



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년07월22일  
(11) 등록번호 10-1288781  
(24) 등록일자 2013년07월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 241/04 (2006.01) C07D 295/108 (2006.01)  
C07D 295/14 (2006.01) A61K 31/495 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2011-7020250(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2007년06월26일  
심사청구일자 2012년06월22일  
(85) 번역문제출일자 2011년08월31일  
(65) 공개번호 10-2011-0102517  
(43) 공개일자 2011년09월16일  
(62) 원출원 특허 10-2008-7032067  
원출원일자(국제) 2007년06월26일  
심사청구일자 2008년12월30일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/014842  
(87) 국제공개번호 WO 2008/002583  
국제공개일자 2008년01월03일  
(30) 우선권주장  
60/816,936 2006년06월28일 미국(US)  
60/850,027 2006년10월06일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
US06001854 A\*  
WO2003053942 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
암젠 인크  
미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원  
암젠 센터 드라이브  
(72) 발명자  
히치콕, 스테판  
미국 91361 캘리포니아주 웨스트레이크 빌리지 키  
르스텐 리 드라이브 2256  
아마가제, 알버트  
미국 93021 캘리포니아주 무어파크 웨트코트 코트  
13198  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 37 항

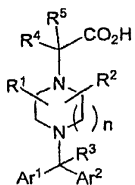
심사관 : 김은영

(54) 발명의 명칭 글리신 수송자-1 억제제

(57) 요약

본 발명은 글리신 수송자 1 (이하, GlyT-1이라고 지칭함) 억제제인 하기 화학식 I의 화합물을 제공하며, 이에 따라 정신분열증과 관련이 있는 인지 장애, ADHD (주의력 결핍 과잉행동 장애), MCI (경증 인지 장애) 등과 같이 GlyT1의 억제로 치료가능한 질환의 치료에 유용하다:

<화학식 I>



또한, 이러한 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 이러한 화합물의 제조 방법도 제공된다.

(72) 발명자

치안, 웬위안

미국 93010 캘리포니아주 카마틸로 빌라몬트 코트  
2548

시아, 샤오양

미국 91362 캘리포니아주 싸우전드 오크스 블라징  
스타 드라이브 3030

해리드, 스콧 에스.

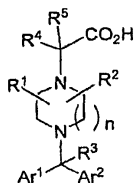
미국 91303 캘리포니아주 우드랜드 힐스 아치우드  
스트리트 22248

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염:

<화학식 I>



상기 식에서,

n은 1 또는 2의 정수이고,

$R^1$  및  $R^2$ 는 수소 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고,

$R^3$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소이며,

$R^4$ 는 수소 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬이고,

$Ar^1$ 은  $(C_6-C_{10})$ 아릴, N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬이고, 상기  $(C_6-C_{10})$ 아릴은  $R^g$  및  $R^h$ 로 치환될 수 있고, 여기서  $R^g$  및  $R^h$ 는  $(C_1-C_6)$ 알킬, 할로, 할로- $(C_1-C_6)$ 알킬, 할로- $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $(C_1-C_6)$ 알킬티오 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되며,

$Ar^2$ 는  $R^g$  및  $R^h$ 로 치환될 수 있는  $(C_6-C_{10})$ 아릴이고, 여기서  $R^g$  및  $R^h$ 는 할로, 할로- $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_6-C_{10})$ 아릴, 또는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되며, 이때  $R^h$  중의  $(C_6-C_{10})$ 아릴고리는  $(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택된  $R^j$ 로 치환될 수 있되,

단, 화학식 I의 화합물이 2-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)아세트산 또는 2-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산은 아니다.

### 청구항 2

제1항에 있어서, n이 1인 화합물.

### 청구항 3

제2항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 가 수소인 화합물.

### 청구항 4

제2항에 있어서,  $R^1$ 이 수소이고,  $R^2$ 가  $(C_1-C_6)$ 알킬인 화합물.

### 청구항 5

제2항에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^4$ 가 수소이고,  $Ar^1$ 이  $R^g$ 로 치환될 수 있는 페닐이며,  $Ar^2$ 가  $R^h$ 로 치환될 수 있는 페닐인 화합물.

### 청구항 6

제2항에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^4$ 가 수소 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬이고,  $Ar^1$ 이  $R^g$ 로 치환될 수 있는 페닐이며,  $Ar^2$ 가  $R^h$ 로 치환될 수 있는 페닐이지만,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^4$  중 적어도 하나는 수소가 아닌 것인 화합물.

#### 청구항 7

제2항에 있어서,  $R^1$  및  $R^4$ 가 수소이고,  $R^2$ 가  $(C_1-C_6)$ 알킬이며,  $Ar^1$ 이  $R^g$ 로 치환될 수 있는 페닐이고,  $Ar^2$ 가  $R^h$ 로 치환될 수 있는 페닐인 화합물.

#### 청구항 8

제2항에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^4$ 가 수소이고,  $Ar^1$ 이  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬이며,  $Ar^2$ 가  $R^h$ 로 치환될 수 있는 페닐인 화합물.

#### 청구항 9

제2항에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^4$ 가 수소 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬이고,  $Ar^1$ 이  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬이며,  $Ar^2$ 가  $R^h$ 로 치환될 수 있는 페닐이지만,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^4$  중 적어도 하나는 수소가 아닌 것인 화합물.

#### 청구항 10

제2항에 있어서,  $R^1$  및  $R^4$ 가 수소이고,  $R^2$ 가  $(C_1-C_6)$ 알킬이고,  $Ar^1$ 이  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬이며,  $Ar^2$ 가  $R^h$ 로 치환될 수 있는 페닐인 화합물.

#### 청구항 11

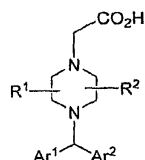
제2항에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^4$ 가 수소이고,  $Ar^1$ 이 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴이며,  $Ar^2$ 가  $R^h$ 로 치환될 수 있는 페닐인 화합물.

#### 청구항 12

제2항에 있어서,  $R^1$  및  $R^4$ 가 수소이고,  $R^2$ 가  $(C_1-C_6)$ 알킬이고,  $Ar^1$ 이 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴이며,  $Ar^2$ 가  $R^h$ 로 치환될 수 있는 페닐인 화합물.

#### 청구항 13

제2항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



상기 식에서,

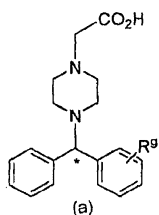
$R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬이고,

$Ar^1$ 은  $R^g$ 로 치환될 수 있는 페닐이고, 여기서  $R^g$ 는  $(C_1-C_6)$ 알킬, 할로- $(C_1-C_6)$ 알킬, 할로- $(C_1-C_6)$ 알콕시 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬티오이며,

$Ar^2$ 는  $R^h$ 로 치환될 수 있는 페닐이지만, 여기서  $R^h$ 는 할로가 아니다.

# 청구항 14

제2항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



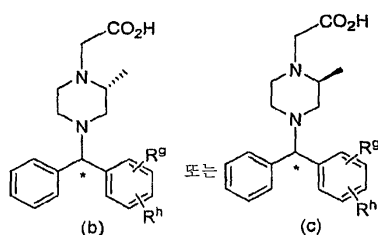
상기 식에서,

$R^g$ 는  $(C_1-C_6)$ 알킬, 할로, 할로- $(C_1-C_6)$ 알킬 또는 할로- $(C_1-C_6)$ 알콕시이고, 페닐 고리의 3-위치에 부착되며,

\*C에서의 입체화학은 (R)이다.

# 청구항 15

제2항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:

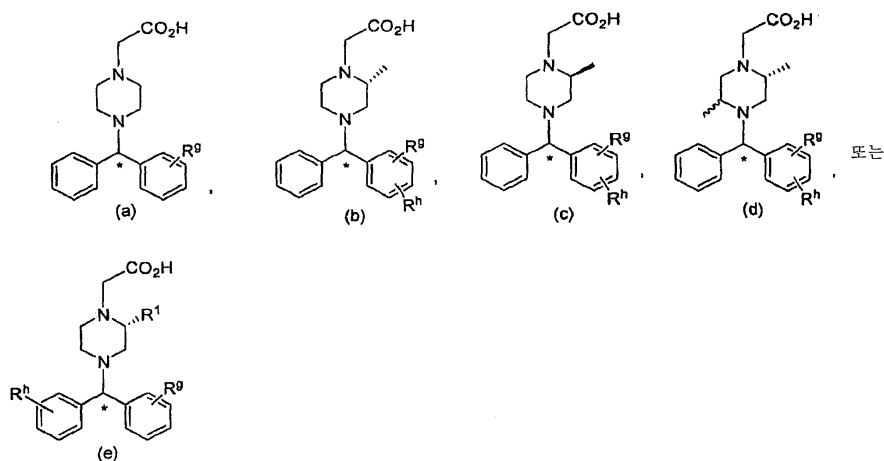


상기 식에서,

$R^g$  및  $R^h$ 는 독립적으로 존재하지 않거나,  $(C_1-C_6)$ 알킬, 할로, 할로- $(C_1-C_6)$ 알킬 또는 할로- $(C_1-C_6)$ 알콕시이다.

# 청구항 16

제2항에 있어서, 하기 구조 중 하나를 갖는 화합물:



상기 식에서,

$R^1$ 은 메틸이고,

$R^h$ 는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴이거나,  $(C_1-C_6)$ 알킬로 치환될 수 있는 페닐이며,

$R^k$ 는 시아노, 할로 또는 할로( $C_1-C_6$ )알킬이다.

#### 청구항 17

제16항에 있어서,  $R^k$ 가 페닐 고리의 3-위치에 위치하고, \*C에서의 입체화학이 (R)인 화합물.

#### 청구항 18

(R)-2-(4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-(4-((3-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-(4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-(4-((3,5-디클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 (S)-2-(4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-(4-((4-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-(4-(페닐(4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-(4-((2-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-(4-((3-바이페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 (S)-2-(4-((4-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 (R)-2-(4-((4-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 (S)-2-(4-((3-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 (R)-2-(4-((3-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-2-메틸-4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-4-((3-브로모페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 (R)-2-(4-벤즈히드릴-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-4-((R)-(3-요오도페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-4-((R)-(3-브로모페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-4-((S)-(3-브로모페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-2-메틸-4-[(바이페닐-3-일)(페닐)메틸]-피페라진-1-일)-아세트산,  
 2-((R)-2-메틸-4-((S)-페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-2-메틸-4-((R)-페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-2-메틸-4-[(바이페닐-4-일)(페닐)메틸]-피페라진-1-일)-아세트산,  
 2-((R)-4-((4-브로모페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-4-((4-시아노페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-4-((3-클로로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 [(R)-4-((R)-(바이페닐-3-일)(페닐)메틸)-2-메틸-피페라진-1-일]-아세트산,  
 2-((R)-2-메틸-4-((3-(메틸티오)페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-4-((S)-(2-브로모페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,

2-((R)-4-((R)-(2-브로모페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-2-메틸-4-((R)-페닐(m-톨릴)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-4-((R)-(3-이소프로필페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-4-((4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-4-((3-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-2-메틸-4-((R)-페닐(3-(티오펜-2-일)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-2-메틸-4-((R)-(3-(메틸티오)페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-2-메틸-4-((S)-(3-(메틸티오)페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-2-메틸-4-((R)-(4-(메틸티오)페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-4-((S)-(2-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-4-((R)-(2-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-2-메틸-4-((S)-페닐(3-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-2-메틸-4-((R)-페닐(3-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 [(R)-4-((R)-(바이페닐-4-일)(페닐)메틸)-2-메틸-피페라진-1-일]-아세트산,  
 {(R)-2-메틸-4-[(R)-(2'-메틸-(바이페닐-4-일))(페닐)메틸]-피페라진-1-일]-아세트산,  
 {(R)-2-메틸-4-[(R)-(3'-메틸-(바이페닐-4-일))(페닐)메틸]-피페라진-1-일]-아세트산,  
 {(R)-2-메틸-4-[(R)-(4'-메틸-(바이페닐-4-일))(페닐)메틸]-피페라진-1-일]-아세트산,  
 2-((R)-4-((S)-(2,4-디플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-4-((R)-(2,4-디플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-4-((S)-(4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-4-((R)-(4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-4-((S)-(3-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-4-((R)-(3-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-2-메틸-4-((R)-페닐(4-(2-페닐에티닐)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-2-메틸-4-((R)-페닐(3-(2-피리딘-3-일에티닐)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-2-메틸-4-((R)-페닐(3-(2-피리딘-4-일에티닐)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 (S)-2-(4-벤즈히드릴-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((S)-2-메틸-4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 (S)-2-(4-벤즈히드릴-3-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 (R)-2-(4-벤즈히드릴-3-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((2,5-트랜스)-4-벤즈히드릴-2,5-디메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((2,5-시스)-4-벤즈히드릴-2,5-디메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-3-메틸-4-(페닐(4-디페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 (R)-2-(4-(비스(3-클로로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 (R)-2-(4-(비스(3-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-(4-((3-(트리플루오로메틸)페닐)(4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,

2-(4-((4-플루오로페닐)(3-(디페닐)메틸))-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-4-((3-브로모페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 (R)-2-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 (R)-2-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 (R)-2-(4-(비스(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-(4-(비스(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-2-메틸-4-(티오펜-2-일(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-2-메틸-4-((R)-티오펜-2-일(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-2-메틸-4-((S)-티오펜-2-일(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 2-((R)-4-(시클로프로필(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 (R)-2-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 (S)-2-((R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)프로판산,  
 (S)-2-((R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)프로판산,  
 (R)-2-((R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)프로판산,  
 2-((2R,6S)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,2-디메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 2-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)피페라진-1-일)프로판산,  
 (R)-2-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-이소프로필피페라진-1-일)아세트산,  
 2-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산, 및  
 2-(4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)-1,4-디아제판-1-일)-아세트산

으로 구성된 군에서 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염.

