* **2004**, *174*, 17-24).

[0006] 이에 본 발명자들은 도파민 수용체에 친화력이 우수한 신규 3-(메톡시메틸)피라졸 화합물을 합성하였고, 이들 신규 화합물이 도파민 D_3 및 D_4 수용체에 뛰어난 친화력을 나타냄을 확인함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0007] 따라서, 본 발명은 다양한 치환기가 도입되어 있는 신규 구조의 3-(메톡시메틸)피라졸 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는데 그 목적이 있다.

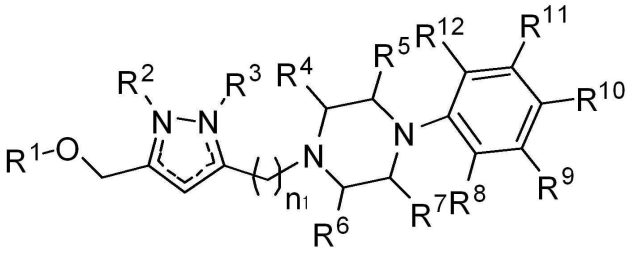
[0008] 또한, 본 발명은 신규 3-(메톡시메틸)피라졸 유도체의 제조방법을 제공하는 것을 다른 목적으로 하고 있다.

[0009] 또한, 본 발명은 신규 3-(메톡시메틸)피라졸 유도체가 유효성분으로 포함되어 있어, 중추신경계 질환의 치료 및 예방에 유용한 약학적 조성물을 제공하는데 또다른 목적이 있다.

과제 해결수단

[0010] 상기 목적을 달성하기 위해 본 발명은 도파민 D_3 및 D_4 수용체에 선택적인 길항 활성을 가지는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

화학식 1

[0011] 

[0012] 상기 화학식 1에서,

[0013] R^1은 C_1-C_{10}의 알킬기를 나타내고;

[0014] R^2와 R^3은 둘 중의 하나는 치환기가 존재하지 않으며, 다른 하나는 C_1-C_{10}의 알킬기, 벤질기, 또는 치환 또는 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내고;

[0015] R^4, R^5, R^6 및 R^7는 서로 같거나 다른 것으로서 수소원자 또는 C_1-C_{10}의 알킬기를 나타내고;

[0016] R^8, R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 서로 같거나 다른 것으로서 수소원자, 할로겐원자, C_1-C_{10}의 알킬기, C_1-C_{10}의 알콕시기, 비스(치환 또는 비치환된 아릴)알킬렌기, 벤질기, 나이트로기, 하이드록시기, 사이아노기, 아미노기, 모노 또는 다이 알킬아미노기, 알킬카보닐아미노기, 아미노설포닐기, 모노 또는 다이 알킬아미노설포닐기, 알킬카보닐기, 또는 알킬옥시카보닐기를 나타내고;

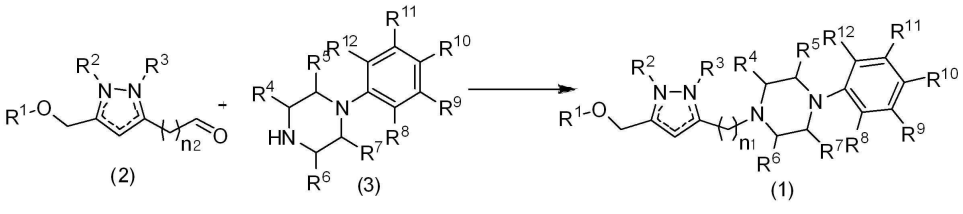
[0017] 점선은 단일결합선 또는 이중결합을 나타내고, R^2와 R^3의 치환 유무에 따라 변하나 피라졸 고리의 방향족성을 유지시켜야 하며;

[0018] 또한 상기 아릴기는 페닐기를 나타내고, 상기 헤테로아릴기는 티오페닐기 또는 피리딜기를 나타내고, 또한 상기 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기는 할로겐, 나이트로, C_1-C_{10}의 알킬, C_1-C_{10}의 알콕시, C_1-C_{10}의 할로알킬, 및 C_1-C_{10}의 할로알콕시 중에서 선택된 치환체가 1 내지 3개 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내며;

[0019] n_1은 3 또는 4이다.

[0020] 또한 본 발명은, 하기 화학식 2로 표시되는 피라졸알데하이드 유도체와 하기 화학식 3으로 표시되는 피페라진 유도체를 환원적 아민화 반응을 수행하여 제조하는 것을 특징으로 하는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

반응식 1

[0021] 

[0022] 상기 반응식 1에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 각각 상기에서 정의한 바와 같으며, n_1

은 3 또는 4이고, n_2는 2 또는 3이다.

[0023] 또한 본 발명은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 중추 신경계 질환 예방 및 치료용 약학조성물을 제공한다.

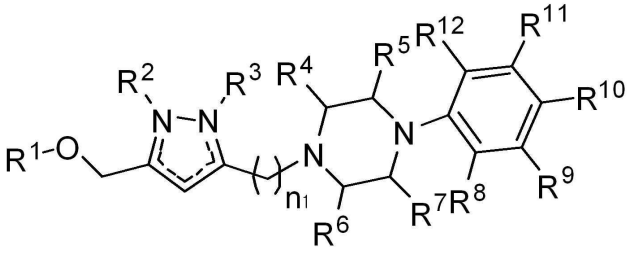
효 과

[0024] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 3-(메톡시메틸) 피라졸 유도체는 도파민 D_3 및 D_4 수용체 친화력이 우수하고, 아포몰핀으로 유도된 마우스의 정신병적 행동 (철망 기어오르기)을 효과적으로 억제하였을 뿐만 아니라 마우스 로타로드 시험에서 비교적 약한 부작용을 나타내었기 때문에 중추신경계 질환 예를 들면, 정신분열증, 주의력결핍 과잉행동장애, 우울증, 스트레스성 질환, 공황장애, 공포증, 강박장애, 외상후 스트레스장애, 인식장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 불안증, 망상분열증, 열광증, 경련장애, 인격장애, 편두통, 약물중독, 알코올중독, 비만, 섭식 장애, 수면장애 등의 치료 및 예방제로 유효하다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0025] 본 발명은 도파민 D_3 및 D_4 수용체에 선택적인 길항 활성을 가지는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 그 특징으로 한다.

[0026] [화학식 1]

[0027] 

[0028] 상기 화학식 1에서,

[0029] R^1은 C_1-C_{10}의 알킬기를 나타내고;

[0030] R^2와 R^3은 둘 중의 하나는 치환기가 존재하지 않으며, 다른 하나는 C_1-C_{10}의 알킬기, 벤질기, 또는 치환 또는 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내고;

[0031] R^4, R^5, R^6 및 R^7는 서로 같거나 다른 것으로서 수소원자 또는 C_1-C_{10}의 알킬기를 나타내고;

[0032] R^8, R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 서로 같거나 다른 것으로서 수소원자, 할로겐원자, C_1-C_{10}의 알킬기, C_1-C_{10}의 알콕시기, 비스(치환 또는 비치환된 아릴)알킬렌기, 벤질기, 나이트로기, 하이드록시기, 사이아노기, 아미노기, 모노 또는 다이 알킬아미노기, 알킬카보닐아미노기, 아미노설포닐기, 모노 또는 다이 알킬아미노설포닐기, 알킬카보닐기, 또는 알킬옥시카보닐기를 나타내고;

[0033] 점선은 단일결합선 또는 이중결합을 나타내고, R^2와 R^3의 치환 유무에 따라 변하나 피라졸 고리의 방향족성을 유지시켜야 하며;

[0034] 또한 상기 아릴기는 페닐기를 나타내고, 상기 헤테로아릴기는 티오페닐기 또는 피리딜기를 나타내고, 또한 상기 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기는 할로겐, 나이트로, C_1-C_{10}의 알킬, C_1-C_{10}의 알콕시, C_1-C_{10}의 할로알킬, 및 C_1-

C_{10}의 할로알콕시 중에서 선택된 치환체가 1 내지 3개 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내며;

[0035] n_1은 3 또는 4이다.

[0036] 본 발명에 따른 화합물의 치환기 정의에 대해 보다 상세히 설명하면 다음과 같다.

[0037] 본 발명에서의 "알킬"이라 함은 탄소수 1 내지 10개, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6개를 갖는 직쇄상, 분쇄상 또는 고리상의 지방족 포화 또는 불포화 탄화수소기를 의미한다. 이를 좀 더 구체적으로 표기하면 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 네오-펜틸, 싸이클로펜틸, 싸이클로부틸메틸, *n*-헥실, 이소헥실, 싸이클로헥실, 벤질, 페닐에틸 등이 포함될 수 있다.

[0038] 본 발명에서의 "알콕시"라 함은 상기 정의된 알킬에 의해 수소원자가 치환된 하이드록시를 의미한다. 이를 좀더 구체적으로 표기하면, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, *i*-프로폭시, *n*-부톡시, *i*-부톡시, *tert*-부톡시, 벤질옥시, 페닐에톡시 등이 포함될 수 있다.

[0039] 본 발명에서의 "아릴"은 방향족 고리를 통틀어 말한다. 아릴은 5개 이상, 바람직하게는 5 내지 20개의 탄소원자, 또는 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 헤테로원자가 1 내지 5개, 바람직하게는 1 내지 3개 추가로 포함하여 이루어진 단일 방향족 고리이거나, 여러 개의 고리가 인접하여 공명 안정화된 상태를 말한다. 이를 좀더 구체적으로 표기하면, 페닐, 나프틸, 피리딜, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 트리아진, 이미다졸, 트리아졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 프탈라진, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸, 옥사디아졸, 피롤, 퓨란, 티오펜 등의 그룹을 예로 들 수 있다. 또한 아릴은 알킬, 할로겐, 알콕시, 페녹시, 나이트로, 하이드록시, 사이아노, 아미노, 모노 또는 다이 알킬아미노, 알킬카보닐아미노, 아미노설포닐, 모노 또는 다이 알킬아미노설포닐, 알킬카보닐, 알킬록시카보닐 등의 치환체를 하나 이상 가질 수 있다.

[0040] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 있어 바람직하기로는 R^1은 C_1-C_{10}의 알킬기를 나타내고; R^2와 R^3은 둘 중의 하나는 치환기가 존재하지 않으며, 다른 하나는 C_1-C_{10}의 알킬기, 벤질기, 치환 또는 비치환된 페닐기, 또는 치환 또는 비치환된 피리딜기를 나타내고; R^4, R^5, R^6 및 R^7는 서로 같거나 다른 것으로서 수소원자 또는 메틸을 나타내고; R^8, R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 서로 같거나 다른 것으로서 수소원자, 할로겐원자, C_1-C_{10}의 알킬기, C_1-C_{10}의 알콕시기, 비스(치환 또는 비치환된 페닐)알킬렌기, 벤질기를 나타내며; 점선은 단일결합선 또는 이중결합을 나타내고, R^2와 R^3의 치환 유무에 따라 변하나 피라졸 고리의 방향족성을 유지시켜야 하며; 또한 상기 치환된 페닐기 또는 피리딜기는 각각 할로겐, 나이트로, C_1-C_{10}의 알킬, C_1-C_{10}의 알콕시, C_1-C_{10}의 할로알킬, 및 C_1-C_{10}의 할로알콕시 중에서 선택된 치환체가 1 내지 3개 치환된 페닐기 또는 피리딜기를 나타내는 화합물이다.

[0041] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 있어 더욱 바람직하기로는 상기 R^1은 페닐, 4-메틸페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 2-티오페닐, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 또는 이소부틸을 나타내고; R^2와 R^3 둘 중의 하나는 치환기가 존재하지 않으며, 다른 하나는 t-부틸, 벤질, 페닐, 3-나이트로페닐, 4-나이트로페닐, 3-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메톡시페닐, 또는 2-피리딜을 나타내고; R^4, R^5, R^6 및 R^7는 서로 같거나 다른 것으로서 수소원자 또는 메틸을 나타내고; R^8, R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 서로 같거나 다른 것으로서 수소원자, 클로로, 플루오로, 메틸, 메톡시, 또는 비스(4-플루오로페닐)메틸렌을 나타내는 화합물이다.

[0042] 특히 바람직한 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 중 n_1이 3인 경우를 예시하면 다음과 같다 :

[0043] 1-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)-4-페닐피페라진(화합물 1);

[0044] 1-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)-4-페닐피페라진(화합물 2);

[0045] 1-(2-플로로페닐)-4-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진(화합물 3);

[0046] 1-(2-플로로페닐)-4-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페라진(화합물 4);

[0047] 1-(2,3-디메틸페닐)-4-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진(화합물 5);

[0048] 1-(2,3-디메틸페닐)-4-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페라진(화합물 6);

[0049] 1-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)-4-(피리딘-2-일)피페라진(화합물 7);

[0050] 1-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)-4-(피리딘-2-일)피페라진(화합물 8);

[0051] 1-(3,4-디메틸페닐)-4-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진(화합물 9);

[0052] 1-(3,4-디메틸페닐)-4-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페라진(화합물 10);

[0053] 1-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)-4-(2-메톡시페닐)피페라진(화합물 11);

[0054] 1-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)-4-(2-메톡시페닐)피페라진(화합물 12);

[0055] 1-(4-플로로페닐)-4-(3-(5-메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진(화합물 13);

[0056] 1-(4-플로로페닐)-4-(3-(3-메톡시메틸)-1-페닐-1H-파라졸-5-일)프로필)피페라진(화합물 14);

[0057] 2-(4-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진-1-일)피리미딘(화합물 15);

[0058] 2-(4-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페라진-1-일)피리미딘(화합물 16);

[0059] 1-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)-4-(3-트리플로로메틸)페닐)피페라진(화합물 17);

[0060] 1-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)-4-(3-트리플로로메틸)페닐)피페라진(화합물 18);

[0061] 1-(비스(4-플로로페닐)메틸)-4-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진(화합물 19);

[0062] 1-(비스(4-플로로페닐)메틸)-4-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페라진(화합물 20);

[0063] 1-(4-클로로페닐)-4-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진(화합물 21);

[0064] 1-(4-클로로페닐)-4-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페라진(화합물 22);

[0065] 4-(4-클로로페닐)-1-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(화합물 23);

[0066] 4-(4-클로로페닐)-1-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(화합물 24);

[0067] 1-(1-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페리딘-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온(화합물 25)

[0068] 또한 n_1이 4인 경우를 예시하면 다음과 같다 :

[0069] 1-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)-4-페닐피페라진(화합물 26);

[0070] 1-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)-4-페닐피페라진(화합물 27);

[0071] 1-(2-플로로페닐)-4-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진(화합물 28);

[0072] 1-(2-플로로페닐)-4-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진(화합물 29);

[0073] 1-(2,3-디메틸페닐)-4-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진(화합물 30);

[0074] 1-(2,3-디메틸페닐)-4-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진(화합물 31);

[0075] 1-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)-4-(피리딘-2-일)피페라진(화합물 32);

[0076] 1-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)-4-(피리딘-2-일)피페라진(화합물 33);

[0077] 1-(3,4-디메틸페닐)-4-(4-(5-메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진(화합물 34);

[0078] 1-(3,4-디메틸페닐)-4-(4-(3-메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진(화합물 35);

[0079] 1-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)-4-(2-메톡시페닐)피페라진(화합물 36);

[0080] 1-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)-4-(2-메톡시페닐)피페라진(화합물 37);

[0081] 1-(4-플로로페닐)-4-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진(화합물 38);

[0082] 1-(4-플로로페닐)-4-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진(화합물 39);

[0083] 2-(4-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진-1-일)피리미딘(화합물 40);

[0084] 2-(4-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진-1-일)피리미딘(화합물 41);

[0085] 1-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)-4-(3-(트리플로로메틸)페닐)피페라진(화합물 42);

[0086] 1-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)-4-(3-(트리플로로메틸)페닐)피페라진(화합물 43);

[0087] 1-(비스(4-플로로페닐)메틸)-4-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진(화합물 44);

[0088] 1-(비스(4-플로로페닐)메틸)-4-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진(화합물 45);

[0089] 1-(4-클로로페닐)-4-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진(화합물 46);

[0090] 1-(4-클로로페닐)-4-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진(화합물 47);

[0091] 4-(4-클로로페닐)-1-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(화합물 48);

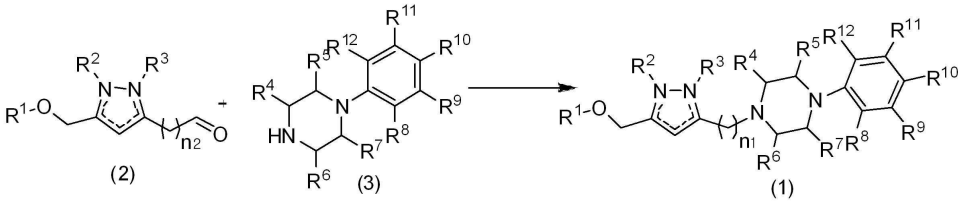
[0092] 4-(4-클로로페닐)-1-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)-1,2,3,6,테트라하이드로피리딘(화합물 49);

[0093] 1-(1-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페리딘-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온(화합물 50);

[0094] 한편, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 포함한다.

[0095] 본 발명에 따른 제조방법은 하기 반응식 1에서 나타낸 바와 같이, 하기 화학식 2로 표시되는 피라졸알데하이드 유도체와 상기 화학식 3으로 표시되는 피페라진 유도체를 환원적 아민화 반응을 수행하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 방법을 포함하여 이루어진다.