## 청구항 19

제1항의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하고,

정신분열증, 정신분열병형 장애, 분열정동 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 공유 정신병적 장애, 일반적인 의학적 상태로 인한 정신병적 장애 및 물질-유도성 또는 약물-유도성 정신병적 장애, 정동 장애와 관련이 있는 정신병, 단기 반응성 정신병, 분열정동 정신병; 분열성 또는 분열형 인격 장애를 포함하는 "정신분열증-스펙트럼" 장애; 또는 정신분열증 및 기타 정신병의 포지티브 증상과 네가티브 증상 둘다를 포함하는 정신병과 관련이 있는 질병을 포함하는 정신분열증 또는 정신병;

치매, 섬망, 건망성 장애 또는 노화-관련 인지 감퇴를 포함하는 인지 장애;

급성 스트레스 장애, 광장공포증, 범불안 장애, 강박 장애, 공황 발작, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 분리불안 장애, 대인 공포증, 특정 공포증, 물질-유도성 불안 장애 및 일반적인 의학적 상태로 인한 불안증을 포함하는 불안 장애;

물질-유도성 섬망, 지속적 치매, 지속적 건망성 장애, 정신병적 장애 또는 불안 장애; 알콜, 암페타민, 대마, 코카인, 환각제, 흡입제, 니코틴, 아편양제제, 펜시클리딘, 진정제, 최면제 또는 불안완화제를 비롯한 물질로 인한 내성, 의존성 또는 금단을 포함하는 물질-관련 장애 및 중독 행동;

양극성 장애, 우울 장애를 포함하는 기분 장애;

단극성 우울증, 계절성 우울증 및 산후 우울증, 월경전 증후군(PMS) 및 월경전 불쾌 장애(PDD)를 포함하는 우울증, 일반적인 의학적 상태로 인한 기분 장애, 및 물질-유도성 기분 장애; 학습 장애; 자폐 장애를 포함하는 전반적 발달 장애; 주의력-결핍 과잉행동 장애(ADHD) 및 행위 장애를 포함하는 주의력 장애; 자폐증, 우울증,



양성 건망증, 소아기 학습 장애 및 폐쇄성 두부 손상을 포함하는 NMDA 수용체-관련 장애;

운동불능증 및 운동불능-근경직 증후군(akinetic-rigid syndrome)을 포함하는 운동 장애, 질 드 라 투렛 증후군, 간질, 진전을 포함하는 근육 경련 또는 약화와 관련이 있는 근육 연축 및 장애; 및

진전, 무도병, 간대성근경련, 티크증 및 이긴장증을 포함하는 운동이상증

으로부터 선택되는 GlyT1 (글리신 수송자 제1형) 수용체의 억제로 치료가능한 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

#### 청구항 20

제2항 내지 제18항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하고,

정신분열증, 정신분열병형 장애, 분열정동 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 공유 정신병적 장애, 일반적인 의학적 상태로 인한 정신병적 장애 및 물질-유도성 또는 약물-유도성 정신병적 장애, 정동 장애와 관련이 있는 정신병, 단기 반응성 정신병, 분열정동 정신병; 분열성 또는 분열형 인격 장애를 포함하는 "정신분열증-스펙트럼" 장애; 또는 정신분열증 및 기타 정신병의 포지티브 증상과 네가티브 증상 둘다를 포함하는 정신병과 관련이 있는 질병을 포함하는 정신분열증 또는 정신병;

치매, 섬망, 건망성 장애 또는 노화-관련 인지 감퇴를 포함하는 인지 장애;

급성 스트레스 장애, 광장공포증, 범불안 장애, 강박 장애, 공황 발작, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 분리 불안 장애, 대인 공포증, 특정 공포증, 물질-유도성 불안 장애 및 일반적인 의학적 상태로 인한 불안증을 포함하는 불안 장애;

물질-유도성 섬망, 지속적 치매, 지속적 건망성 장애, 정신병적 장애 또는 불안 장애; 알콜, 암페타민, 대마, 코카인, 환각제, 흡입제, 니코틴, 아편양제제, 펜시클리딘, 진정제, 최면제 또는 불안완화제를 비롯한 물질로 인한 내성, 의존성 또는 금단을 포함하는 물질-관련 장애 및 중독 행동;

양극성 장애, 우울 장애를 포함하는 기분 장애;

단극성 우울증, 계절성 우울증 및 산후 우울증, 월경전 증후군(PMS) 및 월경전 불쾌 장애(PDD)를 포함하는 우울증, 일반적인 의학적 상태로 인한 기분 장애, 및 물질-유도성 기분 장애; 학습 장애; 자폐 장애를 포함하는 전반적 발달 장애; 주의력-결핍 과잉행동 장애(ADHD) 및 행위 장애를 포함하는 주의력 장애; 자폐증, 우울증, 양성 건망증, 소아기 학습 장애 및 폐쇄성 두부 손상을 포함하는 NMDA 수용체-관련 장애;

운동불능증 및 운동불능-근경직 증후군(akinetic-rigid syndrome)을 포함하는 운동 장애, 질 드 라 투렛 증후군, 간질, 진전을 포함하는 근육 경련 또는 약화와 관련이 있는 근육 연축 및 장애; 및

진전, 무도병, 간대성근경련, 티크증 및 이긴장증을 포함하는 운동이상증

으로부터 선택되는 GlyT1 수용체의 억제로 치료가능한 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

#### 청구항 21

제19항에 있어서, 상기 질환이 정신분열증인 제약 조성물.

#### 청구항 22

제20항에 있어서, 상기 질환이 정신분열증인 제약 조성물.

#### 청구항 23

제19항에 있어서, 상기 질환이 정신분열증과 관련이 있는 인지 장애인 제약 조성물.

#### 청구항 24

제20항에 있어서, 상기 질환이 정신분열증과 관련이 있는 인지 장애인 제약 조성물.

#### 청구항 25

제2항에 있어서,  $R^1$  및  $R^4$ 가 수소이고,  $R^2$ 가 수소 또는 메틸이며,  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 독립적으로 페닐이고, 각각의 고리는  $R^g$  또는  $R^h$ 로 치환될 수 있으며, 이때  $R^g$  및  $R^h$ 는 독립적으로 메틸, 플루오로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시인 화합물.

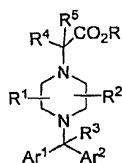
#### 청구항 26

(R)-2-(4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 또는 그의 제약상 허용가능한 염인 화합물.

#### 청구항 27

2-((R)-2-메틸-4-((R)-페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 또는 그의 제약상 허용가능한 염인 화합물.

#### 청구항 28



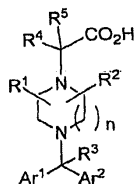
(a) 화학식 (여기서, R은  $(C_1-C_6)$ 알킬이고,  $R^1$ 기,  $R^2$ 기,  $R^3$ 기,  $R^4$ 기,  $R^5$ 기,  $Ar^1$ 기 및  $Ar^2$ 기는 하기 정의한 바와 같음)의 화합물 중의 에스테르기를 산성 또는 염기성 가수분해 반응 조건하에 가수분해하는 단계;

(b) 임의로, 상기 단계 (a)에서 수득된 하기 화학식 I의 화합물의 산 부가염을 형성하는 단계, 및

(c) 임의로, 상기 단계 (a) 및 단계 (b) 중 하나 이상의 단계에서 수득된 하기 화학식 I의 화합물의 입체이성질체를 분리하는 단계

를 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<화학식 I>



상기 식에서,

n은 1 또는 2의 정수이고,

$R^1$  및  $R^2$ 는 수소 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고,

$R^3$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소이며,

$R^4$ 는 수소 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬이고,

$Ar^1$ 은  $(C_6-C_{10})$ 아릴, N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬이고, 상기  $(C_6-C_{10})$ 아릴은  $R^g$ 로 치환될 수 있고, 여기서  $R^g$ 는  $(C_1-C_6)$ 알킬, 할로, 할로- $(C_1-C_6)$ 알킬, 할로- $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $(C_1-C_6)$ 알킬티오 또는 시아노로부터 선택되며, 이때  $R^g$  중의  $(C_6-C_{10})$ 아릴고리는  $(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택된  $R^j$ 로 치환될 수 있고,

$Ar^2$ 는  $R^h$ 로 치환될 수 있는  $(C_6-C_{10})$ 아릴이고, 여기서  $R^h$ 는 할로, 할로- $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_6-C_{10})$ 아릴, 또는 N, O 또는

는 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴이며, 이때  $R^h$  중의  $(C_6-C_{10})$ 아릴 고리는  $(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택된  $R^j$ 로 치환될 수 있지만,

단,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 가 수소이고,  $Ar^1$ 이 페닐인 경우,  $Ar^2$ 는 페닐 또는 4-클로로페닐이 아니다.

#### 청구항 29

제28항에 있어서, 상기 (a) 단계 후, (a2)  $R^1$ 기,  $R^2$ 기,  $R^3$ 기,  $R^4$ 기,  $R^5$ 기,  $Ar^1$ 기 및  $Ar^2$ 기 중 임의의 것을 변형시켜 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계를 더 포함하는 제조 방법.

#### 청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 화학식 I의 화합물이

$R^1$  및  $R^2$ 가 독립적으로 수소 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬이고;

$R^4$ 가 수소이고;

$R^3$ 기,  $Ar^1$ 기 및  $Ar^2$ 기를 보유하는 탄소에서의 입체화학이 (R)인 것인 방법.

#### 청구항 31

제28항 또는 제29항에 있어서,

$R^1$ 이 수소이고;

$R^2$ 가 수소 또는 메틸이고, 이때 메틸은 피페라진 고리의 2 위치에 있으며,  $-CH_2CO_2H$ 기를 갖는 피페라진 고리의 질소 원자는 1 위치이고;

$Ar^1$ 이 페닐이고;

$Ar^2$ 가  $R^h$ 로 치환된 페닐이고, 이때  $R^h$ 는 트리플루오로메틸이며, 페닐 고리의 3 위치에 부착되고,  $-CR^3Ar^2$ 에 부착된 고리 원자는 1 위치이며,  $R^3$ ,  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 기를 갖는 탄소에서의 입체화학은 (R)인 방법.

#### 청구항 32

제19항에 있어서, 항정신병제와 병용하여 투여되는 제약 조성물.

#### 청구항 33

제26항 또는 제27항의 화합물 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하고,

정신분열증, 정신분열병형 장애, 분열정동 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 공유 정신병적 장애, 일반적인 의학적 상태로 인한 정신병적 장애 및 물질-유도성 또는 약물-유도성 정신병적 장애, 정동 장애와 관련이 있는 정신병, 단기 반응성 정신병, 분열정동 정신병; 분열성 또는 분열형 인격 장애를 포함하는 "정신분열증-스펙트럼" 장애; 또는 정신분열증 및 기타 정신병의 포지티브 증상과 네가티브 증상 둘다를 포함하는 정신병과 관련이 있는 질병을 포함하는 정신분열증 또는 정신병;

치매, 섬망, 건망성 장애 또는 노화-관련 인지 감퇴를 포함하는 인지 장애;

급성 스트레스 장애, 광장공포증, 범불안 장애, 강박 장애, 공황 발작, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 분리불안 장애, 대인 공포증, 특정 공포증, 물질-유도성 불안 장애 및 일반적인 의학적 상태로 인한 불안증을 포함하는 불안 장애;

물질-유도성 섬망, 지속적 치매, 지속적 건망성 장애, 정신병적 장애 또는 불안 장애; 알콜, 암페타민, 대마, 코카인, 환각제, 흡입제, 니코틴, 아편양제제, 펜시클리딘, 진정제, 최면제 또는 불안완화제를 비롯한 물질로 인한 내성, 의존성 또는 금단을 포함하는 물질-관련 장애 및 중독 행동;

양극성 장애, 우울 장애를 포함하는 기분 장애;

단극성 우울증, 계절성 우울증 및 산후 우울증, 월경전 증후군(PMS) 및 월경전 불쾌 장애(PDD)를 포함하는 우울증, 일반적인 의학적 상태로 인한 기분 장애, 및 물질-유도성 기분 장애; 학습 장애; 자폐 장애를 포함하는 전반적 발달 장애; 주의력-결핍 과잉행동 장애(ADHD) 및 행위 장애를 포함하는 주의력 장애; 자폐증, 우울증, 양성 건망증, 소아기 학습 장애 및 폐쇄성 두부 손상을 포함하는 NMDA 수용체-관련 장애;

운동불능증 및 운동불능-근경직 증후군(akinetic-rigid syndrome)을 포함하는 운동 장애, 질 드 라 투렛 증후군, 간질, 진전을 포함하는 근육 경련 또는 약화와 관련이 있는 근육 연축 및 장애; 및

진전, 무도병, 간대성근경련, 티크증 및 이긴장증을 포함하는 운동이상증

으로부터 선택되는 GlyT1 (글리신 수송자 제1형) 수용체의 억제로 치료가능한 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

#### 청구항 34

제33항에 있어서, 항정신병제와 병용하여 투여되는 제약 조성물.

#### 청구항 35

제33항에 있어서, 상기 질환이 정신분열증 또는 정신분열증과 관련된 인지 장애인 제약 조성물.

#### 청구항 36

제34항에 있어서, 항정신병제가 아세토펜아진, 알렌테몰, 아리피프라졸, 아미술프리드, 클로르프로마진, 클로르프로텍센, 클로자핀, 디아제팜, 플루페나진, 할로페리돌, 록사핀, 메소리다진, 몰인돌론, 올란자핀, 페르페나진, 피모지드, 퀘티아핀, 리스페리돈, 슬피리드, 테트라베나진, 티오리다진, 티오티센, 트리플루오페라진 또는 지프라스돈이며, 상기 질환이 정신분열증 또는 정신분열증과 관련된 인지 장애인 제약 조성물.

#### 청구항 37

제36항에 있어서, 상기 조성물이 항정신병제와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있는 것인 제약 조성물.

### 명세서

### 기술분야

#### [0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2006년 6월 28일자로 출원한 미국 가출원 제60/816,936호 및 2006년 10월 8일자로 출원한 동 제 60/850,027호의 이점을 청구하며, 상기 문헌의 개시 내용은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0003] 본 발명은 글리신 수송자 1 (이하, GlyT-1이라 지칭함) 억제제인 화합물을 제공하며, 따라서 이것들은 GlyT1의 억제로 치료가능한 질환, 예컨대 정신분열증과 관련이 있는 인지 장애, ADHD (주의력 결핍 과잉행동 장애), MCI (경증 인지 장애) 등의 치료에 유용하다. 또한, 이러한 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 이러한 화합물의 제조 방법도 제공된다.

### 배경기술

[0004] 글리신은 포유동물 CNS의 주요 억제성 신경전달물질이지만, 또한 N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체를 활성화시키기 위해서 글루타메이트와의 내인성 필수 보조-효능제로서 작용하기도 한다. 글리신의 시냅스 작용은 신경원 및 신경교 막에 위치한 고친화도 수송자의 활성을 통해 종료된다. 글리신 수송자 제1형(GlyT1)은 흥분성 시냅스 수준에서 글리신 재흡수 과정에 관여한다. GlyT1의 차단은 흥분성 시냅스에서의 글리신 농도를 증가시켜서 NMDA 신경전달을 증진시킨다. 정신분열증은 전전두엽 피질 및 해마와 같은 뇌 영역에서의 NMDA 수용체 기능저하와 관련이 있기 때문에, GlyT1의 억제제는 정상적인 NMDA 전달을 복구시켜서 정신분열증 증상을 감소시킨다. GlyT1 억제제는 정신분열증 뿐만 아니라 광범위한 인지 결핍(MCI를 포함함) 및 알츠하이머병과 같이 손상된 NMDA 전달을 특징으로 하는 다른 상태에도 사용될 수 있다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

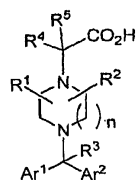
- [0005] 정신분열증을 위한 기존의 치료제는 상기 질환의 포지티브 증상을 치료하는데에만 효능이 있다. 정동 둔마(flattened affect), 사회적 도피 및 또한 인지 결핍을 비롯한 네가티브 증상들은 주로 중변연계 도파민 시스템을 표적으로 하는 현행 약제로 완화되지 않는다. 따라서, 정신분열증과 관련이 있는 네가티브 증상 및 인지 결핍을 특이적으로 개선시키기 위한 새로운 정신분열증 치료법이 요구된다. 본 발명은 이러한 요구 및 그와 관련된 요구를 충족시킨다.

### 과제의 해결 수단

- [0006] <발명의 요약>

- [0007] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염에 관한 것이다:

- [0008] [화학식 I]



- [0009]

- [0010] 상기 식에서,

- [0011] n은 1 내지 3의 정수이고,

- [0012]  $R^1$  및  $R^2$ 는 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 언급한 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시, 시아노, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^a$ ,  $R^b$  또는  $R^c$ 로 임의로 치환되거나, 또는

- [0013]  $R^1$  및  $R^2$ 가 동일 탄소 원자에 부착된 경우, 이것들은 함께 옥소기를 형성할 수 있거나, 또는

- [0014]  $R^1$  및  $R^2$ 가 동일 탄소 원자에 부착된 경우에는 이것들이 합해져서 시클로알킬 또는 모노시클릭 포화 헤테로시클릴을 형성하여 스피로 고리를 제공할 수 있고, 여기서 상기 시클로알킬 또는 모노시클릭 포화 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 플루오로, 플루오로알킬, 플루오로알콕시, 히드록시, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^d$ ,  $R^e$  또는  $R^f$ 로 임의로 치환될 수 있거나, 또는

- [0015]  $R^1$  및  $R^2$ 가 피페라진 고리의 탄소 원자 2와 5 위치 또는 탄소 원자 3과 6 위치에 부착된 경우에는 이것들이 합해져서  $-C_1-C_3$ -알킬렌쇄를 형성할 수 있고, 여기서 상기 알킬렌쇄의 탄소 원자 중 하나는  $-NR^-$ ,  $-O^-$ ,  $-S(O)_n-$  (이때, R은 수소 또는 알킬이고, n은 0 내지 2임)으로 임의로 대체되며, 추가로 상기 알킬렌쇄의 1개 또는 2개의 수소 원자가 1개 또는 2개의 알킬로 임의로 치환될 수 있고,

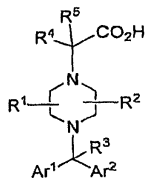
- [0016]  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로 또는 플루오로알킬이며,

- [0017]  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 는 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 언급한 고리 각각은  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환되고, 여기서  $R^g$ 는 알킬,  $-C\equiv C-R^6$  (이때,  $R^6$ 은 아릴 또는 헤테로아릴임), 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰, 아미노카르보닐 또는 아실아미노이고,  $R^h$  및  $R^i$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰, 아미노카르보닐,

아실아미노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서  $R^g$ ,  $R^h$  및  $R^i$  중의 방향족 또는 지환족 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술포닐, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술포닐, 아미노카르보닐 또는 아실아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^j$ ,  $R^k$  또는  $R^l$ 로 임의로 치환되지만,

[0018] 단, 화학식 I의 화합물이 2-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)아세트산, 2-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산, 2-((2R,5S)-4-((R)-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)(3-히드록시페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)아세트산 또는 2-((2R,5S)-4-((R)-(4-시아노페닐)(3-히드록시페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)아세트산은 아니다.

[0019] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염은 하기 나타낸 구조를 갖는다:



[0020]

[0021] 상기 식에서,

[0022]  $R^1$  및  $R^2$ 는 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 언급한 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시, 시아노, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^a$ ,  $R^b$  또는  $R^c$ 로 임의로 치환되거나, 또는

[0023]  $R^1$  및  $R^2$ 가 동일 탄소 원자에 부착된 경우, 이것들은 함께 옥소기를 형성할 수 있거나, 또는

[0024]  $R^1$  및  $R^2$ 가 동일 탄소 원자에 부착된 경우에는 이것들이 합해져서 시클로알킬 또는 모노시클릭 포화 헤테로시클릴을 형성하여 스피로 고리를 제공할 수 있고, 여기서 상기 시클로알킬 또는 모노시클릭 포화 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 플루오로, 플루오로알킬, 플루오로알콕시, 히드록시, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^d$ ,  $R^e$  또는  $R^f$ 로 임의로 치환될 수 있거나, 또는

[0025]  $R^1$  및  $R^2$ 가 피페라진 고리의 탄소 원자 2와 5 위치 또는 탄소 원자 3과 6 위치에 부착된 경우에는 이것들이 합해져서  $-C_1-C_3-$ 알킬렌쇄를 형성할 수 있고, 여기서 상기 알킬렌쇄의 탄소 원자 중 하나는  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)_n-$  (이때, R은 수소 또는 알킬이고, n은 0 내지 2임)으로 임의로 대체되며, 추가로 상기 알킬렌쇄의 1개 또는 2개의 수소 원자가 1개 또는 2개의 알킬로 임의로 치환될 수 있고,

[0026]  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로 또는 플루오로알킬이며,

[0027]  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 는 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 언급한 고리 각각은  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환되고, 여기서  $R^g$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술포닐, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술포닐, 아미노카르보닐 또는 아실아미노이고,  $R^h$  및  $R^i$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술포닐, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술포닐, 아미노카르보닐, 아실아미노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서  $R^g$ ,  $R^h$  및  $R^i$  중의 방향족 또는 지환족 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술포닐, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술포닐, 아미노카르보닐 또는 아실아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^j$ ,  $R^k$

또는  $R^1$ 로 임의로 치환되지만,

[0028] 단, 화학식 I의 화합물이 2-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)아세트산, 2-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산, 2-((2R,5S)-4-((R)-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)(3-히드록시페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)아세트산 또는 2-((2R,5S)-4-((R)-(4-시아노페닐)(3-히드록시페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)아세트산은 아니다.

[0029] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물에서,

[0030]  $R^1$  및  $R^2$ 는 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 언급한 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시, 시아노, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^a$ ,  $R^b$  또는  $R^c$ 로 임의로 치환되거나, 또는

[0031]  $R^1$  및  $R^2$ 가 동일 탄소 원자에 부착된 경우에는 이것들이 합해져서 시클로알킬 또는 모노시클릭 포화 헤테로시클릴을 형성하여 스피로 고리를 제공할 수 있고, 여기서 상기 시클로알킬 또는 모노시클릭 포화 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 플루오로, 플루오로알킬, 플루오로알콕시, 히드록시, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^d$ ,  $R^e$  또는  $R^f$ 로 임의로 치환될 수 있거나, 또는

[0032]  $R^1$  및  $R^2$ 가 피페라진 고리의 탄소 원자 2와 5 위치 또는 탄소 원자 3과 6 위치에 부착된 경우에는 이것들이 합해져서  $-C_1-C_3-$ 알킬렌쇄를 형성할 수 있고, 여기서 상기 알킬렌쇄의 탄소 원자 중 하나는  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)_n-$  (이때, R은 수소 또는 알킬이고, n은 0 내지 2임)으로 임의로 대체되며, 추가로 상기 알킬렌쇄의 1개 또는 2개의 수소 원자가 1개 또는 2개의 알킬로 임의로 치환될 수 있고,

[0033]  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 가 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로 또는 플루오로알킬이며,

[0034]  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 언급한 고리 각각은  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환되고, 여기서  $R^g$ 는 알킬,  $-C\equiv C-R^6$  (이때,  $R^6$ 은 아릴 또는 헤테로아릴임), 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술포닐, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술포닐, 아미노카르보닐 또는 아실아미노이고,  $R^h$  및  $R^i$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술포닐, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술포닐, 아미노카르보닐, 아실아미노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서  $R^g$ ,  $R^h$  및  $R^i$  중의 방향족 또는 지환족 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술포닐, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술포닐, 아미노카르보닐 또는 아실아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^j$ ,  $R^k$  또는  $R^l$ 로 임의로 치환된다.

[0035] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물에서,

[0036]  $R^1$  및  $R^2$ 는 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 언급한 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시, 시아노, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^a$ ,  $R^b$  또는  $R^c$ 로 임의로 치환되거나, 또는

[0037]  $R^1$  및  $R^2$ 가 동일 탄소 원자에 부착된 경우에는 이것들이 합해져서 시클로알킬 또는 모노시클릭 포화 헤테로시클릴을 형성하여 스피로 고리를 제공할 수 있고, 여기서 상기 시클로알킬 또는 모노시클릭 포화 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 플루오로, 플루오로알킬, 플루오로알콕시, 히드록시, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^d$ ,  $R^e$  또는  $R^f$ 로 임의로 치환될 수 있거나, 또는

[0038]  $R^1$  및  $R^2$ 가 피페라진 고리의 탄소 원자 2와 5 위치 또는 탄소 원자 3과 6 위치에 부착된 경우에는 이것들이 합해져서  $-C_1-C_3-$ 알킬렌쇄를 형성할 수 있고, 여기서 상기 알킬렌쇄의 탄소 원자 중 하나는  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)_n-$  (이때, R은 수소 또는 알킬이고, n은 0 내지 2임)으로 임의로 대체되며, 추가로 상기 알킬렌쇄의 1개 또는 2개의 수소 원자가 1개 또는 2개의 알킬로 임의로 치환될 수 있고,

[0039]  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로 또는 플루오로알킬이며,

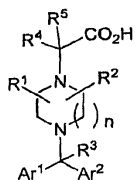
[0040]  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 는 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 언급한 고리 각각은  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환되고, 여기서  $R^g$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰, 아미노카르보닐 또는 아실아미노이고,  $R^h$  및  $R^i$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰, 아미노카르보닐, 아실아미노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서  $R^g$ ,  $R^h$  및  $R^i$  중의 방향족 또는 지환족 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰, 아미노카르보닐 또는 아실아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^j$ ,  $R^k$  또는  $R^l$ 로 임의로 치환되지만,

[0041] 단, (i)  $R^1$  및  $R^2$ 가 메틸이고,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 가 수소이며,  $Ar^1$ 이 3-히드록시페닐인 경우,  $Ar^2$ 는 4-시아노페닐 또는 4-1H-테트라졸-5-일페닐이 아니고, (ii)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 가 수소이고,  $Ar^1$ 이 페닐인 경우,  $Ar^2$ 는 페닐 또는 4-클로로페닐이 아니다.

[0042] 제2 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 그의 제약상 허용가능한 염 또는 화학식 I의 화합물과 그의 제약상 허용가능한 염의 혼합물, 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 한 실시양태에서, n은 1이다.

[0043] 제3 측면에서, 본 발명은 환자에게 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 또는 화학식 I의 화합물과 그의 제약상 허용가능한 염의 혼합물, 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 GlyT1 수용체의 억제로 치료가능한 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0044] <화학식 I>



[0045]

[0046] 상기 식에서,

[0047] n은 1 내지 3의 정수이고,

[0048]  $R^1$  및  $R^2$ 는 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 언급한 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시, 시아노, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^a$ ,  $R^b$  또는  $R^c$ 로 임의로 치환되거나, 또는

[0049]  $R^1$  및  $R^2$ 가 동일 탄소 원자에 부착된 경우, 이것들은 함께 옥소기를 형성할 수 있거나, 또는

[0050]  $R^1$  및  $R^2$ 가 동일 탄소 원자에 부착된 경우에는 이것들이 합해져서 시클로알킬 또는 모노시클릭 포화 헤테로시클



틸을 형성하여 스피로 고리를 제공할 수 있고, 여기서 상기 시클로알킬 또는 모노시클릭 포화 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 플루오로, 플루오로알킬, 플루오로알콕시, 히드록시, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^d$ ,  $R^e$  또는  $R^f$ 로 임의로 치환될 수 있거나, 또는

[0051]  $R^1$  및  $R^2$ 가 피페라진 고리의 탄소 원자 2와 5 위치 또는 탄소 원자 3과 6 위치에 부착된 경우에는 이것들이 합해져서  $-C_1-C_3$ -알킬렌쇄를 형성할 수 있고, 여기서 상기 알킬렌쇄의 탄소 원자 중 하나는  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)_n-$  (이때, R은 수소 또는 알킬이고, n은 0 내지 2임)으로 임의로 대체되며, 추가로 상기 알킬렌쇄의 1개 또는 2개의 수소 원자가 1개 또는 2개의 알킬로 임의로 치환될 수 있고,

[0052]  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로 또는 플루오로알킬이며,

[0053]  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 는 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 언급한 고리 각각은  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환되고, 여기서  $R^g$ 는 알킬,  $-C\equiv C-R^6$  (이때,  $R^6$ 은 아릴 또는 헤테로아릴임), 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰일, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰일, 아미노카르보닐 또는 아실아미노이고,  $R^h$  및  $R^i$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰일, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰일, 아미노카르보닐 또는 아실아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^j$ ,  $R^k$  또는  $R^l$ 로 임의로 치환된다.

[0054] 일부 실시양태에서, 상기 방법에서, 화학식 I의 화합물은

[0055]  $R^1$  및  $R^2$ 가 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 언급한 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시, 시아노, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^a$ ,  $R^b$  또는  $R^c$ 로 임의로 치환되거나, 또는

[0056]  $R^1$  및  $R^2$ 가 동일 탄소 원자에 부착된 경우에는 이것들이 합해져서 시클로알킬 또는 모노시클릭 포화 헤테로시클릴을 형성하여 스피로 고리를 제공할 수 있고, 여기서 상기 시클로알킬 또는 모노시클릭 포화 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 플루오로, 플루오로알킬, 플루오로알콕시, 히드록시, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^d$ ,  $R^e$  또는  $R^f$ 로 임의로 치환될 수 있거나, 또는

[0057]  $R^1$  및  $R^2$ 가 피페라진 고리의 탄소 원자 2와 5 위치 또는 탄소 원자 3과 6 위치에 부착된 경우에는 이것들이 합해져서  $-C_1-C_3$ -알킬렌쇄를 형성할 수 있고, 여기서 상기 알킬렌쇄의 탄소 원자 중 하나는  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)_n-$  (이때, R은 수소 또는 알킬이고, n은 0 내지 2임)으로 임의로 대체되며, 추가로 상기 알킬렌쇄의 1개 또는 2개의 수소 원자가 1개 또는 2개의 알킬로 임의로 치환될 수 있고,

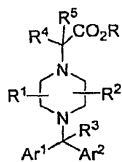
[0058]  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로 또는 플루오로알킬이며,

[0059]  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 는 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 언급한 고리 각각은  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환되고, 여기서  $R^g$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰일, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰일, 아미노카르보닐 또는 아실아미노이고,  $R^h$  및  $R^i$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰일, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히

드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술포닐, 아미노카르보닐, 아실아미노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서  $R^g$ ,  $R^h$  및  $R^i$  중의 방향족 또는 지환족 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술포닐, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술포닐, 아미노카르보닐 또는 아실아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^j$ ,  $R^k$  또는  $R^l$ 로 임의로 치환된 것이다.

[0060] 일부 실시양태에서, 상기 방법에서, 화학식 I의 화합물은 n이 1인 것이다. 한 실시양태에서, 상기 질환은 ADHD (주의력 결핍 과잉행동 장애), MCI (경증 인지 장애), 또는 정신분열증과 관련이 있는 인지 장애이다.