[0096] [반응식 1]

[0097] 

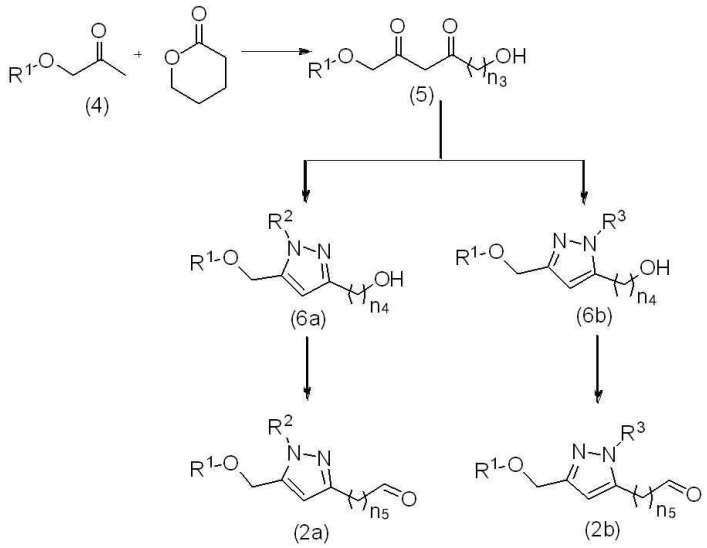
[0098] 상기 반응식 1에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 각각 상기에서 정의한 바와 같으며, n_1은 3 또는 4, n_2는 2 또는 3이다.

[0099] 상기 반응식 1에 따른 환원적 아민화 반응은, 먼저 용매에 녹인 피라졸알데하이드 유도체와 피페라진 유도체를 질소 기류하에서 분자체와 함께 실온에서 교반한 후 염기를 천천히 적하하고, 상온에서 30분에서 1시간 교반시킨 후 환원제를 넣어 환원시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는다. 상기 반응식 1에 따른 환원적 아민화 반응에 사용 가능한 용매는 통상의 유기용매이며, 구체적으로는 메틸렌클로라이드, 클로로포름, 1,2-다이클로로에탄 등이 사용될 수 있으며, 본 발명의 실시예에서는 메틸렌클로라이드를 사용하였다. 분자체는 입경이 0.1 내지 100 Å 범위의 것, 바람직하기로는 0.1 내지 10 Å 범위의 것을 사용하며, 본 발명의 실시예에서는 4 Å 입경을 갖는 분자체를 사용하였다. 염기로는 트리에틸아민, 디아이소프로필에틸아민 등의 알킬아민이나, Na_2CO_3, K_2CO_3 등의 알칼리금속 또는 알칼리토금속의 염이 사용될 수 있으며, 본 발명의 실시예에서는 디아이소프로필에틸아민을 사용하였다. 염기는 반응물에 대하여 1 내지 5 당량 사용하며, 바람직하기로는 1 당량을 사용한다. 환원제로서는 $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$ 등이 있으며, 본 발명의 실시예에서는 $NaBH(OAc)_3$를 사용하였다.

환원제의 사용량은 1 내지 10 당량 정도이며, 바람직하기로는 3 당량 정도이다. 반응시간은 1 내지 24 시간 정도이며 바람직하게는 12 내지 15 시간이 적당하다. 반응온도는 실온이 적당하다. 반응이 완결된 후, 물을 넣어주어 환원제를 소멸시킨 후 관 크로마토그래피 등의 통상의 분리방법을 사용하여 순수한 피페라지닐프로필피라졸 유도체를 얻는다.

[0100] 상기 반응식 1에 따른 제조방법에서 원료물질로 사용되는 상기 화학식 2로 표시되는 피라졸알데하이드 유도체와 상기 화학식 3으로 표시되는 피페라진 유도체는 공지 화합물로서 공지된 방법에 의해 쉽게 합성하여 사용할 수 있다. 상기 화학식 2로 표시되는 피라졸알데하이드 유도체의 경우는 베타키토 키톤과 하이드라진의 반응을 통해 합성할 수 있다. 상기 화학식 2로 표시되는 피라졸알데하이드 유도체의 합성법을 간단히 소개하면 하기 반응식 2와 같다.

반응식 2



[0101]

[0102] 상기 반응식 2에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 상기에서 정의한 바와 같으며, n_3 및 n_4는 3 또는 4, n_5는 2 또는 3이다.

[0103] 상기 반응식 2에 나타난 바와 같이, 상기 화학식 4로 표시되는 케톤 화합물과 감마 뷰티로락톤을 벤젠 용매하에서 NaOMe를 넣고 30 ℃ 내지 50 ℃에서 반응을 시켜, 상기 화학식 5로 표시되는 다이키토 화합물을 제조한다.

상기 화학식 5로 표시되는 다이키토 화합물을 하이드라진과 반응시켜 상기 화학식 6a 또는 화학식 6b로 표시되는 피라졸 알콜 유도체를 제조한다. 이때, R^1이 아릴기이면 화학식 6a만 얻어지고, R^1이 알킬기이면 화학식 6a와 화학식 6b가 모두 얻어진다. 상기에서 얻어진 화학식 6a 또는 화학식 6b로 표시되는 피라졸 알콜 유도체 각각을 PCC (피리디늄 크로메이트 클로라이드)와 같은 산화제를 이용하여 산화반응을 시켜 상기 화학식 2a 또는 화학식 2b로 표시되는 각각의 피라졸 알데하이드 유도체를 얻는다.

[0104] 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 도파민 D_2, D_3 및 D_4 수용체에 대한 선택적 친화력이 우수하고, 아포몰핀(Apomorphine)으로 유도된 마우스의 정신병적 행동 (Cage climbing, 철망 기어오르기)을 효과적으로 억제하였을 뿐만 아니라 마우스 로타로드 (rotarod) 시험에서 비교적 약한 부작용을 나타내므로, 중추신경계 질환 구체적으로는 정신분열증, 주의력결핍 과잉행동장애, 우울증, 스트레스성 질환, 공황장애, 공포증, 강박장애, 외상후 스트레스장애, 인식장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 불안증, 망상분열증, 열광증, 경련장애, 인격장애, 편두통, 약물중독, 알코올 중독, 비만, 섭식 장애, 수면장애 등의 치료 및 예방제로서도 유용하게 사용될 수 있다.

[0105] 따라서, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염이 유효성분으로 함유되어 있어 중추신경계 질환 치료 및 예방제로 유효한 약제조성물을 포함한다.

[0106] 본 발명에서의 약제학적으로 허용 가능한 염은 당해 기술 분야에서 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있는 것으로, 예를 들면 염산, 브롬산, 황산, 황산수소나트륨, 인산, 질산, 탄산 등과 같은 무기산과의 염, 개미산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 석신산, 벤조산, 시트르산, 말레인산, 말론산, 타르타르산, 글루콘산, 락트산, 게스

티스산, 푸마르산, 락토비온산, 살리실릭산, 트리플루오로아세트산, 또는 아세틸살리실릭산(아스피린)과 같은 유기산과의 염, 글리신, 알라닌, 바닐린, 이소루신, 세린, 시스테인, 시스틴, 아스파라진산, 글루타민, 리진, 아르기닌, 타이로신, 프롤린 등과 같은 아미노산과의 염, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산 등과 같은 설폰산과의 염, 나트륨, 칼륨 등의 알칼리금속과의 반응에 의한 금속염, 또는 암모늄 이온과의 염 등을 포함한다.

[0107] 또한, 본 발명의 약제 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염에 통상의 무독성 약제학적으로 허용 가능한 담체, 보강제 및 부형제 등을 첨가하여 약제학적 분야에서 통상적인 제제 예를 들면 정제, 캅셀제, 트로키제, 액제, 현탁제 등의 경구 투여용 제제 또는 비경구 투여용 제제로 제조하여, 여러 종류의 중추신경계 질환의 예방과 치료에 사용될 수 있다.

[0108] 본 발명의 약제 조성물에 사용될 수 있는 부형제로는 감미제, 결합제, 용해제, 용해보조제, 습윤제, 유화제, 등장화제, 흡착제, 붕해제, 산화방지제, 방부제, 활탁제, 충진제, 방향제 등이 포함될 수 있다. 예를 들면 락토스, 덱스트로스, 슈크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로오스, 글라이신, 실리카, 탈크, 스테아린산, 스테린, 마그네슘 스테아린산염, 마그네슘 알루미늄 규산염, 녹말, 젤라틴, 트라가칸트 고무, 알지닌산, 소디움 알진산염, 메틸셀룰로오스, 소디움 카르복실메틸셀룰로오스, 아가, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼슘, 오렌지 엣센스, 딸기 엣센스, 바닐라 향 등을 들 수 있다.

[0109] 또한, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 인체에 대한 투여용량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질병정도에 따라 달라질 수 있으며, 몸무게가 70 kg인 성인환자를 기준으로 할 때 일반적으로 1일 0.01 mg 내지 5000 mg이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

[0110] 다음의 실시예는 상기 반응식 1에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 합성과 관련된 일례이며, 본 발명이 이들 실시예에 의해 한정되는 것은 결코 아니다.

[0111] **[실시예]**

[0112] 실시예 1 : 1-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)-4-페닐피페라진(화합물 1)

[0113] 반응 용기에 4Å 분자체를 0.7 g 을 넣어준 후 3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol)과 1-페닐피페라진 (0.050 mL, 0.327 mmol)을 CH_2Cl_2 5 mL에 녹여서 교반하였다. 다이아이소프로필에틸아민(DIPEA; 0.086 mL, 0.327 mmol)를 천천히 넣어주었다. 상온에서 30분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 넣어주고 12시간 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC로 확인하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물에 물을 0.1 mL 넣어주고 3분간 교반하였다. 관 크로마토그래피(EtOAc:Hexane=4:1, v/v)를 이용하여 82 mg (63%)의 목적화합물을 얻었다.