[0061] 제4 측면에서, 본 발명은



[0062] (a) 화학식 (여기서, R은 알킬이고,  $R^1$ 기,  $R^2$ 기,  $R^3$ 기,  $R^4$ 기,  $R^5$ 기,  $Ar^1$ 기 및  $Ar^2$ 기는 하기 정의한 바와 같음)의 화합물 중의 에스테르기를 산성 또는 염기성 가수분해 반응 조건하에 가수분해하는 단계,

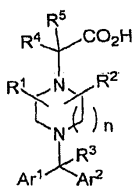
[0063] (b) 임의로,  $R^1$ 기,  $R^2$ 기,  $R^3$ 기,  $R^4$ 기,  $R^5$ 기,  $Ar^1$ 기 및  $Ar^2$ 기 중 임의의 것을 변형시켜 하기 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계,

[0064] (c) 임의로, 상기 단계 (a) 및/또는 단계 (b)에서 수득된 하기 화학식 I의 화합물의 산 부가염을 형성하는 단계, 및

[0065] (d) 임의로, 상기 단계 (a), 단계 (b) 및/또는 단계 (c)에서 수득된 하기 화학식 I의 화합물의 입체이성질체를 분리하는 단계

[0066] 를 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0067] <화학식 I>



[0068]

[0069] 상기 식에서,

[0070] n은 1 내지 3의 정수이고,

[0071]  $R^1$  및  $R^2$ 는 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 언급한 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시, 시아노, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^a$ ,  $R^b$  또는  $R^c$ 로 임의로 치환되거나, 또는

[0072]  $R^1$  및  $R^2$ 가 동일 탄소 원자에 부착된 경우에는 이것들이 합해져서 시클로알킬 또는 모노시클릭 포화 헤테로시클릴을 형성하여 스피로 고리를 제공할 수 있고, 여기서 상기 시클로알킬 또는 모노시클릭 포화 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 플루오로, 플루오로알킬, 플루오로알콕시, 히드록시, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^d$ ,  $R^e$  또는  $R^f$ 로 임의로 치환될 수 있거나, 또는

[0073]  $R^1$  및  $R^2$ 가 피페라진 고리의 탄소 원자 2와 5 위치 또는 탄소 원자 3과 6 위치에 부착된 경우에는 이것들이 합해져서  $-C_1-C_3-$ 알킬렌 쉘을 형성할 수 있고, 여기서 상기 알킬렌 쉘의 탄소 원자 중 하나는  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)_n-$  (이때, R은 수소 또는 알킬이고, n은 0 내지 2임)으로 임의로 대체되며, 추가로 상기 알킬렌 쉘의 1개 또는 2개

의 수소 원자가 1개 또는 2개의 알킬로 임의로 치환될 수 있고,

[0074]  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로 또는 플루오로알킬이며,

[0075]  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 는 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 언급한 고리 각각은  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환되고, 여기서  $R^g$ 는 알킬,  $-C\equiv C-R^6$  (이때,  $R^6$ 은 아릴 또는 헤테로아릴임), 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰닐, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰닐, 아미노카르보닐 또는 아실아미노이고,  $R^h$  및  $R^i$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰닐, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰닐, 아미노카르보닐, 아실아미노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서  $R^g$ ,  $R^h$  및  $R^i$  중의 방향족 또는 지환족 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰닐, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰닐, 아미노카르보닐 또는 아실아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^j$ ,  $R^k$  또는  $R^l$ 로 임의로 치환되지만,

[0076] 단, (i)  $R^1$  및  $R^2$ 가 메틸이고,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 가 수소이며,  $Ar^1$ 이 3-히드록시페닐인 경우,  $Ar^2$ 는 4-시아노페닐 또는 4-1H-테트라졸-5-일페닐이 아니고, (ii)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 가 수소이고,  $Ar^1$ 이 페닐인 경우,  $Ar^2$ 는 페닐 또는 4-클로로페닐이 아니다.

[0077] 상기 방법에서의 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은

[0078]  $R^1$  및  $R^2$ 가 독립적으로 수소 또는 알킬이고,

[0079]  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 가 수소이며,

[0080]  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 독립적으로 페닐이고, 각각의 고리는  $R^g$  또는  $R^h$ 로 임의로 치환되며, 여기서  $R^g$  및  $R^h$ 는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 알콕시, 알킬카르보닐 또는 알콕시카르보닐인 것이다.

[0081] 상기 방법에서의 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은

[0082]  $R^1$  및  $R^2$ 가 독립적으로 수소 또는 알킬이고,

[0083]  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 가 수소이며,

[0084]  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 독립적으로 페닐이고, 각각의 고리는  $R^g$  또는  $R^h$ 로 임의로 치환되며, 여기서  $R^g$  및  $R^h$ 는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 알콕시, 알킬카르보닐 또는 알콕시카르보닐이며,  $R^3$ 기,  $Ar^1$ 기 및  $Ar^2$ 기를 보유하는 탄소에서의 입체화학은 (R)인 것이다.

# [0085] 정의

[0086] 달리 언급하지 않는다면, 본 명세서와 청구의 범위에서 사용된 하기 용어는 본 출원의 목적에 따라 정의되며, 하기하는 의미를 갖는다:

[0087] "알킬"은 1개 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3개 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 2-프로필, 부틸 (모든 이성질체 형태를 포함함), 펜틸 (모든 이성질체 형태를 포함함) 등을 의미한다.

[0088] "지환족"은 비-방향족 고리, 예컨대 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 의미한다.

[0089] "알킬렌"은 달리 언급하지 않는다면 1개 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3개 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼, 예컨대 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 1-메틸프로필렌, 2-메틸프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 등을 의미한다.

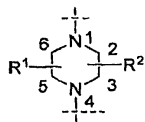
- [0090] "알킬티오"는 -SR 라디칼 (여기서, R은 상기 정의한 바와 같은 알킬임), 예컨대 메틸티오, 에틸티오 등을 의미한다.
- [0091] "알킬술포닐"은 -SO<sub>2</sub>R 라디칼 (여기서, R은 상기 정의한 바와 같은 알킬임), 예컨대 메틸술포닐, 에틸술포닐 등을 의미한다.
- [0092] "아미노"는 -NH<sub>2</sub>를 의미한다.
- [0093] "알킬아미노"는 -NHR 라디칼 (여기서, R은 상기 정의한 바와 같은 알킬임), 예컨대 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노 또는 2-프로필아미노 등을 의미한다.
- [0094] "알콕시"는 -OR 라디칼 (여기서, R은 상기 정의한 바와 같은 알킬임), 예컨대 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 2-프로폭시, n-, 이소- 또는 tert-부톡시 등을 의미한다.
- [0095] "알콕시카르보닐"은 -C(O)OR 라디칼 (여기서, R은 상기 정의한 바와 같은 알킬임), 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 등을 의미한다.
- [0096] "알콕시알킬"은 상기 정의한 바와 같은 1개 이상의 알콕시기, 바람직하게는 1개 또는 2개의 알콕시기로 치환된, 1개 내지 6개의 탄소 원자의 선형 1가 탄화수소 라디칼 또는 3개 내지 6개 탄소의 분지형 1가 탄화수소 라디칼, 예컨대 2-메톡시에틸, 1-, 2- 또는 3-메톡시프로필, 2-에톡시에틸 등을 의미한다.
- [0097] "알콕시알킬옥시" 또는 "알콕시알콕시"는 -OR 라디칼 (여기서, R은 상기 정의한 바와 같은 알콕시알킬임), 예컨대 메톡시에톡시, 2-에톡시에톡시 등을 의미한다.
- [0098] "아미노알킬"은 1개 이상, 바람직하게는 1개 또는 2개의 -NRR' (여기서, R은 수소, 알킬 또는 -COR<sup>a</sup>이고, R<sup>a</sup>는 알킬 (각각 상기 정의한 바와 같음)이고, R'는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬 또는 할로알킬 (각각 본원에서 정의한 바와 같음)로부터 선택됨)로 치환된 1개 내지 6개의 탄소 원자의 선형 1가 탄화수소 라디칼 또는 3개 내지 6개 탄소의 분지형 1가 탄화수소 라디칼, 예를 들어 아미노메틸, 메틸아미노에틸, 2-에틸아미노-2-메틸에틸, 1,3-디아미노프로필, 디메틸아미노메틸, 디에틸아미노에틸, 아세틸아미노프로필 등을 의미한다.
- [0099] "아미노알콕시"는 -OR 라디칼 (여기서, R은 상기 정의한 바와 같은 아미노알킬임), 예컨대 2-아미노에톡시, 2-디메틸아미노프로폭시 등을 의미한다.
- [0100] "아미노카르보닐"은 -CONRR' 라디칼 (여기서, R은 독립적으로 수소, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 아미노알킬 (각각 본원에서 정의한 바와 같음)이고, R'는 수소, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 아미노알킬 (각각 본원에서 정의한 바와 같음)임), 예컨대 -CONH<sub>2</sub>, 메틸아미노카르보닐, 디메틸아미노카르보닐 등을 의미한다.
- [0101] "아미노술포닐"은 -SO<sub>2</sub>NRR' 라디칼 (여기서, R은 독립적으로 수소, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 아미노알킬 (각각 본원에서 정의한 바와 같음)이고, R'는 수소, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 아미노알킬 (각각 본원에서 정의한 바와 같음)임), 예컨대 -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 메틸아미노술포닐, 디메틸아미노술포닐 등을 의미한다.
- [0102] "아실"은 -COR 라디칼 (여기서, R은 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬 (각각 본원에서 정의한 바와 같음)임), 예컨대 아세틸, 프로피오닐, 벤조일, 피리디닐카르보닐 등을 의미한다. R이 알킬인 경우, 상기 라디칼은 본원에서 알킬카르보닐이라고도 지칭된다.
- [0103] "아실아미노"는 -NHCOR 라디칼 (여기서, R은 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬 (각각 본원에서 정의한 바와 같음)임), 예컨대 아세틸아미노, 프로피오닐아미노 등을 의미한다.
- [0104] "아릴"은 6개 내지 10개 고리 원자의 1가 모노시클릭 또는 바이시클릭 방향족 탄화수소 라디칼, 예컨대 페닐 또는 나프틸을 의미한다.

[0105] "아르알킬"은 -(알킬렌)-R 라디칼 (여기서, R은 상기 정의한 바와 같은 아틸임)을 의미한다.

[0106] "시클로알킬"은 3개 내지 10개 탄소 원자의 시클릭 포화 1가 탄화수소 라디칼 (여기서, 1개 또는 2개의 탄소 원자가 -C(O)-기로 대체될 수 있음), 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실 등을 의미한다.

[0107] "시클로알킬알킬"은 -(알킬렌)-R 라디칼 (여기서, R은 상기 정의한 바와 같은 시클로알킬임), 예컨대 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸에틸 또는 시클로헥실메틸 등을 의미한다.

[0108] "카르복시"는 -COOH를 의미한다.



[0109] "중양의 피페라지닐 고리"는 화학식 I에서의 고리를 지칭하고, 상기 나타낸 바와 같이 번호를 매긴다.

[0110] "이치환된 아미노"는 -NRR' 라디칼 (여기서, R 및 R'는 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아실, 술폰, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 아미노알킬 (각각 본원에서 정의한 바와 같음)임), 예컨대 디메틸아미노, 페닐메틸아미노 등을 의미한다.

[0111] "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도, 바람직하게는 플루오로 또는 클로로를 의미한다.

[0112] "할로알킬"은 상기 정의한 바와 같은 알킬 라디칼을 의미하며, 이것은 1개 이상의 할로젠 원자, 바람직하게는 1개 내지 5개의 할로젠 원자, 바람직하게는 불소 또는 염소로 치환되고, 상이한 할로젠으로 치환된 것, 예컨대 -CH<sub>2</sub>Cl, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 등을 포함한다. 알킬이 오직 플루오로로만 치환된 경우, 이것은 본 출원에서 플루오로알킬이라고 지칭된다.

[0113] "할로알콕시"는 -OR 라디칼 (여기서, R은 상기 정의한 바와 같은 할로알킬임), 예컨대 -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> 등을 의미한다. R이 알킬이 오직 플루오로로만 치환된 할로알킬인 경우, 이것은 본 출원에서 플루오로알콕시라고 지칭된다.

[0114] "히드록시알킬"은 1개 또는 2개의 히드록시기로 치환된 1개 내지 6개의 탄소 원자의 선형 1가 탄화수소 라디칼 또는 3개 내지 6개 탄소의 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 의미하지만, 2개의 히드록시기가 존재하는 경우에는 이것들이 동일 탄소 원자에 함께 존재하지는 않는다. 대표적인 예는 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 2-히드록시프로필, 3-히드록시프로필, 1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필, 2-히드록시부틸, 3-히드록시부틸, 4-히드록시부틸, 2,3-디히드록시프로필, 1-(히드록시메틸)-2-히드록시에틸, 2,3-디히드록시부틸, 3,4-디히드록시부틸 및 2-(히드록시메틸)-3-히드록시프로필, 바람직하게는 2-히드록시에틸, 2,3-디히드록시프로필, 및 1-(히드록시메틸)-2-히드록시에틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0115] "히드록시알콕시" 또는 "히드록시알킬옥시"는 -OR 라디칼 (여기서, R은 상기 정의한 바와 같은 히드록시알킬임)을 의미한다.

[0116] "헤테로시클릴"은 5개 내지 8개 고리 원자의 포화 또는 불포화 1가 모노시클릭이고, 여기서 1개 또는 2개의 고리 원자는 N, O 또는 S(O)<sub>n</sub> (여기서, n은 0 내지 2의 정수임)으로부터 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자는 C인 것을 의미한다. 헤테로시클릴 고리는 본원에서 정의된 바와 같은 (1개의) 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 임의로 융합되지만, 상기 아릴 및 헤테로아릴 고리는 모노시클릭이다. 모노시클릭 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합된 헤테로시클릴 고리는 본 출원에서 "바이시클릭 헤테로시클릴" 고리라고도 지칭된다. 추가로, 헤테로시클릴 고리 중의 1개 또는 2개의 고리 탄소 원자는 임의로 -CO-기로 대체될 수 있다. 보다 구체적으로, 용어 헤테로시클릴은 피롤리디노, 피페리디노, 호모피페리디노, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소피페리디닐, 모르폴리노, 피페라지노, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리노 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로시클릴 고리가 불포화인 경우, 이것은 1개 또는 2개의 고리 이중 결합을 함유할 수 있지만, 상기 고리는 방향족이 아니다. 헤테로시클릴기가 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 경우, 이것은 본원에서 헤테로시클로아미노라고도 지칭되며, 헤테로시클릴기의 서브세트이다. 헤테로시클릴기가 포화 고리이고 상기 언급한 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합되지 않은 경우, 이것은 본원에서 포화 모노시클릭 헤테로시클릴이라고도 지칭된다.



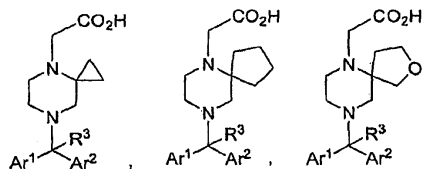
[0117] "헤테로시클릴알킬"은 -(알킬렌)-R 라디칼 (여기서, R은 상기 정의한 바와 같은 헤테로시클릴 고리임), 예컨대 테트라히드로푸라닐메틸, 피페라지닐메틸, 모르폴리닐에틸 등을 의미한다.