[0114] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.60-7.47 (m, 5H), 7.33-7.29 (t, 2H, J=8.4 Hz, 7.6Hz) , 7.09-7.07 (d, 2H, J=8Hz), 7.02-6.98 (t, 1H, J=7.4Hz), 6.57 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.85-3.59 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.29-3.32 (m, 6H), 2.91-2.87 (t, 2H), 2.25 (m, 2H)

[0115] 실시예 2 : 1-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)-4-페닐피페라진(화합물 2)

[0116] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 1-페닐피페라진 (0.050 mL, 0.327 mmol), DIPEA (0.086 mL, 0.327 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 75 mg (59%)의 목적화합물을 얻었다.

[0117] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.70-7.59 (m, 5H), 7.28-7.24 (t, 2H), 7.15-7.08 (d, 2H), 7.00 (t, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.85-3.60 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 6H), 2.82 (t, 2H), 2.10-2.12 (m, 2H).

[0118]

[0119] 실시예 3 : 1-(2-플로로페닐)-4-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진(화합물 3)

[0120] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 1-(2-플로로페닐)페닐피페라진 (0.052 mL, 0.327 mmol), DIPEA (0.086 mL, 0.327 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 75 mg (59%)의 목적화합물을 얻었다.

[0121] ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.60-7.47 (m, 5H), 7.16-7.01 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 4.40 (s ,2H), 3.52-3.50 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.38-3.16 (m, 8H), 2.89-2.86 (t, 2H), 2.25-2.20 (m, 2H).

[0122] 실시예 4 : 1-(2-플로로페닐)-4-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페라진(화합물 4)

[0123] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 1-(2-플로로페닐)페닐피페라진 (0.052 mL, 0.327 mmol), DIPEA (0.086 mL, 0.327 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 86 mg (65%)의 목적화합물을 얻었다.

[0124] ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.60-7.49 (m, 5H), 7.13-7.09 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.65-3.6 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.33-3.15 (m, 6H), 2.85-2.84 (t, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H).

[0125] 실시예 5 : 1-(2,3-디메틸페닐)-4-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진(화합물 5)

[0126] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 1-(2,3-디메틸페닐)피페라진 (0.062 mL, 0.327 mmol), DIPEA (0.086 mL, 0.327 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 74 mg (54%)의 목적화합물을 얻었다.

[0127] ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.61-7.50 (m, 5H), 7.09-7.05 (t, 1H, J=7.6Hz, 8Hz), 6.97 (s, 1H, 6.8Hz), 6.84 (d, 1H, J=8Hz), 6.49 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.69-3.66 (d, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.27-3.27 (m, 4H), 3.21-3.18 (d, 2H), 2.97 (d, 2H), 2.91-2.87 (t, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.23-2.20 (m, 2H).

[0128] 실시예 6 : 1-(2,3-디메틸페닐)-4-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페라진(화합물 6)

[0129] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 1-(2,3-디메틸페닐)피페라진 (0.062 mL, 0.327 mmol), DIPEA (0.086 mL, 0.327 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 79 mg (58%)의 목적화합물을 얻었다.

[0130] ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.62-7.51 (m, 5H), 7.11-7.07 (t, 1H, J=7.6Hz), 6.97 (d, 2H, J=7.6Hz), 6.52 (s, 1H), 3.62-3.59 (d, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 6H), 3.11-3.06 (t, 2H), 2.86-2.82 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.18-2.08 (m, 2H).

[0131] 실시예 7 : 1-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)-4-(피리딘-2-일)피페라진(화합물 7)

[0132] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 1-(피리딘-2-일)피페라진 (0.053 mL, 0.327 mmol), DIPEA (0.086 mL, 0.327 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 82 mg (64%)의 목적화합물을 얻었다.

[0133] ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.63-8.61 (dd, 1H, J=5.4Hz, 2Hz), 8.33-8.29 (t, 1H, J=8.8Hz, 6.8Hz), 8.05-7.90 (m, 5H), 7.61-7.59 (t, J=8Hz), 7.42-7.39 (t, 1H, J=6.8Hz, 5.6Hz), 4.60 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78-3.73 (m, 10H), 3.34-3.31 (m, 2H), 2.75-2.69 (m, 2H).

[0134] 실시예 8 : 1-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)-4-(피리딘-2-일)피페라진(화합물 8)

[0135] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 1-(피리딘-2-일)피페라진 (0.053 mL, 0.327 mmol), DIPEA (0.086 mL, 0.327 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 87 mg (68%)의 목적화합물을 얻었다.

[0136] ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.14-8.13 (dd, 1H, J=5.8Hz, 1.2Hz), 7.97-7.93 (t, 1H, J=7.6Hz, 7.2Hz), 7.61-7.48 (m, 5H), 7.27 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.04-7.00 (t, 1H, J=6.8Hz, 6Hz), 6.48 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.80-3.50 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.30-3.18 (m, 6H), 2.83 (t, 2H), 2.18-1.12 (m, 2H).

[0137] 실시예 9 : 1-(3,4-디메틸페닐)-4-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진(화합물 9)

[0138] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 1-(3,4-디메틸페닐)피페라진 (0.062 mL, 0.327 mmol), DIPEA (0.086 mL, 0.327 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 70 mg (51%)의 목적화합물을 얻었다.

[0139] ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.62-7.51 (m, 5H), 7.09 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.94 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.86-6.84 (dd, 1H, J=6Hz, J=2.4Hz), 6.55 (s, 1H), 3.80-3.60 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.25-3.20 (m, 6H), 2.85-2.81 (t, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.15-2.11 (m, 2H).

[0140] 실시예 10 : 1-(3,4-디메틸페닐)-4-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페라진(화합물 10);

[0141] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 1-(3,4-디메틸페닐)피페라진 (0.062 mL, 0.327 mmol), DIPEA (0.086 mL, 0.327 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 74 mg (54%)의 목적화합물을 얻었다.

[0142] ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.62-7.51 (m, 5H), 7.07-7.05 (d, 1H, J=8.00Hz), 6.87 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.79-6.77 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2.4Hz), 6.50 (s, 1H), 3.76-3.73 (d, 2H, J=12.4Hz), 3.65-3.62 (d, 2H, J=12.4Hz), 3.38 (s, 3H), 3.28-3.10 (m, 6H), 2.85-2.81 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.26-2.10 (m, 2H).

[0143] 실시예 11 : 1-(3-5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)-4-(2-메톡시페닐)피페라진(화합물 11)

[0144] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 1-(2-메톡시페닐)피페라진 (62 mg, 0.327 mmol), DIPEA (0.086 mL, 0.327 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 92 mg (67%)의 목적화합물을 얻었다.

[0145] ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.60-7.45 (m, 5H), 7.10-7.07 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.37-3.28 (m, 10H), 2.89-2.86 (t, 2H), 2.24-2.20 (m, 2H).

[0146] 실시예 12 : 1-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)-4-(2-메톡시페닐)피페라진(화합물 12)

[0147] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 1-(2-메톡시페닐)피페라진 (62 mg, 0.327 mmol), DIPEA (0.086 mL, 0.327 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 102 mg (74%)의 목적화합물을 얻었다.

[0148] ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.62-7.49 (m, 5H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.61-3.59 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.25-3.00 (m, 6H), 2.85-

2.82 (t, 2H), 2.13-2.09 (m, 2H).

[0149] 실시예 13 : 1-(4-플로로페닐)-4-(3-(5-메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진(화합물 13)

[0150] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 1-(4-플로로페닐)피페라진 디하이드로클로라이드(83 mg, 0.327 mmol), DIPEA (0.172 mL, 0.982 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 87 mg (66%)의 목적화합물을 얻었다.

[0151] ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.59-7.46 (m, 5H), 7.04-6.99 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.32-3.28 (m, 10H), 2.89-2.86 (t, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H).

[0152]

[0153] 실시예 14 : 1-(4-플로로페닐)-4-(3-(3-메톡시메틸)-1-페닐-1H-파라졸-5-일)프로필)피페라진(화합물 14)

[0154] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 1-(4-플로로페닐)피페라진 디하이드로클로라이드(83 mg, 0.327 mmol), DIPEA (0.172 mL, 0.982 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 91 mg (68%)의 목적화합물을 얻었다.

[0155] ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.61-7.48 (m, 5H), 7.05-7.03 (d, 4H, J=6.4Hz), 6.47 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 8H), 2.85-2.81 (t, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H).

[0156] 실시예 15 : 2-(4-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진-1-일)피리미딘(화합물 15)

[0157] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 2-(피페라진-1-일)피리미딘 디하이드로클로라이드(78 mg, 0.327 mmol), DIPEA (0.172 mL, 0.982 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 74 mg (58%)의 목적화합물을 얻었다.

[0158] ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.46 (d, 2H, J=5.2Hz), 7.57-7.50 (m, 5H), 6.80 (t, 1H, J=4.8Hz), 6.48 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.72 (d, 2H, J=12.4Hz), 3.36 (t, 3H), 3.33-3.28 (m, 6H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.29-2.20 (m, 2H).