[0118] "헤테로아릴"은 5개 내지 10개 고리 원자의 1가 모노시클릭 또는 바이시클릭 방향족 라디칼이며, 여기서 1개 이상, 바람직하게는 1개, 2개 또는 3개의 고리 원자가 N, O 또는 S로부터 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자는 탄소인 것을 의미한다. 대표적인 예는 피롤릴, 티에닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0119] "헤테로아르알킬"은 -(알킬렌)-R 라디칼 (여기서, R은 상기 정의한 바와 같은 헤테로아릴임)을 의미한다.

[0120] "일치환된 아미노"는 -NHR 라디칼 (여기서, R은 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아실, 술폰, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 아미노알킬 (각각 본원에서 정의한 바와 같음)임), 예컨대 메틸아미노, 페닐아미노, 히드록시에틸아미노 등을 의미한다.

[0121] "스피로" 화합물은 단지 1개의 원자를 통해 연결된 고리를 갖는 바이시클릭 화합물이고, 상기 연결된 원자는 스피로원자라고도 불리며, 가장 흔하게는 4차 탄소 ("스피로 탄소")이다. 대표적인 예는



등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0122] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 전구약물을 포함한다. 용어 전구약물은 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여된 경우에 화학식 I의 활성 성분을 방출할 수 있는 공유 결합된 캐리어를 나타내려는 것이다. 활성 성분의 방출은 생체내에서 일어난다. 전구약물은 당업자에게 공지된 기술로 제조될 수 있다. 이러한 기술은 일반적으로 해당 화합물의 적절한 관능기를 변형시킨다. 그러나, 이러한 변형된 관능기는 생체내에서 또는 통상의 조작으로 원래의 관능기를 재생성한다. 화학식 I의 화합물의 전구약물은 히드록시기, 아미노기, 카르복실기 또는 유사한 기가 변형된 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는 에스테르 (예컨대 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체), 카르바메이트 (예컨대 화학식 I의 화합물의 히드록시 또는 아미노 관능기의 N,N-디메틸아미노카르보닐), 아마이드 (예컨대 트리플루오로아세틸아미노, 아세틸아미노 등) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 화학식 I의 화합물의 전구약물 또한 본 발명의 범위에 속한다.

[0123] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 보호된 유도체도 포함한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물이 히드록시기, 카르복시기, 티올기, 또는 질소 원자(들)을 함유하는 임의의 기와 같은 기를 함유하는 경우, 이들 기는 적합한 보호기로 보호될 수 있다. 적합한 보호기의 종합적인 목록은 문헌 [T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. (1999)]에서 찾을 수 있으며, 상기 문헌의 개시 내용은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다. 화학식 I의 화합물의 보호된 유도체는 당업계에 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

[0124] 화합물의 "제약상 허용가능한 염"은 제약상 허용가능하고 모(parent) 화합물의 원하는 약리 활성을 보유하는 염을 의미한다. 이러한 염은 다음을 포함한다:

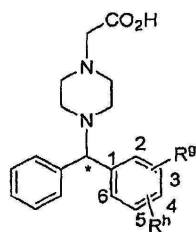
[0125] 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등으로 형성된 산 부가염; 또는 유기 산, 예컨대 포름산, 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포르술폰산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 무콘산 등으로 형성된 산 부가염; 또는

[0126] 모 화합물 중에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예컨대 알칼리 금속 이온, 알칼리성 토류 이온 또는 알루미늄 이온으로 대체되거나, 또는 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과 배위되어 형성된 염. 제약상 허용가능한 염은 비-독성이라는 것이 이해된다. 적합한 제약상 허용가능한 염에 관한 추가의 정보는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack

Publishing Company, Easton, PA, 1985]에서 찾을 수 있으며, 상기 문헌은 본원에 참고로 포함된다.

- [0127] 본 발명의 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있다. 비대칭적으로 치환된 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 당업계에는 물질의 분할 등을 통해 광학 활성 형태를 제조하는 방법이 공지되어 있다. 모든 키랄, 부분입체이성질체, 라세미 형태는 특정 입체화학 또는 이성질체 형태를 구체적으로 표시하지 않는다면 본 발명의 범위에 속한다.
- [0128] 화학식 I의 특정 화합물은 호변이성질체 및/또는 기하 이성질체로 존재할 수 있다. 모든 가능한 호변이성질체 및 시스 및 트랜스 이성질체는 개개의 형태 및 이들의 혼합물로서 본 발명의 범위에 포함된다. 추가로, 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 알킬은 알킬기의 모든 가능한 이성질체 형태를 포함하지만, 단지 몇가지 예만이 기재되어 있다. 추가로, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴과 같은 시클릭기가 치환된 경우, 이것들은 모든 위치 이성질체를 포함하지만, 단지 몇가지 예만이 기재되어 있다. 추가로, 화학식 I의 화합물의 모든 다형성 형태 및 수화물도 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0129] "옥소"는 =O(기)를 의미한다.
- [0130] "임의의" 또는 "임의로"는 그 후에 기재되는 사건 또는 상황이 반드시 일어나야 하는 것은 아닐 수 있음을 의미하고, 상기 기재는 상기 사건 또는 상황이 발생한 예 및 발생하지 않은 예를 포함한다. 예를 들어, "알킬기로 임의로 치환된 헤테로시클릴기"는 상기 알킬이 반드시 존재해야 하는 것은 아닐 수 있음을 의미하고, 상기 기재는 헤테로시클릴기가 알킬기로 치환된 상태 및 헤테로시클릴기가 알킬기로 치환되지 않은 상태를 포함한다.
- [0131] "제약상 허용가능한 담체 또는 부형제"는 일반적으로 안전하고 비-독성이며 생물학적으로 또는 다른 면에서도 바람직하지 못하지 않은 제약 조성물을 제조하는데 유용한 담체 또는 부형제를 의미하고, 수의학적 용도 뿐만이 아니라 인간 제약 용도에도 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함한다. 본 명세서 및 청구의 범위에서 사용된 바와 같이, "제약상 허용가능한 담체/부형제"는 이러한 부형제 1종 및 1종 초과 둘다를 포함한다.
- [0132] "술포닐"은  $-SO_2R$  라디칼 (여기서, R은 알킬, 할로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬 (각각 본원에서 정의한 바와 같음)임), 예컨대 메틸술포닐, 페닐술포닐, 벤질술포닐, 피리디닐술포닐 등을 의미한다.
- [0133] 청구의 범위 및 본 출원 명세서 중  $R^1$ 기 및  $R^2$ 기의 정의에서의 어구 "...여기서, 상기 언급한 고리는 ...로부터 독립적으로 선택된  $R^a$ ,  $R^b$  또는  $R^c$ 로 임의로 치환된다" 및 청구의 범위 및 본 출원 명세서에서 화학식 I 및 화학식 IA 내지 화학식 IF의 화합물에 대한 다른 기 [예컨대  $Ar^1$ 기 및  $Ar^2$ 기]에 대하여 사용된 유사 어구는, 상기 고리가 달리 표시하지 않는 한은 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있다는 의미이다.
- [0134] 질환의 "치료하는" 또는 "치료"는 다음을 포함한다:
- [0135] (1) 질환의 예방, 즉 질환에 노출될 수 있거나 질환에 걸리기 쉬울 수 있지만 질환의 증상을 아직 겪지 않았거나 나타내지 않는 포유동물에서 상기 질환의 임상적 증상이 발병하지 않게 하는 것,
- [0136] (2) 질환의 억제, 즉 질환 또는 그의 임상적 증상이 발병하는 것을 정지시키거나 감소시키는 것, 또는
- [0137] (3) 질환의 경감, 즉 질환 또는 그의 임상적 증상이 퇴행되도록 하는 것.
- [0138] "치료 유효량"은 화학식 I의 화합물을 질환 치료를 위해 포유 동물에게 투여한 경우에 상기 질환에 대한 그러한 처치가 효과를 나타내기에 충분한 상기 화학식 I의 화합물의 양을 의미한다. "치료 유효량"은 화합물, 질환 및 그의 중증도 및 치료받을 포유동물의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다.
- [0139] 본 발명의 대표적인 화합물을 하기 표 1 내지 표 8에 나타내었다:
- [0140] 표 1은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 가 수소이고,  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 페닐이며, 여기서  $Ar^2$ 는 하기 나타낸 바와 같은  $R^g$  및  $R^h$ 로 치환된 화학식 I의 대표적인 화합물을 보여주며, 표 아래에 기재한 바와 같이 명명된다:

표 1



화합물 번호	R <sup>B</sup>	R <sup>h</sup>	*C에서의 입체 화학	
1	3-CF <sub>3</sub>	없음	<i>R</i>	
2	3-Br	없음	<i>RS</i>	
3	3-CF <sub>3</sub>	없음	<i>RS</i>	
4	3-Cl	5-Cl	<i>RS</i>	
5	3-CF <sub>3</sub>	없음	<i>S</i>	
6	4-Br	없음	<i>RS</i>	
7	없음	없음	-	
8	4-Cl	없음	<i>RS</i>	2 HCl
9	4-CF <sub>3</sub>	없음	<i>RS</i>	2 HCl
10	2-Br	없음	<i>RS</i>	2 HCl
11	없음	3-페닐	<i>RS</i>	2 HCl
12	4-Br	없음	<i>S</i>	2 HCl
13	4-Br	없음	<i>R</i>	2 HCl
14	3-Br	없음	<i>S</i>	2 HCl
15	3-Br	없음	<i>R</i>	2 HCl

[0141]

[0142] (R)-2-(4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,

[0143] 2-(4-((3-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,

[0144] 2-(4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,

[0145] 2-(4-((3,5-디클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,

[0146] (S)-2-(4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,

[0147] 2-(4-((4-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,

[0148] 2-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)아세트산,

[0149] 2-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,

[0150] 2-(4-(페닐(4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,

[0151] 2-(4-((2-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,

[0152] 2-(4-((3-바이페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,

[0153] (S)-2-(4-((4-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,

[0154] (R)-2-(4-((4-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,

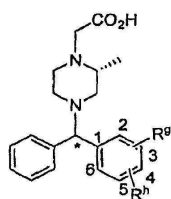
[0155] (S)-2-(4-((3-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염, 및

[0156] (R)-2-(4-((3-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염.



[0157] 표 2는 R<sup>1</sup>이 (R)-메틸이고, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>가 수소이고, Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>가 페닐이며, 여기서 Ar<sup>2</sup>는 하기 나타낸 바와 같은 R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>로 치환된 화학식 I의 대표적인 화합물을 보여주며, 표 아래에 기재한 바와 같이 명명된다:

표 2



화합물 번호	R <sup>g</sup>	R <sup>h</sup>	*C에서의 입체 화학	
16	3-CF <sub>3</sub>	없음	RS	
17	3-Br	없음	RS	
18	없음	없음	(입체 화학 없음)	2 HCl
19	3-I	없음	R	2 HCl
20	3-Br	없음	R	2 HCl
21	3-Br	없음	S	2 HCl
22	없음	3-페닐	RS	2 HCl
23	3-CF <sub>3</sub>	없음	S	2 HCl
24	3-CF <sub>3</sub>	없음	R	2 HCl
25	4-Cl	없음	RS	2 HCl
26	없음	4-페닐	RS	2 HCl
27	4-Br	없음	RS	2 HCl
28	4-CN	없음	RS	
29	3-Cl	없음	RS	2 HCl
30	없음	3-페닐	R	

[0158]

화합물 번호	R <sup>g</sup>	R <sup>h</sup>	*C 에서의 입체화학	
31	3-SCH <sub>3</sub>	없음	<i>RS</i>	
32	2-Br	없음	<i>S</i>	
33	2-Br	없음	<i>R</i>	
34	3-CH <sub>3</sub>	없음	<i>R</i>	
35	3-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	없음	<i>R</i>	
36	4-F	없음	<i>RS</i>	
37	3-F	없음	<i>RS</i>	
38	없음	3-티엔-2-일	<i>R</i>	
39	3-SCH <sub>3</sub>	없음	<i>R</i>	
40	3-SCH <sub>3</sub>	없음	<i>S</i>	
41	4-SCH <sub>3</sub>	없음	<i>R</i>	
42	2-F	없음	<i>S</i>	
43	2-F	없음	<i>R</i>	
44	3-OCF <sub>3</sub>	없음	<i>S</i>	
45	3-OCF <sub>3</sub>	없음	<i>R</i>	
46	없음	4-페닐	<i>R</i>	
47	없음	4-(2-CH <sub>3</sub> 페닐)	<i>R</i>	
48	없음	4-(3-CH <sub>3</sub> 페닐)	<i>R</i>	
49	없음	4-(4-CH <sub>3</sub> 페닐)	<i>R</i>	
50	2-F	4-F	<i>S</i>	
51	2-F	4-F	<i>R</i>	
52	4-F	없음	<i>S</i>	
53	4-F	없음	<i>R</i>	
54	3-F	없음	<i>S</i>	
55	3-F	없음	<i>R</i>	
55A	4-(2-페닐에틸 )	없음	<i>R</i>	
55B	3-(2-피리딘 -3-일에틸 )	없음	<i>R</i>	
55C	3-(2-피리딘 -4-일에틸 )	없음	<i>R</i>	

[0159]

[0160] 2-((R)-2-메틸-4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,

[0161] 2-((R)-4-((3-브로모페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,

[0162] (R)-2-(4-벤즈히드릴-2-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,

[0163] 2-((R)-4-((R)-(3-요오도페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,

[0164] 2-((R)-4-((R)-(3-브로모페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,

[0165] 2-((R)-4-((S)-(3-브로모페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,

[0166] 2-((R)-2-메틸-4-(바이페닐-3-일-페닐-메틸)-피페라진-1-일)-아세트산 디히드로클로라이드 염,

[0167] 2-((R)-2-메틸-4-((S)-페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,

[0168] 2-((R)-2-메틸-4-((R)-페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,

[0169] 2-((R)-4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,

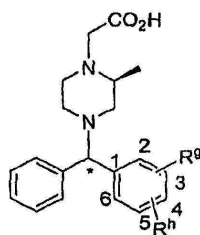
[0170] 2-((R)-2-메틸-4-(바이페닐-4-일-페닐-메틸)-피페라진-1-일)-아세트산 디히드로클로라이드 염,