[0159] 실시예 16 : 2-(4-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페라진-1-일)피리미딘(화합물 16)

[0160] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 2-(피페라진-1-일)피리미딘 디하이드로클로라이드(78 mg, 0.327 mmol), DIPEA (0.172 mL, 0.982 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 77 mg (60%)의 목적화합물을 얻었다.

[0161] ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.50 (d, 2H, J=5.2Hz), 7.62-7.50 (m, 5H), 6.86 (t, 1H, J=4.8Hz), 6.52 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.67-3.64 (d, 2H, J=12.4Hz), 3.36 (s, 3H), 3.25-3.09 (m, 8H), 2.84-2.81 (t, 2H), 2.20-2.15 (m, 2H).

[0162] 실시예 17 : 1-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)-4-(3-트리플로로메틸)페닐)피페라진(화합물 17)

[0163] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 1-(3-(트리플로로메틸)페닐)피페라진 하이드로클로라이드 (87 mg, 0.327 mmol), DIPEA (0.172 mL, 0.982 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 72 mg (48%)의 목적화합물을 얻었다.

[0164] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.59-7.42 (m, 6H), 7.26-7.21 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.92-3.89 (d, 2H, J=13.6Hz), 3.75-3.72 (d, 2H, J=11.6Hz), 3.36 (s, 3H), 3.28-3.25 (m, 4H), 3.11-3.05 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.29-2.21 (m, 2H).

[0165] 실시예 18 : 1-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)-4-(3-트리플로로메틸)페닐)피페라진(화합물 18)

[0166] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 1-(3-(트리플로로메틸)페닐)피페라진 하이드로클로라이드 (87 mg, 0.327 mmol), DIPEA (0.172 mL, 0.982 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 76 mg (51%)의 목적화합물을 얻었다.

[0167] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.61-7.46 (m, 6H), 7.28 (d, 2H, J=6Hz), 7.21 (d, 1H, J=7.6Hz), 6.49 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.94-3.91 (d, 2H, J=12.4Hz), 3.67-3.65 (d, 2H, J=11.2Hz), 3.37 (s, 3H), 3.28-3.14 (m, 6H), 2.84 (t, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H).

[0168] 실시예 19 : 1-(비스(4-플로로페닐)메틸)-4-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진(화합물 19)

[0169] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 1-(비스(4-플로로페닐)메틸)피페라진 (94 mg, 0.327 mmol), DIPEA (0.086 mL, 0.327 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 98 mg (58%)의 목적화합물을 얻었다.

[0170] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.66-7.51 (m, 8H), 7.16-7.12 (m, 5H), 6.47 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.62-3.43 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.25-3.12 (m, 6H), 2.64 (t, 2H), 2.20-2.17 (m, 2H).

[0171] 실시예 20 : 1-(비스(4-플로로페닐)메틸)-4-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페라진(화합물 20)

[0172] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 1-(비스(4-플로로페닐)메틸)피페라진 (94 mg, 0.327 mmol), DIPEA (0.086 mL, 0.327 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 102 mg (60%)의 목적화합물을 얻었다.

[0173] ^{1}H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.61-7.47 (m, 8H), 7.14-7.10 (m, 5H), 6.47 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.61-3.49 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 8H), 2.81-2.78 (t, 2H), 2.18-2.00 (m, 2H).

[0174] 실시예 21 : 1-(4-클로로페닐)-4-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)피페라진(화합물 21)

[0175] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 1-(4-클로로페닐)피페라진 디하이드로클로라이드(88 mg, 0.327 mmol), DIPEA (0.086 mL, 0.327 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 91 mg (66%)의 목적화합물을 얻었다.

[0176] ^{1}H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.59-7.45 (m, 5H), 7.28-7.26 (dd, 2H, J=8Hz, J=2.4Hz), 6.98-6.96 (dd, 2H, J=8Hz, J=2.4Hz), 6.47 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 10H), 2.88 (t, 2H), 2.23-2.19 (m, 2H).

[0177] 실시예 22 : 1-(4-클로로페닐)-4-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페라진(화합물 22)

[0178] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 1-(4-클로로페닐)피페라진 디하이드로클로라이드(88 mg, 0.327 mmol), DIPEA (0.172 mL, 0.982 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 97 mg (70%)의 목적화합물을 얻었다.

[0179] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.62-7.53 (m, 5H), 7.28-7.25 (dd, 2H, J=8Hz, J=2.4Hz), 7.01-6.99 (dd, 2H, J=8Hz, J=2.4Hz), 6.58(s,1H), 4.54(s,2H), 3.82-3.79 (d, 2H, J=12.8Hz), 3.65-3.62 (d, 2H, J=12.4Hz), 3.38 (s, 3H), 3.26-3.10 (m, 6H), 2.82 (t, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H).

[0180] 실시예 23 : 4-(4-클로로페닐)-1-(3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(화합물 23)

[0181] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 4-(4-클로로페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 모노하이드로클로라이드(75 mg, 0.327 mmol), DIPEA (0.172 mL, 0.982 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 83 mg (60%)의 목적화합물을 얻었다.

[0182] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.55-7.38 (m, 9H), 6.47 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.25-3.18 (m, 6H), 2.90-2.81 (m, 4H), 2.25-2.22 (m, 2H).

[0183] 실시예 24 : 4-(4-클로로페닐)-1-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(화합물 24)

[0184] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 4-(4-클로로페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 모노하이드로클로라이드(75 mg, 0.327 mmol), DIPEA (0.172 mL, 0.982 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 88 mg (64%)의 목적화합물을 얻었다.

[0185] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.61-7.39 (m, 9H), 6.47 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 6H), 2.84 (m, 4H), 2.14-2.12 (m, 2H).

[0186] 실시예 25 : 1-(1-(3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로필)피페리딘-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온(화합물 25)

[0187] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판알 (80 mg, 0.327 mmol), 1-(피페리딘-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온(71 mg, 0.327 mmol), DIPEA (0.086 mL, 0.327 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 107 mg (74%)의 목적화합물을 얻었다.

[0188] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.49-7.30 (m, 4H), 7.22-7.07 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 3.91-3.60 (m, 8H), 3.52-3.39 (m, 2H), 3.11-2.97 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

[0189] 실시예 26 : 1-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)-4-페닐피페라진(화합물 26)

[0190] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-페닐피페라진 (0.047 mL, 0.310 mmol), DIPEA (0.081 mL, 0.310 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 77 mg (62%)의 목적화합물을 얻었다.

[0191] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.62-7.49 (m, 5H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.96-6.93 (t, 1H, J=7.6Hz), 6.56 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.82-3.48 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.29-3.18 (m, 4H), 2.81 (t, 2H), 1.90-1.60 (m, 6H).

[0192] 실시예 27 : 1-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)-4-페닐피페라진(화합물 27)

[0193] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-페닐피페라진 (0.047 mL, 0.310 mmol), DIPEA (0.081 mL, 0.310 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 82 mg (66%)의 목적화합물을 얻었다.

[0194] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.60-7.50 (m, 5H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.01 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.94-6.91 (t, 1H, J=8Hz, 6.8Hz), 6.54 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.85-3.78 (d, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.25-3.08 (m, 4H), 2.76-2.72 (t, 2H), 1.82-1.48 (m, 6H).

[0195] 실시예 28 : 1-(2-플로로페닐)-4-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진(화합물 28)

[0196] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-(2-플로로페닐)피페라진 (0.049 mL, 0.310 mmol), DIPEA (0.081 mL, 0.310 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 97 mg (75%)의 목적화합물을 얻었다.

[0197] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.58-7.51 (m, 5H), 7.10-7.01 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.65-3.62 (d, 2H), 3.56-3.53 (d, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.24-3.11 (t, 2H), 1.89-1.81 (m, 6H).

[0198] 실시예 29 : 1-(2-플로로페닐)-4-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진(화합물 29)

[0199] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-(2-플로로페닐)피페라진 (0.049 mL, 0.310 mmol), DIPEA (0.081 mL, 0.310 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 101 mg (78%)의 목적화합물을 얻었다.

[0200] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.55-7.43 (m, 5H), 7.10-7.01 (m, 4H), 6.39 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.62-3.51 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.23-3.08 (m, 4H), 2.76-2.72 (t, 2H), 1.80-1.60 (m, 6H).

[0201] 실시예 30 : 1-(2,3-디메틸페닐)-4-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진(화합물 30)

[0202] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-(2-플로로페닐)피페라진 (0.049 mL, 0.310 mmol), DIPEA (0.081 mL, 0.310 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 92 mg (69%)의 목적화합물을 얻었다.

[0203] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.59-7.44 (m, 5H), 7.11-7.07 (t, 1H, J=8.0Hz, 7.6Hz), 6.99-6.95 (t, 2H, J=6.8Hz, 7.4Hz), 6.45 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.68-3.63 (t, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.31-3.21 (m, 4H), 3.07-3.03 (t, 2H), 2.82-2.78 (t, 2H), 1.89-1.78 (m, 6H).

[0204] 실시예 31 : 1-(2,3-디메틸페닐)-4-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진(화합물 31)

[0205] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-(2,3-디메틸페닐)피페라진 (0.059 mL, 0.310 mmol), DIPEA (0.081 mL, 0.310 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 97 mg (73%)의 목적화합물을 얻었다.

[0206] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.56-7.45 (m, 5H), 7.05-7.01 (t, 1H, J=8Hz, 7.4Hz), 6.92-6.90 (d, 2H, J=7.6Hz), 6.43 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.22-3.04 (m, 6H), 2.76-2.73 (t, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 6H).

[0207] 실시예 32 : 1-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)-4-(피리딘-2-일)피페라진(화합물 32)

[0208] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-(피리딘-2-일)피페라진 (0.048 mL, 0.310 mmol), DIPEA (0.081 mL, 0.310 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 73 mg (58%)의 목적화합물을 얻었다.

[0209] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.21-8.10 (m, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 5H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.78-3.75 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 4H), 2.86 (t, 2H), 2.10-1.80 (m, 6H).

[0210] 실시예 33 : 1-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)-4-(피리딘-2-일)피페라진(화합물 33)

[0211] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-(피리딘-2-일)피페라진 (0.048 mL, 0.310 mmol), DIPEA (0.081 mL, 0.310 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 75 mg (60%)의 목적화합물을 얻었다.

[0212] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.13-8.11 (m, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.55-7.43 (m, 6H), 7.14-7.12 (t, 1H, J=6.8Hz), 6.40 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.80-3.65 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.24-3.16 (m, 4H), 2.75-2.72 (t, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 4H).

[0213] 실시예 34 : 1-(3,4-디메틸페닐)-4-(4-(5-메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진(화합물 34)

[0214] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-(3,4-디메틸페닐)피페라진 (59 mg, 0.310 mmol), DIPEA (0.081 mL, 0.310 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 81 mg (61%)의 목적화합물을 얻었다.

[0215] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.57-7.52 (m, 5H), 7.13-7.11 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.06-7.05 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.98-6.96 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.58 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.45-3.40 (m, 8H), 3.31 (s, 3H), 2.84-2.80 (t, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 6H).

[0216] 실시예 35 : 1-(3,4-디메틸페닐)-4-(4-(3-메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진(화합물 35)

[0217] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-(3,4-디메틸페닐)피페라진 (59 mg, 0.310 mmol), DIPEA (0.081 mL, 0.310 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 84 mg (63%)의 목적화합물을 얻었다.

[0218] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.63-7.54 (m, 5H), 7.12-7.10 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.03 (s, 1H), 6.95-6.93 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.60 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.80-3.65 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.22-3.18 (m, 4H), 2.77-2.73 (t, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.83-1.64 (m, 6H).

[0219] 실시예 36 : 1-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)-4-(2-메톡시페닐)피페라진(화합물 36)

[0220] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-(2-메톡시페닐)피페라진 (60 mg, 0.310 mmol), DIPEA (0.081 mL, 0.310 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 78 mg (58%)의 목적화합물을 얻었다.

[0221] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.59-7.48 (m, 5H), 7.17-7.11 (m, 2H), 7.06-7.04 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.99-6.96

(t, 1H, J=8.4Hz, 8.6Hz), 6.57 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (s, 4H), 3.64 (s, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 2.48-2.45 (t, 2H), 1.88-1.85 (m, 4H).

[0222] 실시예 37 : 1-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)-4-(2-메톡시페닐)피페라진(화합물 37)

[0223] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-(2-메톡시페닐)피페라진 (60 mg, 0.310 mmol), DIPEA (0.081 mL, 0.310 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 85 mg (63%)의 목적화합물을 얻었다.

[0224] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.63-7.54 (m, 5H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.10-7.08 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.00-6.96 (t, 1H, J=8.0Hz, 8.4Hz), 6.65 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.66-3.63 (m, 8H), 3.38 (s, 3H), 2.76-2.74 (t, 2H), 1.98 (t, 2H), 1.82-1.65 (m, 4H).

[0225] 실시예 38 : 1-(4-플로로페닐)-4-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진(화합물 38)

[0226] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-(4-플로로페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 (78 mg, 0.310 mmol), DIPEA (0.162 mL, 0.929 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 82 mg (63%)의 목적화합물을 얻었다.

[0227] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.55-7.50 (m, 5H), 7.02-6.97 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.72-3.62 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 4H), 3.18-3.00 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 1.86-1.79 (m, 4H).

[0228] 실시예 39 : 1-(4-플로로페닐)-4-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진(화합물 39)

[0229] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-(4-플로로페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 (78 mg, 0.310 mmol), DIPEA (0.162 mL, 0.929 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 87 mg (67%)의 목적화합물을 얻었다.

[0230] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.59-7.48 (m, 5H), 7.01-6.96 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.68-3.65 (d, 2H, J=13.2Hz), 3.59-3.56 (d, 2H, J=12.4Hz), 3.32 (s, 3H), 3.22-3.00 (m, 6H), 2.76-2.72 (t, 2H), 1.78-1.65 (m, 4H).

[0231] 실시예 40 : 2-(4-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진-1-일)피리미딘(화합물 40)

[0232] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 2-(피페라진-1-일)피리미딘 디하이드로클로라이드 (73 mg, 0.310 mmol), DIPEA (0.162 mL, 0.929 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 72 mg (58%)의 목적화합물을 얻었다.

[0233] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.66-8.62 (m, 3H), 7.62-7.58 (m, 5H), 7.12 (t, 1H, J=4.8Hz, 5.2Hz), 6.71 (s, 1H), 3.80-3.73 (m, 8H), 3.28 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 1.81-1.62 (m, 4H).

[0234] 실시예 41 : 2-(4-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진-1-일)피리미딘(화합물 41)

[0235] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 2-(피페라진-1-일)피리미딘 디하이드로클로라이드 (73 mg, 0.310 mmol), DIPEA (0.162 mL, 0.929 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 77 mg (62%)의 목적화합물을 얻었다.

[0236] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.44-8.42 (m, 2H), 7.56-7.44 (m, 5H), 6.79-6.76 (t, 1H, J=4.8Hz, 5.2Hz), 6.40

(s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.60-3.55 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.14-3.02 (m, 4H), 2.75-2.71 (t, 2H), 1.79-1.59 (m, 6H).

[0237] 실시예 42 : 1-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)-4-(3-(트리플로로메틸)페닐)피페라진(화합물 42)

[0238] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-(3-(트리플로로메틸)페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 (82 mg, 0.310 mmol), DIPEA (0.162 mL, 0.929 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 82 mg (56%)의 목적화합물을 얻었다.

[0239] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.60-7.56 (m, 5H), 7.45 (m, 1H), 7.26 (d, 2H, J=6Hz), 7.18 (d, 1H, J=7.2Hz), 6.65 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.92-3.89 (d, 2H, J=10.8Hz), 3.70-3.68 (d, 2H, J=9.6Hz), 3.33 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 4H), 1.93-1.86 (m, 6H).

[0240] 실시예 43 : 1-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)-4-(3-(트리플로로메틸)페닐)피페라진(화합물 43)

[0241] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-(3-(트리플로로메틸)페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 (82 mg, 0.310 mmol), DIPEA (0.162 mL, 0.929 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 90 mg (63%)의 목적화합물을 얻었다.

[0242] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.56-7.42 (m, 6H), 7.23-7.22 (d, 2H, J=5.2Hz), 7.16-7.14 (d, 1H, J=8Hz), 6.43 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.87-3.85 (d, 2H, J=10Hz), 3.61-3.59 (d, 2H, J=8.8Hz), 3.36 (s, 3H), 3.21-3.14 (m, 4H), 2.76-2.72 (t, 2H), 177-1.65 (m, 6H).

[0243] 실시예 44 : 1-(비스(4-플로로페닐)메틸)-4-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진(화합물 44)

[0244] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-(비스(4-플로로페닐)메틸)피페라진 (89 mg, 0.310 mmol), DIPEA (0.081 mL, 0.310 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 90 mg (63%)의 목적화합물을 얻었다.

[0245] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.65-7.60 (m, 4H), 7.53-7.43 (m, 5H), 7.12-7.08 (t, 4H, J=8.4Hz, J=8.4Hz, J=8.8Hz), 6.44 (s, 1H),4.34(s,2H),3.55-3.51(m,4H),3.33(s,3H),3.26-3.19(m,4H),2.75-2.72(t,2H),1.80-1.76(m,6H).

[0246] 실시예 45 : 1-(비스(4-플로로페닐)메틸)-4-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진(화합물 45)

[0247] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-(비스(4-플로로페닐)메틸)피페라진 (89 mg, 0.310 mmol), DIPEA (0.081 mL, 0.310 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 97 mg (59%)의 목적화합물을 얻었다.

[0248] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.69-7.62 (m, 4H), 7.58-7.46 (m, 5H), 7.14-7.10 (m, 4H, J=8.8Hz, J=8.4Hz), 6.47 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.49-3.41 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.24-3.12 (m, 4H), 2.73-2.70 (t, 2H), 1.71-1.62 (m, 6H).