[0171] 2-((R)-4-((4-브로모페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,

[0172] 2-((R)-4-((4-시아노페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,

- [0173] 2-((R)-4-((3-클로로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,
- [0174] 2-((R)-4-((R)-[1,1'-바이페닐]-3-일(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,
- [0175] 2-((R)-2-메틸-4-((3-(메틸티오)페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,
- [0176] 2-((R)-4-((S)-(2-브로모페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,
- [0177] 2-((R)-4-((R)-(2-브로모페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,
- [0178] 2-((R)-2-메틸-4-((R)-페닐(m-톨릴)메틸)피페라진-1-일)아세트산,
- [0179] 2-((R)-4-((R)-(3-이소프로필페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,
- [0180] 2-((R)-4-((4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,
- [0181] 2-((R)-4-((3-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,
- [0182] 2-((R)-2-메틸-4-((R)-페닐(3-(티오펜-2-일)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,
- [0183] 2-((R)-2-메틸-4-((R)-(3-(메틸티오)페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,
- [0184] 2-((R)-2-메틸-4-((S)-(3-(메틸티오)페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,
- [0185] 2-((R)-2-메틸-4-((R)-(4-(메틸티오)페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,
- [0186] 2-((R)-4-((S)-(2-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,
- [0187] 2-((R)-4-((R)-(2-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,
- [0188] 2-((R)-2-메틸-4-((S)-페닐(3-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,
- [0189] 2-((R)-2-메틸-4-((R)-페닐(3-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,
- [0190] [(R)-4-((R)-바이페닐-4-일-페닐-메틸)-2-메틸-피페라진-1-일]-아세트산,
- [0191] [(R)-2-메틸-4-[(R)-(2'-메틸-바이페닐-4-일)-페닐-메틸]-피페라진-1-일]-아세트산,
- [0192] [(R)-2-메틸-4-[(R)-(3'-메틸-바이페닐-4-일)-페닐-메틸]-피페라진-1-일]-아세트산,
- [0193] [(R)-2-메틸-4-[(R)-(4'-메틸-바이페닐-4-일)-페닐-메틸]-피페라진-1-일]-아세트산,
- [0194] 2-((R)-4-((S)-(2,4-디플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,
- [0195] 2-((R)-4-((R)-(2,4-디플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,
- [0196] 2-((R)-4-((S)-(4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,
- [0197] 2-((R)-4-((R)-(4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,
- [0198] 2-((R)-4-((S)-(3-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,
- [0199] 2-((R)-4-((R)-(3-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,
- [0200] 2-((R)-2-메틸-4-((R)-페닐(4-(2-페닐에티닐)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,
- [0201] 2-((R)-2-메틸-4-((R)-페닐(3-(2-피리딘-3-일에티닐)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산, 및
- [0202] 2-((R)-2-메틸-4-((R)-페닐(3-(2-피리딘-4-일에티닐)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산.
- [0203] 표 3은 R<sup>1</sup>이 (S)-메틸이고, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>가 수소이고, Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>가 페닐이며, 여기서 Ar<sup>2</sup>는 하기 나타낸 바와 같은 R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>로 치환된 화학식 I의 대표적인 화합물을 보여주며, 표 아래에 기재한 바와 같이 명명된다:

표 3



화합물 번호	R <sup>g</sup>	R <sup>h</sup>	*C에서의 입체화학	
56	없음	없음	(입체화학 없음)	2 HCl
57	3-CF <sub>3</sub>	없음	RS	2 HCl

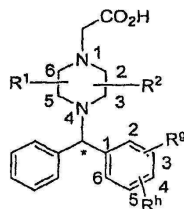
[0204]

[0205] (S)-2-(4-벤즈히드릴-2-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염, 및

[0206] 2-((S)-2-메틸-4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염.

[0207] 표 4는 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>가 수소이고, Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>가 페닐이며, 여기서 Ar<sup>2</sup>는 하기 나타낸 바와 같은 R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>로 치환되고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 하기 나타낸 바와 같은 화학식 I의 대표적인 화합물을 보여주며, 표 아래에 기재한 바와 같이 명명된다:

표 4



화합물 번호	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>g</sup>	R <sup>h</sup>	*C에서의 입체 화학	
58	H	3S-CH <sub>3</sub>	없음	없음	(입체화학 없음)	2 HCl
59	H	3R-CH <sub>3</sub>	없음	없음	(입체화학 없음)	2 HCl
60 및 62 [2종의 거울상 이성질체 (둘다 트랜스-디메틸임)의 혼합물]	2R-CH <sub>3</sub>	5S-CH <sub>3</sub>	없음	없음	(입체화학 없음)	2 HCl
62	2S-CH <sub>3</sub>	5R-CH <sub>3</sub>	없음	없음	(입체화학 없음)	2 HCl
63	H	3R-CH <sub>3</sub>	없음	4-페닐	RS	

[0208]

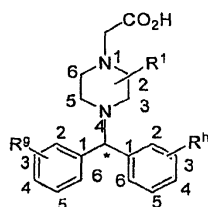
[0209] (S)-2-(4-벤즈히드릴-3-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,

[0210] (R)-2-(4-벤즈히드릴-3-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,

- [0211] 2-((2,5-트랜스)-4-벤즈히드릴-2,5-디메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,  
 [0212] 2-((2,5-시스)-4-벤즈히드릴-2,5-디메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염, 및  
 [0213] 2-((R)-3-메틸-4-(페닐(4-디페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산.

[0214] 표 5는 R<sup>1</sup>이 하기 나타낸 바와 같고, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>가 수소이고, Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>가 페닐이며, 여기서 Ar<sup>1</sup>은 하기 나타낸 바와 같은 R<sup>6</sup>로 치환되고, Ar<sup>2</sup>는 하기 나타낸 바와 같은 R<sup>h</sup>로 치환된 화학식 I의 대표적인 화합물을 보여주며, 표 아래에 기재한 바와 같이 명명된다:

표 5



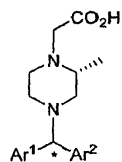
화합물 번호	R <sup>6</sup>	R <sup>h</sup>	R <sup>1</sup>	*C에서의 입체 화학	
64	3-Cl	3-Cl	2 <i>R</i> -CH <sub>3</sub>	(입체화학 없음)	
65	3-F	3-F	2 <i>R</i> -CH <sub>3</sub>	(입체화학 없음)	
66	4-CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	H	<i>RS</i>	
67	4-F	3-페닐	2 <i>R</i> -CH <sub>3</sub>	<i>RS</i>	2 HCl
68	4-Cl	4-Cl	2 <i>R</i> -CH <sub>3</sub>	(입체화학 없음)	2 HCl
69	4-F	3-Br	2 <i>R</i> -CH <sub>3</sub>	<i>RS</i>	2 HCl
70	4-F	4-F	3 <i>R</i> -CH <sub>3</sub>	(입체화학 없음)	2 HCl
71	4-F	4-F	2- <i>R</i> -CH <sub>3</sub>	(입체화학 없음)	
72	3-CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	2- <i>R</i> -CH <sub>3</sub>	(입체화학 없음)	
73	3-CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	H	(입체화학 없음)	

[0215]

- [0216] (R)-2-(4-(비스(3-클로로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 [0217] (R)-2-(4-(비스(3-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 [0218] 2-(4-((3-(트리플루오로메틸)페닐)(4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,  
 [0219] 2-(4-((4-플루오로페닐)(3-(디페닐)메틸))-2-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,  
 [0220] (R)-2-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,  
 [0221] 2-((R)-4-((3-브로모페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,  
 [0222] (R)-2-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염,  
 [0223] (R)-2-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,  
 [0224] (R)-2-(4-(비스(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산, 및  
 [0225] 2-(4-(비스(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산.

[0226] 표 6은 R<sup>1</sup>이 (R)-메틸이고, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>가 수소이고, Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>가 하기 나타낸 바와 같은 화학식 I의 대표적인 화합물을 보여주며, 표 아래에 기재한 바와 같이 명명된다:

표 6



화합물 번호	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	*C에서의 입체 화학	
74	티엔-2-일	3-CF <sub>3</sub> 페닐	RS	
75	티엔-2-일	3-CF <sub>3</sub> 페닐	R	
76	티엔-2-일	3-CF <sub>3</sub> 페닐	S	
77	시클로프로필	3-CF <sub>3</sub> 페닐	RS	2 HCl

[0227]

[0228] 2-((R)-2-메틸-4-(티오펜-2-일(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,

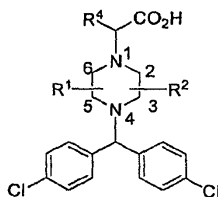
[0229] 2-((R)-2-메틸-4-((R)-티오펜-2-일(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산,

[0230] 2-((R)-2-메틸-4-((S)-티오펜-2-일(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산, 및

[0231] 2-((R)-4-(시클로프로필(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 염.

[0232] 표 7은 R<sup>5</sup> 및 R<sup>3</sup>이 수소이고, Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>가 각각 4-Cl페닐이며, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup>가 하기 나타난 바와 같은 화학식 I의 대표적인 화합물을 보여주며, 표 아래에 기재한 바와 같이 명명된다:

표 7



화합물 번호	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup> +R <sup>2</sup>	
78	H	H	2(R)-CH <sub>3</sub>		
79	(S)-CH <sub>3</sub>	H	3(R)-CH <sub>3</sub>		
80	H			3-=(O)	
81	(S)-CH <sub>3</sub>	H	2(R)-CH <sub>3</sub>		
82	(R)-CH <sub>3</sub>	H	2(R)-CH <sub>3</sub>		
83	H	H		2-=(O)	
84	H	6(S)-CH <sub>3</sub>	2(R)-CH <sub>3</sub>		2 HCl
85	H	2-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>		2 HCl
86	-CH <sub>3</sub>	H	H		2 HCl
87	H	H	2(R)-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2 HCl
88	H	H	H		2 HCl

[0233]

[0234] (R)-2-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산,

[0235] (S)-2-((R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)프로판산,

[0236] 2-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-옥소피페라진-1-일)아세트산,

CC(=O)N1CCN(C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C3(F)(F)F)CC1\*C1(C2=CC=CC=C2)N(C1)C(=O)O



포닐, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰, 아미노카르보닐 또는 아실로부터 독립적으로 선택된  $R^j$ ,  $R^k$  또는  $R^l$ 로 임의로 치환되며,

[0255] 다른 기들은 <발명의 요약>에서 정의한 바와 같다.

[0256] 이러한 (A)의 군 중에서, 화합물의 한 군은  $R^1$  및  $R^2$ 가 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되지만,  $R^1$  및  $R^2$  중 적어도 하나는 수소가 아닌 것이다.

[0257] 이러한 (A)의 군 중에서, 화합물의 또다른 군은  $R^1$  및  $R^2$ 가 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 것이다.

[0258] 이러한 (A)의 군 중에서, 화합물의 또다른 군은  $R^1$  및  $R^2$ 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시로부터 독립적으로 선택된 것이다.

[0259] 이러한 (A)의 군 중에서, 화합물의 또다른 군은  $R^1$  및  $R^2$ 가 수소인 것이다.

[0260] 이러한 (A)의 군 중에서, 화합물의 또다른 군은  $R^1$ 이 수소이고,  $R^2$ 가 알킬인 것이다.

[0261] 이러한 (A)의 군 중에서, 화합물의 또다른 군은  $R^1$ 이 수소이고,  $R^2$ 가 메틸인 것이다.

[0262] 이러한 (A)의 군 중에서, 화합물의 또다른 군은  $R^1$ 이 수소이고,  $R^2$ 가 메틸, 에틸, 프로필, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시이며, 카르복시메틸기로 치환된 피페라진 질소 원자에 대해 오르토인 탄소 원자에 위치하는 것이다.

[0263] 이러한 (A)의 군 중에서, 화합물의 또다른 군은  $R^1$ 이 수소이고,  $R^2$ 가 메틸, 에틸, 프로필, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시이고, 카르복시메틸기로 치환된 피페라진 질소 원자에 대해 오르토인 탄소 원자에 위치하며,  $R^2$ 기를 보유하는 탄소 원자에서의 입체화학이 (R)인 것이다.

[0264] 이러한 (A)의 군 중에서, 화합물의 또다른 군은  $R^1$ 이 수소이고,  $R^2$ 가 메틸이고, 카르복시메틸기로 치환된 피페라진 질소 원자에 대해 오르토인 탄소 원자에 위치하며,  $R^2$ 기를 보유하는 탄소 원자에서의 입체화학이 (R)인 것이다.

[0265] 이러한 (A)의 군 중에서, 화합물의 또다른 군은  $R^1$ 이 수소이고,  $R^2$ 가 메틸, 에틸, 프로필, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시이고, 카르복시메틸기로 치환된 피페라진 질소 원자에 대해 오르토인 탄소 원자에 위치하며,  $R^2$ 기를 보유하는 탄소 원자에서의 입체화학이 (S)인 것이다.

[0266] 이러한 (A)의 군 중에서, 화합물의 또다른 군은  $R^1$  및  $R^2$ 가 메틸, 에틸, 프로필, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시로부터 독립적으로 선택된 것이다.

[0267] 이러한 (A)의 군 중에서, 화합물의 또다른 군은  $R^1$  및  $R^2$ 가 메틸, 에틸, 프로필, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시로부터 독립적으로 선택되고,  $R^1$ 이 카르복시메틸기로 치환된 피페라진 질소 원자에 대해 오르토인 탄소 원자에 위치하며,  $R^2$ 가  $R^1$ 기를 보유하는 탄소 원자에 대해 파라인 탄소에 위치하는 것이다.

[0268] 이러한 (A)의 군 중에서, 화합물의 또다른 군은  $R^1$  및  $R^2$ 가 메틸, 에틸, 프로필, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡

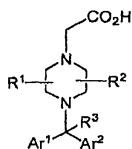


시로부터 독립적으로 선택되고,  $R^1$ 이 카르복시메틸기로 치환된 피페라진 질소 원자에 대해 오르토인 탄소 원자에 위치하고,  $R^2$ 가  $R^1$ 기를 보유하는 탄소 원자에 대해 파라인 탄소에 위치하며,  $R^1$ 기 및  $R^2$ 기를 보유하는 탄소 원자에서의 입체화학이 (R,S), (R,R), (S,R) 또는 (S,S)인 것이다.

[0269] 이러한 (A)의 군 중에서, 화합물의 또다른 군은  $R^1$ 이 수소이고,  $R^2$ 가 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이며, 상기 언급한 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시, 시아노, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^a$ ,  $R^b$  또는  $R^c$ 로 임의로 치환된 것이다.

[0270] (B) 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 IB로 대표되는 구조를 갖는다:

[0271] [화학식 IB]



[0272]

[0273] 상기 식에서,

[0274]  $R^1$  및  $R^2$ 는 함께 옥소기를 형성하고,

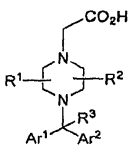
[0275]  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 는 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 언급한 고리 각각은  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환되고, 여기서  $R^g$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰, 아미노카르보닐 또는 아실아미노이고,  $R^h$  및  $R^i$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰, 아미노카르보닐, 아실아미노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서  $R^g$ ,  $R^h$  및  $R^i$  중의 방향족 또는 지환족 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰, 아미노카르보닐 또는 아실로부터 독립적으로 선택된  $R^j$ ,  $R^k$  또는  $R^l$ 로 임의로 치환되며,

[0276] 다른 기들은 <발명의 요약>에서 정의한 바와 같다.

[0277] 이러한 (B)의 군 중에서, 화합물의 한 군은 옥소기가 카르복시메틸기로 치환된 피페라진 질소 원자에 대해 오르토인 탄소 원자에 위치한 것이다.

[0278] (C) 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 IC로 대표되는 구조를 갖는다:

[0279] [화학식 IC]



[0280]

[0281] 상기 식에서,

[0282]  $R^1$  및  $R^2$ 는 동일 탄소 원자에 부착되고, 이것들이 합해져서 알킬, 알콕시, 플루오로, 플루오로알킬, 플루오로알콕시, 히드록시, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^d$ ,  $R^e$  또는  $R^f$ 로 임의로 치환된 시클로알킬을 형성하고,

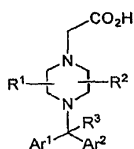
[0283]  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 는 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 언급한 고리 각각은  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환되고, 여기서  $R^g$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰일, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰일, 아미노카르보닐 또는 아실아미노이고,  $R^h$  및  $R^i$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰일, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰일, 아미노카르보닐 또는 아실로부터 독립적으로 선택된  $R^j$ ,  $R^k$  또는  $R^l$ 로 임의로 치환되며,

[0284] 다른 기들은 <발명의 요약>에서 정의한 바와 같다.

[0285] 이러한 (C)의 군 중에서, 화합물의 한 군은  $R^1$  및  $R^2$ 가 합해져서 알킬, 히드록시 또는 플루오로로부터 독립적으로 선택된  $R^d$  또는  $R^e$ 로 임의로 치환된 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실 고리를 형성하는 것이다.

[0286] (D) 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 ID로 대표되는 구조를 갖는다:

[0287] [화학식 ID]



[0288]

[0289] 상기 식에서,

[0290]  $R^1$  및  $R^2$ 는 동일 탄소 원자에 부착되고, 이것들이 합해져서 알킬, 알콕시, 플루오로, 플루오로알킬, 플루오로알콕시, 히드록시, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^d$ ,  $R^e$  또는  $R^f$ 로 임의로 치환된 모노시클릭 포화 헤테로시클릴을 형성하고,

[0291]  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 는 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 언급한 고리 각각은  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환되고, 여기서  $R^g$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰일, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰일, 아미노카르보닐 또는 아실아미노이고,  $R^h$  및  $R^i$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰일, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰일, 아미노카르보닐 또는 아실로부터 독립적으로 선택된  $R^j$ ,  $R^k$  또는  $R^l$ 로 임의로 치환되며,

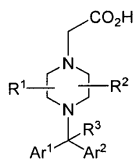
[0292] 다른 기들은 <발명의 요약>에서 정의한 바와 같다.

[0293] 이러한 (D)의 군 중에서, 화합물의 한 군은  $R^1$  및  $R^2$ 가 합해져서 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피페

리디닐 또는 피롤리디닐을 형성하고, 이때 각각의 고리는 1개 또는 2개의 알킬, 히드록시 또는 플루오로로부터 독립적으로 선택된  $R^d$  또는  $R^e$ 로 임의로 치환된 것이다.

[0294] (E) 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 IE로 대표되는 구조를 갖는다:

[0295] [화학식 IE]



[0296]

[0297] 상기 식에서,

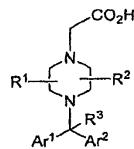
[0298]  $R^1$  및  $R^2$ 는 피페라진 고리의 탄소 원자 2와 5 위치 또는 탄소 원자 3과 6 위치에 부착되고, 이것들이 합해져서 -C1-C2-알킬렌쇄를 형성하며, 여기서 상기 알킬렌쇄의 1개 또는 2개의 수소 원자가 1개 또는 2개의 알킬로 임의로 치환될 수 있고,

[0299]  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 는 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 언급한 고리 각각은  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환되고, 여기서  $R^g$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰, 아미노카르보닐 또는 아실아미노이고,  $R^h$  및  $R^i$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰, 아미노카르보닐, 아실아미노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서  $R^g$ ,  $R^h$  및  $R^i$  중의 방향족 또는 지환족 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰, 아미노카르보닐 또는 아실로부터 독립적으로 선택된  $R^j$ ,  $R^k$  또는  $R^l$ 로 임의로 치환되며,

[0300] 다른 기들은 <발명의 요약>에서 정의한 바와 같다.

[0301] (F) 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 IF로 대표되는 구조를 갖는다:

[0302] [화학식 IF]



[0303]

[0304] 상기 식에서,

[0305]  $R^1$  및  $R^2$ 는 피페라진 고리의 탄소 원자 2와 5 위치 또는 탄소 원자 3과 6 위치에 부착되고, 이것들이 합해져서 -C1-C3-알킬렌쇄를 형성하며, 여기서 상기 알킬렌쇄의 탄소 원자 중 하나는 -NR-, -O-, -S(O)<sub>n</sub>- (이때, R은 수소 또는 알킬이고, n은 0 내지 2임)으로 대체되고, 추가로 상기 알킬렌쇄의 1개 또는 2개의 수소 원자가 1개 또는 2개의 알킬로 임의로 치환될 수 있고,

[0306]  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 는 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 언급한 고리 각각은  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환되고, 여기서  $R^g$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰, 아미노카르보닐 또는 아

실아미노이고,  $R^h$  및  $R^i$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰, 아미노카르보닐, 아실아미노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서  $R^g$ ,  $R^h$  및  $R^i$  중의 방향족 또는 지환족 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰, 아미노카르보닐 또는 아실로부터 독립적으로 선택된  $R^j$ ,  $R^k$  또는  $R^l$ 로 임의로 치환되며,

[0307] 다른 기들은 <발명의 요약>에서 정의한 바와 같다.

[0308] 이러한 (F)의 군 중에서, 화합물의 한 군은  $R^1$  및  $R^2$ 가 피페라진 고리의 탄소 원자 2와 5 위치 또는 탄소 원자 3과 6 위치에 부착되고, 이것들이 합해져서  $-C_1-C_2-$ 알킬렌을 형성하며, 여기서 상기 탄소 중 하나가  $-NR-$  (이때, R은 수소 또는 알킬임)로 대체된 것이다.

[0309] (a) 상기 실시양태 (A) 내지 (F) 및 그에 포함된 군에서, 화합물의 한 군은  $R^3$ 이 수소인 것이다. 이러한 군 중에서, 화합물의 한 군은  $R^3$ 기를 보유하는 탄소 원자에서의 입체화학이 (S)인 것이다. 이러한 군 중에서, 화합물의 한 군은  $R^3$ 기를 보유하는 탄소 원자에서의 입체화학이 (R)인 것이다.

[0310] (b) 상기 실시양태 (A) 내지 (F) 및 그에 포함된 군에서, 화합물의 또다른 군은  $R^3$ 이 알킬, 바람직하게는 메틸 또는 에틸인 것이다. 이러한 군 중에서, 화합물의 한 군은  $R^3$ 기를 보유하는 탄소 원자에서의 입체화학이 (S)인 것이다. 이러한 군 중에서, 화합물의 한 군은  $R^3$ 기를 보유하는 탄소 원자에서의 입체화학이 (R)인 것이다.

[0311] (c) 상기 실시양태 (A) 내지 (F) 및 그에 포함된 군에서, 화합물의 또다른 군은  $R^3$ 이 플루오로인 것이다. 이러한 군 중에서, 화합물의 한 군은  $R^3$ 기를 보유하는 탄소 원자에서의 입체화학이 (S)인 것이다. 이러한 군 중에서, 화합물의 한 군은  $R^3$ 기를 보유하는 탄소 원자에서의 입체화학이 (R)인 것이다.

[0312] (d) 상기 실시양태 (A) 내지 (F) 및 그에 포함된 군에서, 화합물의 또다른 군은  $R^3$ 이 플루오로알킬, 바람직하게는 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸인 것이다. 이러한 군 중에서, 화합물의 한 군은  $R^3$ 기를 보유하는 탄소 원자에서의 입체화학이 (S)인 것이다. 이러한 군 중에서, 화합물의 한 군은  $R^3$ 기를 보유하는 탄소 원자에서의 입체화학이 (R)인 것이다.

[0313] (i) 상기 실시양태 (A) 내지 (F), (a) 내지 (d) 및 그에 포함된 군, 및 (A) 내지 (F)와 (a) 내지 (d) 군의 조합으로 형성되는 군에서, 화합물의 한 군은  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 페닐이고, 각각의 페닐은 상기 정의한 바와 같이 임의로 치환된 것이다.

[0314] 이러한 실시양태 (i)에서, 화합물의 한 군은  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 페닐인 것이다. 이러한 실시양태에서, 화합물의 또다른 군은  $Ar^1$ 이 페닐이고,  $Ar^2$ 가 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 바람직하게는 메틸, 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시로부터 선택된  $R^g$ 로 치환된 페닐인 것이다.

[0315] 이러한 실시양태 (i)에서, 화합물의 또다른 군은  $Ar^1$ 이 페닐이고,  $Ar^2$ 가 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 바람직하게는 메틸, 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시로부터 선택된  $R^g$ 로 치환된 페닐이고, 상기  $R^g$ 가 페닐 고리의 3-위치에 위치하며,  $-CR^3Ar^1$ 기에 부착된 탄소 원자가 1-위치인 것이다.

[0316] 이러한 실시양태 (i)에서, 화합물의 또다른 군은  $Ar^1$ 이 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 바람직하게는 메틸, 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시로부터 선택된  $R^g$ 로 치

환된 페닐이고, 바람직하게는  $R^g$ 가 페닐 고리의 3-위치에 위치하며,  $Ar^2$ 가 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 바람직하게는 메틸, 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시로부터 선택된  $R^h$ 로 치환된 페닐이고, 바람직하게는  $R^h$ 가 페닐 고리의 3-위치에 위치하는 것이다.

[0317] (ii) 상기 실시양태 (A) 내지 (F), (a) 내지 (d) 및 그에 포함된 군, 및 (A) 내지 (F)와 (a) 내지 (d) 군의 조합으로 형성되는 군에서, 화합물의 또다른 군은  $Ar^1$ 이 페닐이고,  $Ar^2$ 가 헤테로아릴이며, 각각의 고리는 상기 정의한 바와 같이 임의로 치환된 것이다.

[0318] 이러한 실시양태 (ii)에서, 화합물의 한 군은  $Ar^1$ 이 페닐이고,  $Ar^2$ 가 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 또는 티에닐이며, 각각의  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 는 상기 정의한 바와 같이 임의로 치환된 것이다.

[0319] 이러한 실시양태 (ii)에서, 화합물의 또다른 군은  $Ar^1$ 이 페닐이고,  $Ar^2$ 가 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 바람직하게는 메틸, 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시로부터 독립적으로 선택된  $R^g$  또는  $R^h$ 로 임의로 치환된 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 또는 티에닐인 것이다.

[0320] 이러한 실시양태 (ii)에서, 화합물의 또다른 군은  $Ar^1$ 이 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 바람직하게는 메틸, 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시로부터 독립적으로 선택된  $R^g$  또는  $R^h$ 로 임의로 치환된 페닐이고,  $Ar^2$ 가 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 또는 티에닐, 바람직하게는 티에닐인 것이다.

[0321] (iii) 상기 실시양태 (A) 내지 (F), (a) 내지 (d) 및 그에 포함된 군, 및 (A) 내지 (F)와 (a) 내지 (d) 군의 조합으로 형성되는 군에서, 화합물의 또다른 군은  $Ar^1$ 이 페닐이고,  $Ar^2$ 가 헤테로시클릴이며, 각각의  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 상기 정의한 바와 같이 임의로 치환되지만,  $Ar^2$ 가 5원 헤테로아릴 고리에 융합되고 상기 정의한 바와 같이 임의로 치환된 피리미딘-4(3H)-온이 아닌 것이다.

[0322] 이러한 실시양태 (iii)에서, 화합물의 한 군은  $Ar^1$ 이 페닐이고,  $Ar^2$ 가 테트라히드로피라닐, 피페리디닐 또는 테트라히드로푸라닐이며, 각각의  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 상기 정의한 바와 같이 임의로 치환된 것이다.

[0323] 이러한 실시양태 (iii)에서, 화합물의 한 군은  $Ar^1$ 이 페닐이고,  $Ar^2$ 가 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 바람직하게는 메틸, 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시로부터 독립적으로 선택된  $R^g$  또는  $R^h$ 로 임의로 치환된 테트라히드로피라닐, 피페리디닐 또는 테트라히드로푸라닐인 것이다. 이러한 군 중에서, 화합물의 또다른 군은  $Ar^1$ 이 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 바람직하게는 메틸, 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시로부터 독립적으로 선택된  $R^g$  또는  $R^h$ 로 임의로 치환된 페닐이고,  $Ar^2$ 가 테트라히드로피라닐, 피페리디닐 또는 푸라닐인 것이다.

[0324] (iv) 상기 실시양태 (A) 내지 (F), (a) 내지 (d) 및 그에 포함된 군, 및 (A) 내지 (F)와 (a) 내지 (d) 군의 조합으로 형성되는 군에서, 화합물의 또다른 군은  $Ar^1$ 이 페닐이고,  $Ar^2$ 가 시클로알킬이며, 각각의  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 상기 정의한 바와 같이 임의로 치환된 것이다.

[0325] 이러한 실시양태 (iv)에서, 화합물의 한 군은  $Ar^1$ 이 페닐이고,  $Ar^2$ 가 시클로펜틸 또는 시클로헥실이며, 각각의  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 상기 정의한 바와 같이 임의로 치환된 것이다.

[0326] 이러한 실시양태 (iv)에서, 화합물의 한 군은  $Ar^1$ 이 페닐이고,  $Ar^2$ 가 시클로펜틸 또는 시클로헥실이며, 각각의  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 바람직하게는 메틸, 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시로부터 독립적으로 선택된  $R^g$  또는  $R^h$ 로 임의로 치환된 것이다.