[0249] 실시예 46 : 1-(4-클로로페닐)-4-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)피페라진(화합물 46)

[0250] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-(4-클로로페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 (83 mg, 0.310 mmol), DIPEA (0.162 mL, 0.929 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 88 mg (65%)의 목적화합물을 얻었다.

[0251] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.57-7.53 (m, 5H), 7.24-7.22 (dd, 2H, J=8.8Hz, J=2.2Hz), 6.99-6.96 (dd, 2H, J=8.8Hz, J=4.0Hz), 6.59 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.78 (d, 2H, J=12.4Hz), 3.62 (d, 2H, J=12.4Hz), 3.30 (s, 3H), 3.23-3.02 (m, 6H), 2.82 (t, 2H), 1.86-1.78 (m, 4H).

[0252] 실시예 47 : 1-(4-클로로페닐)-4-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페라진(화합물 47)

[0253] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-(4-클로로페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 (83 mg, 0.310 mmol), DIPEA (0.162 mL, 0.929 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 98 mg (73%)의 목적화합물을 얻었다.

[0254] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.61-7.48 (m, 5H), 7.29-7.26 (dd, 2H, J=8.8Hz, J=2.2Hz), 7.03-7.00 (dd, 2H, J=8.6Hz, J=4.0Hz), 6.45 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.82-3.79 (d, 2H, J=12.4Hz), 3.64-3.61 (d, 2H, J=11.6Hz), 3.38 (s, 3H), 3.23-3.10 (m, 6H), 2.81-2.77 (t, 2H), 1.85-1.68 (m, 4H).

[0255] 실시예 48 : 4-(4-클로로페닐)-1-(4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부틸)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(화합물 48)

[0256] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 4-(4-클로로페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 모노하이드로클로라이드 (71 mg, 0.310 mmol), DIPEA (0.162 mL, 0.929 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 98 mg (73%)의 목적화합물을 얻었다.

[0257] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.62-7.58 (m, 5H), 7.50-7.41 (dd, 2H, J=8.8Hz, J=2.2Hz), 7.40-7.29 (dd, 2H, J=8.8Hz, J=4.0Hz), 6.99 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.15-4.12 (d, 2H, J=12.4Hz), 3.81-3.78 (d, 2H, J=11.8Hz), 3.32 (s, 3H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.91-2.71 (m, 4H), 1.98-1.80 (m, 4H).

[0258] 실시예 49 : 4-(4-클로로페닐)-1-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)-1,2,3,6,테트라하이드로피리딘(화합물 49)

[0259] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 4-(4-클로로페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 모노하이드로클로라이드 (71 mg, 0.310 mmol), DIPEA (0.162 mL, 0.929 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 102 mg (76%)의 목적화합물을 얻었다.

[0260] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.60-7.55 (m, 5H), 7.47-7.42 (dd, 2H, J=8.6Hz, J=2.4Hz), 7.36-7.31 (dd, 2H, J=8.8Hz, J=4.2Hz), 6.62(s,1H), 6.11(s,1H), 4.56 (s,2H), 4.03-3.99 (d, 2H, J=12.4Hz), 3.76-3.72 (d, 2H, J=12.6Hz), 3.36 (s, 3H), 3.22-3.18 (m, 2H), 2.86-2.65 (m, 4H), 1.86-1.63 (m, 4H).

[0261] 실시예 50 : 1-(1-(4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부틸)피페리딘-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온(화합물 50);

[0262] 상기 실시예 1과 같은 방법으로 4-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부탄알 (80 mg, 0.310 mmol), 1-(피페리딘-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온 (67 mg, 0.310 mmol), DIPEA (0.081 mL, 0.310 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1.142 mmol)를 사용하여 103 mg (73%)의 목적화합물을 얻었다.

[0263] ^{1}H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.57-7.47 (m, 5H), 7.35-7.34 (d, 1H, J=6.4Hz), 7.05 (bs, 3H), 6.46 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.68-3.65 (d, 2H, J=12.4Hz), 3.39 (s, 3H), 3.23-3.08 (m, 4H), 2.84-2.73 (m, 4H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 4H).

[0264] **[참고예]**

[0265] 다음의 참고예는 상기 반응식 2에 따른 상기 화학식 2로 표시되는 화합물의 합성법에 대한 일례이며, 본 발명이 이들 참고예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0266] 참고예 1 : 7-하이드록시-1-메톡시헵탄-2,4-다이온 (화학식 5, n_3은 3)

[0267] 질소 대기 하에서 벤젠 60 mL에 NaOMe (6.13 g, 113.47 mmol)을 넣고 교반하였다. 1-메톡시프로판-2-온 (5.26 mL, 56.74 mmol)을 벤젠 30 mL에 섞어서 넣고 40 ℃에서 30분 동안 교반하였다. 감마뷰티로락톤 (8.72 mL, 113.50 mmol)을 벤젠 30 mL에 섞어서 천천히 넣어주었다. 40 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC로 확인하였다. 반응 종료 후, 실온으로 식힌 후 반응 혼합물을 감압 하에 용매를 제거하였다. 혼합물을 EtOAc로 묽힌 후, 물을 붓고 수층을 EtOAc로 추출하여, 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시켜 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜서 농축액을 관 크로마토그래피(EtOAc:Hexane=1:1, v/v)를 이용하여 5.9 g (54%)의 목적화합물을 얻었다.

[0268] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.80 (s, 1H), 4.05-4.02 (d, 2H, J=4.6Hz), 3.98 (s, 3H), 2.50-2.42 (t, 2H, J=7.6Hz), 1.89-1.84 (m, 4H).

[0269] 참고예 2 : 8-하이드록시-1-메톡시옥탄-2,4,-다이온 (화학식 5, n_3은 4)

[0270] 질소 대기 하에서 벤젠 60 mL에 NaOMe (6.13 g, 113.47 mmol)을 넣고 교반하였다. 1-메톡시프로판-2-온 (5.26 mL, 56.74 mmol)을 벤젠 30 mL에 섞어서 넣고 40 ℃에서 30분 동안 교반하였다. 감마발레로락톤 (10.28 mL, 113.49 mmol)을 벤젠 30 mL에 섞어서 천천히 넣어주었다. 40 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC로 확인하였다. 반응 종료 후, 실온으로 식힌 후 반응 혼합물을 감압 하에 용매를 제거하였다. 혼합물을 EtOAc로 묽힌 후, 물을 붓고 수층을 EtOAc로 추출하여, 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시켜 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜서 농축액을 관 크로마토그래피(EtOAc:Hexane=1:1, v/v)를 이용하여 5.9 g (54%)의 목적화합물을 얻었다.

[0271] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.80 (s, 1H), 4.06-4.03 (d, 2H, J=4.6Hz), 3.98 (s, 3H), 2.37-2.32 (m, 4H), 1.70-1.63 (m, 4H).

[0272] 참고예 3 : 3-(5-메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로판-1-올 (화학식 6a, n4는 3) 및 3-(3-메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판-1-올 (화학식 6b, n_4는 3)

[0273] 7-하이드록시-1-메톡시헵탄-2,4-다이온 (3.5 g, 20.09 mmol)을 메탄올 10 mL에 녹여주었다. Ph-$NHNH_2$ (2.99 g, 30.13 mmol)을 메탄올 30 mL에 넣고 교반하여 녹인 후, 7-하이드록시-1-메톡시헵탄-2,4-다이온 용액이 있는 용기에 넣어주었다. 40 ℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC로 확인하였다. 반응 종료 후, 실온으로 식힌 후 반응 혼합물을 감압 하에 용매를 제거하였다. 혼합물을 EtOAc로 묽힌 후, 물을 붓고 수층을 EtOAc로 추출하여, 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시켜 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜서 농축액을 관 크로마토그래피(Ether:Hexane=1:1, v/v)를 이용하여 1.686 g (37%)의 목적화합물 (화학식 6a) 및 1.540 g (34%)의 목적화합물(화학식 6b)을 얻었다.

[0274] 3-(5-메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로판-1-올 : ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60-7.37 (m, 5H), 6.38

(s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.74-3.68 (t, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H).

[0275] 3-(3-메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판-1-올 : ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.58-7.35 (m, 5H), 6.30 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.66-3.55 (t, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.82-2.70 (t, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H).

[0276] 참고예 4 : 4-(5-메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부탄-1-올 (화학식 6a, n4는 4) 및 4-(3-메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부탄-1-올 (화학식 6b, n_4는 4)

[0277] 8-하이드록시-1-메톡시옥탄-2,4-다이온 (3.5 g, 18.59 mmol)을 메탄올 10 mL에 녹여주었다. $Ph-NHNH_2$ (2.76 g, 27.89 mmol)을 메탄올 30 mL에 넣고 교반하여 녹인 후, 8-하이드록시-1-메톡시옥탄-2,4-다이온 용액이 있는 용기에 넣어주었다. 40 ℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC로 확인하였다. 반응 종료 후, 실온으로 식힌 후 반응 혼합물을 감압 하에 용매를 제거하였다. 혼합물을 EtOAc로 묽힌 후, 물을 붓고 수층을 EtOAc로 추출하여, 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시켜 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜서 농축액을 관 크로마토그래피(Ether:Hexane=1:1, v/v)를 이용하여 1.686 g (37%)의 목적화합물 (화학식 6a) 및 1.540 g (34%)의 목적화합물 (화학식 6b)을 얻었다.

[0278] 4-(5-메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부탄-1-올 : ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (d, 2H, *J*=7.9Hz), 7.42 (t, 2H, *J*=6.5Hz, *J*=2.4Hz), 7.28 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.70 (t, 2H) 1.82-1.75 (m, 2H) 1.73-1.68 (m, 2H).

[0279] 4-(3-메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)부탄-1-올 : ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.52-7.38 (m, 5H), 6.32 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.62 (t, 2H), 1.71-1.68 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H).

[0280] 참고예 5 : 3-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3일)프로판알 (화학식 2, n_2는 2)

[0281] 질소 대기 하에서 3-(5-메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)프로판-1-올 (200 mg, 0.812 mmol), PCC (262 mg, 1.218 mmol), SiO_2 (262 mg) 에 CH_2Cl_2 5 mL을 넣어서 상온에서 5시간 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC로 확인하였다. 반응 종료 후, 실온으로 식힌 후 반응 혼합물을 감압 하에 용매를 제거한다. 혼합물을 EtOAc로 묽힌 후, 물을 붓고 수층을 EtOAc로 추출하여, 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시켜 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜서 농축액을 관 크로마토그래피 (Ether:Hexane=2:3, v/v)를 이용하여 149 mg (75%)의 목적화합물을 얻었다.

[0282] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.95 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 2H) 7.43-7.35 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H).

[0283] 참고예 6: 4-(5-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3일)부탄알 (화학식 2, n_2는 3)

[0284] 질소 대기 하에서 4-(5-메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)부탄-1-올 (200 mg, 0.768 mmol), PCC (248 mg, 1.152 mmol), SiO_2 (248 mg) 에 CH_2Cl_2 5 mL을 넣어서 상온에서 5시간 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC로 확인하였다. 반응 종료 후, 실온으로 식힌 후 반응 혼합물을 감압 하에 용매를 제거한다. 혼합물을 EtOAc로 묽힌 후, 물을 붓고 수층을 EtOAc로 추출하여, 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시켜 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜서 농축액을 관 크로마토그래피 (Ether:Hexane=2:3, v/v)를 이용하여 149 mg (75%)의 목적화합물을 얻었다.

[0285] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (s, 1H), 7.59 (d, 2H, J=7.4Hz), 7.46 (t, 2H, J=7.2Hz, J=2.4Hz), 7.36 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.12 (m, 2H).

[0286]

[0287] **[실험예]**

[0288] 실험예 1 : 도파민 D_2 아형 패밀리 수용체들에 대한 친화력 및 선택성 측정

[0289] 본 발명에 따른 화합물에 대하여 다음과 같은 방법으로 도파민 D_2, D_3 및 D_4 수용체에 대한 수용체 친화력을 측정하였다.

[0290] 1-1 : 도파민 D_2 및 D_3 에 대한 친화력 측정

[0291] 도파민 D_2 및 D_3 수용체 친화력은 CHO 세포에서 발현된 인간 유전자 재조합 도파민 수용체 (PerkinElmer Life and Analytical Scinences, USA)를 이용하여 측정하였다. 수용체 막 (각각 3 및 1 ug/well), 방사성 동위원소 [3H] 스피페론 (각각 0.2 및 1 nM) 및 시험약물을 일정량의 완충용액에 넣고 후 27 ℃에서 60분간 배양한 후 이노테크 하비스터를 이용하여 0.5% PEI에 미리 적신 Wallac GF/C 유리섬유필터(Wallac, Finland)를 통하여 신속히 여과하여 반응을 종결시키고 차가운 50 mM Tris-HCl 완충용액으로 세척하였다. 필터를 멜티렉스(MeltiLe)로 덮고, 샘플백에 봉인하여 오븐에서 건조시킨 후, 마이크로베타 플러스(MicroBeta Plus, Wallac)로 카운트하였다.

[0292] 화합물의 수용체 친화력 (IC50)은 7 내지 8 단계 농도로 각 2개의 시험관에서 3회 반복실험에 의한 등온선을 비직선형 회귀 분석법에 의하여 계산하였다 (GraphPad Prism Program, San Diego, USA).

[0293] 도파민 D_2 수용체 친화력 측정에는 10 mM $MgCl_2$ 및 1 mM EDTA가 포함된 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) 완충용액을 사용하였고, D_3 수용체 시험에는 5 mM $MgCl_2$, 5 mM EDTA, 5 mM KCl, 1.5 mM $CaCl_2$ 및 120 mM NaCl가 포함된 50 mM Tris-HCl (pH 7.4)을 사용하였다. 비특이적 결합측정에는 할로페리돌(haloperidol) 10 μM을 사용하였다.

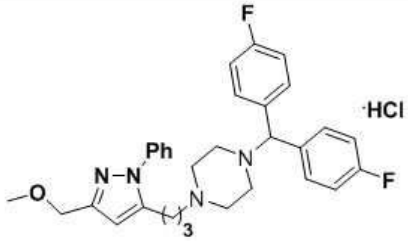
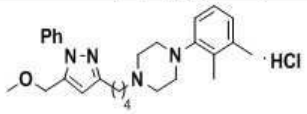
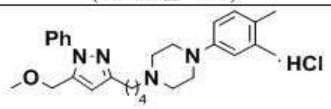
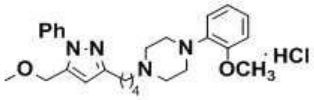
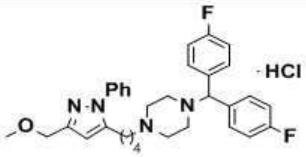
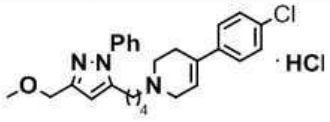
[0294] 1-2 : 도파민 D_4 에 대한 친화력 측정

[0295] 도파민 D_4 수용체 친화력은 CHO-K1 세포에서 발현된 인간 유전자 재조합 도파민 $D_{4.2}$ 수용체 (PerkinElmer Life and Analytical Scinences, USA)를 이용하여 측정하였고, 방사능 리간드로서는 [^{3}H]Y*m*-09151-2 (PerkinElmer)를 사용하였다. 수용체 결합 분석을 위해서 사용된 완충용액은 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 5 mM $MgCl_2$ 및 1 mM EDTA가 함유된 50 mM Tris-HCl (pH 7.4)을 사용하였다.

[0296] [^{3}H] Y*m*-09151-2 결합 분석은 96-웰 플레이트에서 수행하였다. 약물 스크리닝을 위하여, 본 발명의 화합물, D_4 수용체 막(43 μg/well), [^{3}H] Y*m*-09151-2 (0.1 nM), 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) 등을 가하여 최종부피 0.25 mℓ의 반응 혼합물을 만들고 이를 25 ℃에서 120 분간 배양하였다. 배양 후, 이노테크 하비스터(Inotech harvester, Inotech)를 이용하여 0.5% PEI에 미리 적신 Wallac GF/C 유리섬유필터(Wallac, Finland)를 통하여 신속히 여과하여 반응을 종결시키고 차가운 50 mM Tris-HCl 완충용액으로 세척하였다. 필터를 멜티렉스(MeltiLe)로 덮고, 샘플백에 봉인하여 오븐에서 건조시킨 후, 마이크로베타 플러스(MicroBeta Plus, Wallac)로 카운트하였다. 비특이적 결합측정에는 할로페리돌(haloperidol) 10 μM을 사용하였다.

[0297] 상기 측정된 본 발명의 화합물의 도파민에 대한 친화성 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

화합물	수용체 친화력 (IC_{50},nM)			ClogP
	D_2	D_3	D_4	
 (화합물 20)	2496	**43**	3594	6.302
 (화합물 30)	837	**85**	407	5.222
 (화합물 34)	6862	420	**35**	5.222
 (화합물 36)	1143	**83**	527	4.297
 (화합물 45)	902	**92**	681	6.831
 (화합물 49)	>10000	1105	**45**	6.145

[0298]

[0299] 상기 표 1에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물 중에서도 화합물 20, 30, 34, 36, 45 및 49 은 도파민 D_3 수용체에 높은 친화력을 나타내었으며, 화합물 34 및 49 는 D_4 수용체에서 친화력 (IC_{50})이 50 nM 이하로 매우 우수하였다.

[0300] 또한 일반적으로 합성화합물들이 의약적 특성을 가지기 위해서는 화합물들의 물리화학적 특성을 나타내는 ClogP(옥탄올/물 분배계수) 값이 낮게 나타나는 것이 유리하다. 높은 ClogP 값을 가지는 화합물은 향후 약물로 개발하기 위해서 필요한 경구흡수도(oral absorption) 면에서 불리하게 된다. 본 발명의 화합물은 상대적으로 의약적 특성을 가지기 위한 적정한 ClogP 값을 가지는 바, 이를 경구 약물로 응용하는데 매우 유리한 특성을 나타내는 것을 확인하였다.