- [0327] 이러한 실시양태 (iv)에서, 화합물의 한 군은  $Ar^1$ 이 페닐이고,  $Ar^2$ 가 시클로프로필이며,  $Ar^1$ 이 상기 정의한 바와 같이 임의로 치환된 것이다.
- [0328] 이러한 실시양태 (iv)에서, 화합물의 한 군은  $Ar^1$ 이 페닐이고,  $Ar^2$ 가 시클로프로필,  $Ar^1$ 이 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 바람직하게는 메틸, 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시로부터 독립적으로 선택된  $R^g$  또는  $R^h$ 로 임의로 치환된 것이다.
- [0329] (v) 상기 실시양태 (A) 내지 (F), (a) 내지 (d) 및 그에 포함된 군, 및 (A) 내지 (F)와 (a) 내지 (d) 군의 조합으로 형성되는 군에서, 화합물의 또다른 군은  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 상기 정의한 바와 같이 임의로 치환된 헤테로아릴인 것이다.
- [0330] 이러한 실시양태 (v)에서, 화합물의 한 군은  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 바람직하게는 메틸, 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시로부터 각각 독립적으로 선택된  $R^g$  또는  $R^h$ 로 임의로 치환된 헤테로아릴인 것이다.
- [0331] (vi) 상기 실시양태 (A) 내지 (F), (a) 내지 (d) 및 그에 포함된 군, 및 (A) 내지 (F)와 (a) 내지 (d) 군의 조합으로 형성되는 군에서, 화합물의 또다른 군은  $Ar^1$ 이 헤테로아릴이고,  $Ar^2$ 가 시클로알킬이며, 각각의  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 상기 정의한 바와 같이 임의로 치환된 것이다.
- [0332] (vii) 상기 실시양태 (A) 내지 (F), (a) 내지 (d) 및 그에 포함된 기에서, 화합물의 한 군은  $Ar^1$ 이 헤테로시클릴이고,  $Ar^2$ 가 헤테로아릴이며, 각각의  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 상기 정의한 바와 같이 임의로 치환된 것이다.
- [0333] (viii) 상기 실시양태 (A) 내지 (F), (a) 내지 (d) 및 그에 포함된 기에서, 화합물의 한 군은  $Ar^1$ 이 시클로알킬이고,  $Ar^2$ 가 헤테로시클릴이며, 각각의  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 상기 정의한 바와 같이 임의로 치환된 것이다.
- [0334] (ix) 상기 실시양태 (A) 내지 (F), (a) 내지 (d) 및 그에 포함된 기에서, 화합물의 한 군은  $Ar^1$ 이 시클로알킬이고,  $Ar^2$ 가 시클로알킬이며, 각각의  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 상기 정의한 바와 같이 임의로 치환된 것이다.
- [0335] 상기한 실시양태는 개개의 기 및 그에 포함된 서브기, 예컨대 (A) 내지 (F)의 군에 포함된 각각의 기 및 서브기의 모든 조합을 포함하며, (a) 내지 (d) 및 (i) 내지 (ix)의 군에 함유된 각각의 기 및 서브기 및 (a) 내지 (d) 및 (i) 내지 (ix)의 군의 조합으로 형성된 각각의 기와 독립적으로 조합될 수 있다.
- [0336] (G) 또다른 실시양태에서, 본 발명은  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서  $R^g$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰닐, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰닐, 아미노카르보닐 또는 아실아미노이고,  $R^h$  및  $R^i$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰닐, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰닐, 아미노카르보닐, 아실아미노, 아릴 또는 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되며, 여기서  $R^g$ ,  $R^h$  및  $R^i$  중의 방향족 또는 지환족 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰닐, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰닐, 아미노카르보닐 또는 아실아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^j$ ,  $R^k$  또는  $R^l$ 로 임의로 치환된 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0337] (H) 또다른 실시양태에서, 본 발명은  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서  $R^g$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰닐, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰닐, 아미노카르보닐 또는 아실아미노이고,  $R^h$  및  $R^i$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰닐, 아실, 카르복시, 알콕시카르보



닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술포닐, 아미노카르보닐, 아실아미노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서  $R^g$ ,  $R^h$  및  $R^i$  중의 방향족 또는 지환족 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술포닐, 아실, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술포닐, 아미노카르보닐 또는 아실아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^j$ ,  $R^k$  또는  $R^l$ 로 임의로 치환되지만,  $R^h$  및  $R^i$ 가 치환되거나 치환되지 않은 테트라졸은 아닌 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0338] (I) 또다른 실시양태에서, 본 발명은  $Ar^1$ 이 페닐이고,  $Ar^2$ 가  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고, 여기서  $R^g$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술포닐, 아실, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술포닐, 아미노카르보닐 또는 아실아미노이고,  $R^h$  및  $R^i$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술포닐, 아실, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술포닐, 아미노카르보닐, 아실아미노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서  $R^g$ ,  $R^h$  및  $R^i$  중의 방향족 또는 지환족 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술포닐, 아실, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술포닐, 아미노카르보닐 또는 아실아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^j$ ,  $R^k$  또는  $R^l$ 로 임의로 치환되지만,  $R^h$  및  $R^i$  중 어느 것도 치환되거나 치환되지 않은 테트라졸은 아닌 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

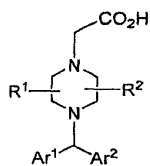
[0339] (J) 또다른 실시양태에서, 본 발명은  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 언급한 고리 각각은  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환되고, 여기서  $R^g$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술포닐, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술포닐, 아미노카르보닐 또는 아실아미노이고,  $R^h$  및  $R^i$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술포닐, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술포닐, 아미노카르보닐, 아실아미노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서  $R^g$ ,  $R^h$  및  $R^i$  중의 방향족 또는 지환족 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술포닐, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술포닐, 아미노카르보닐 또는 아실아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^j$ ,  $R^k$  또는  $R^l$ 로 임의로 치환되지만,

[0340] 단, (i)  $Ar^1$ 이 1개 이상의 히드록시 또는 알콕시로 치환된 페닐인 경우에는  $Ar^2$ 가 페닐, 또는 바이시클릭 고리의 페닐 부분을 통해 부착된 바이시클릭 헤테로아릴 (여기서, 상기 페닐 또는 바이시클릭 헤테로아릴 고리는 치환되거나 치환되지 않은 테트라졸릴로 치환됨)이 아니고, (ii)  $Ar^1$ 이 1개 이상의 히드록시 또는 알콕시로 치환된 페닐인 경우에는  $Ar^2$ 가 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리로 치환된 페닐 (여기서, 상기 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리는 카르복시, 알콕시카르보닐, 또는 치환되거나 치환되지 않은 테트라졸 고리로 치환됨)이 아니고, (iii)  $Ar^1$ 이 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴로 치환된 5원 헤테로아릴 고리인 경우에는  $Ar^2$ 가 5원 또는 6원의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리 (여기서, 상기 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리는 1개 이상의 질소 고리 원자를 함유함)가 아니며, (iv)  $Ar^1$ 이 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고,  $Ar^2$ 가 N-3 질소에서  $R^h$ 로 치환되거나 치환되지 않은 피리미딘-4(3H)-온이고, C-2 고리 탄소를 통해  $-CR^3$ -탄소에 부착된 경우에는 이것이 5원 헤테로아릴 고리에 융합되지 않은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0341] 상기 실시양태 (G) 내지 (J)에서, 화학식 I의 화합물의 다른 군은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 (A) 내지 (F), (a) 내지 (d), 및 (i) 내지 (ix)에 포함된 기 및 서브기 및 이들의 조합에서 정의된 바와 같은 것이다.

[0342] (J') 또다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

[0343] <화학식 I>



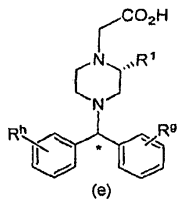
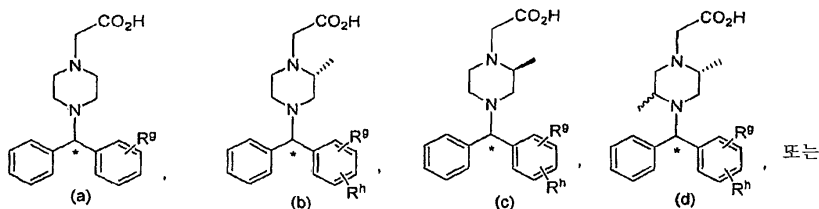
[0344]

[0345] 상기 식에서,

[0346]  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고,

[0347]  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 는 독립적으로 페닐이고, 각각의 고리는  $R^g$  또는  $R^h$ 로 임의로 치환되며, 여기서  $R^g$  및  $R^h$ 는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 알콕시, 알킬카르보닐 또는 알콕시카르보닐이다. 상기 군 중의 한 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 수소이다. 상기 군 중의 또다른 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^2$  중 적어도 하나는 수소가 아니다.

[0348] 상기 군 중의 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 구조 중 하나를 갖는다:



[0349]

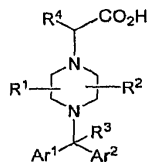
[0350] 상기 식에서,

[0351]  $R^1$ 은 수소 또는 메틸이고,  $R^g$  및  $R^h$ 는 독립적으로 존재하지 않거나, 알킬, 할로, 할로알킬 또는 할로알콕시이지만, 화합물 (a)에서  $R^g$ 는 부재가 아니다. 상기 군 중의 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 (a) 내지 (e)의 구조 중 하나를 가지며, 이때  $R^g$ 기는 페닐 고리의 3-위치에 부착되고,  $R^g$  및  $R^h$ 는 독립적으로 메틸, 클로로, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시이다. 상기 군 중의 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 (a) 내지 (e)의 구조 중 하나를 가지며, 이때  $R^g$ 기는 페닐 고리의 3-위치에 부착되고,  $R^g$  및  $R^h$ 는 독립적으로 메틸, 클로로, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시이며, \*C에서의 입체화학은 (R)이다. 이러한 군에 속하는 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 (a) 내지 (e)의 구조 중 하나를 가지며, 여기서  $R^g$ 기는 페닐 고리의 3-위치에 부착된다. 상기 군 중의 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 (a) 내지 (e)의 구조 중 하나를 가지며, 여기서  $R^g$ 기는 페닐 고리의 3-위치에 부착되고, \*C에서의 입체화학은 (R)이다.

[0352] (K) 또다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:



[0353] <화학식 I>



[0354]

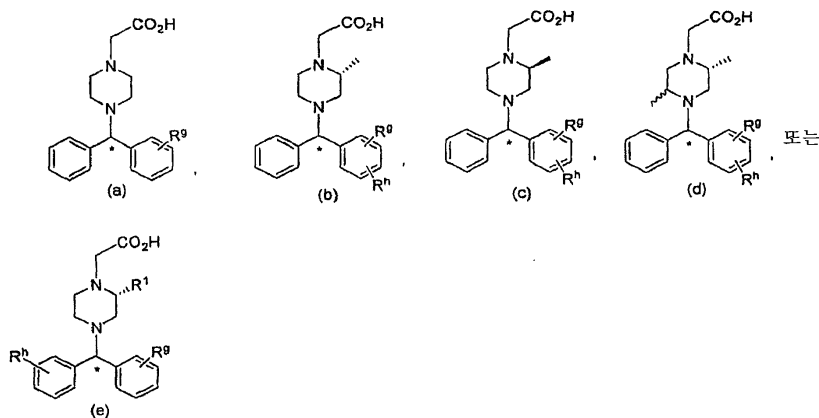
[0355] 상기 식에서,

[0356]  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고,

[0357]  $R^3$ 은 수소, 알킬, 플루오로 또는 플루오로알킬이며,

[0358]  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 는 독립적으로 페닐이고, 각각의 고리는  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환되며, 여기서  $R^g$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰일, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰일, 아미노카르보닐 또는 아실아미노이고,  $R^h$  및  $R^i$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰일, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰일, 아미노카르보닐 또는 아실아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^j$ ,  $R^k$  또는  $R^l$ 로 임의로 치환되지만,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 가 수소인 경우에는  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 가 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 알콕시, 알킬카르보닐 또는 알콕시카르보닐로부터 독립적으로 선택된 것이 아니다. 상기 군 중의 한 실시양태에서,  $R^3$ 는 수소이고,  $R^i$ 는 존재하지 않으며,  $R^g$ 는 존재하지 않거나 또는 할로이며,  $R^h$ 는 시아노, 헤테로아릴 (테트라졸릴 제외) 또는 페닐이고, 각각의 고리는  $R^j$ ,  $R^k$  또는  $R^l$ 로 임의로 치환된다. 상기 군 중의 또다른 실시양태에서,  $R^3$ 는 수소이고,  $R^i$ 는 존재하지 않으며,  $R^g$ 는 존재하지 않거나 또는 할로이며,  $R^h$ 는 시아노, 헤테로아릴 (테트라졸릴 제외) 또는 페닐이고, 각각의 고리는 알킬로 임의로 치환된다.

[0359] 상기 군 중의 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 구조 중 하나를 갖는다:



[0360]

[0361] 여기서,  $R^1$ 은 수소 또는 메틸이고,  $R^g$ 는 시아노, 헤테로아릴 또는 페닐이고, 각각의 고리는 알킬로 임의로 치환되며,  $R^h$ 는 알킬, 할로, 할로알킬 또는 할로알콕시이다. 상기 군 중의 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 (a) 내지 (e)의 구조 중 하나를 가지며, 여기서  $R^g$ 는 페닐 고리의 3-위치에 부착되고,  $R^h$ 는 메틸, 클로로, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시이다. 상기 군 중의 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합

물은 (a) 내지 (e)의 구조 중 하나를 가지며, 여기서  $R^g$ 는 페닐 고리의 3-위치에 부착되고, \*C에서의 입체화학은 (R)이다.

[0362] (L) 또다른 실시양태에서, 본 발명은

[0363]  $n$ 이 1이고,

[0364]  $R^1$  및  $R^2$ 가 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 언급한 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시, 시아노, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^a$ ,  $R^b$  또는  $R^c$ 로 임의로 치환되거나, 또는

[0365]  $R^1$  및  $R^2$ 가 동일 탄소 원자에 부착된 경우에는 이것들이 합해져서 시클로알킬 또는 모노시클릭 포화 헤테로시클릴을 형성하여 스피로 고리를 제공할 수 있고, 여기서 상기 시클로알킬 또는 모노시클릭 포화 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 플루오로, 플루오로알킬, 플루오로알콕시, 히드록시, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^d$ ,  $R^e$  또는  $R^f$ 로 임의로 치환될 수 있거나, 또는

[0366]  $R^1$  및  $R^2$ 가 피페라진 고리의 탄소 원자 2와 5 위치 또는 탄소 원자 3과 6 위치에 부착된 경우에는 이것들이 합해져서  $-C_1-C_3$ -알킬렌쇄를 형성할 수 있고, 여기서 상기 알킬렌쇄의 탄소 원자 중 하나는  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)_n-$  (이때, R은 수소 또는 알킬이고,  $n$ 은 0 내지 2임)으로 임의로 대체되며, 추가로 상기 알킬렌쇄의 1개 또는 2개의 수소 원자가 1개 또는 2개의 알킬로 임의로 치환될 수 있고,

[0367]  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 언급한 고리 각각은  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환되고, 여기서  $R^g$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰일, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰일, 아미노카르보닐 또는 아실아미노이고,  $R^h$  및  $R^i$ 는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰일, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰일, 아미노카르보닐, 아실아미노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서  $R^g$ ,  $R^h$  및  $R^i$  중의 방향족 또는 지환족 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬티오, 시아노, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 술폰일, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 아미노술폰일, 아미노카르보닐 또는 아실아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^j$ ,  $R^k$  또는  $R^l$ 로 임의로 치환되지만,

[0368] 2-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)아세트산, 2-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산, 2-(((2R,5S)-4-((R)-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)(3-히드록시페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)아세트산 또는 2-(((2R,5S)-4-((R)-(4-시아노페닐)(3-히드록시페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)아세트산은 아닌 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

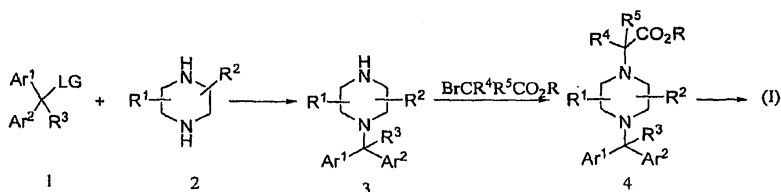
[0369] 이러한 실시양태에서, 화합물의 한 군은  $R^1$  및  $R^2$ 가 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 언급한 고리는 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시, 시아노, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^a$ ,  $R^b$  또는  $R^c$ 로 임의로 치환된 것이다. 이러한 실시양태에서, 화합물의 한 군은  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 페닐이고,  $Ar^1$ 기 및  $Ar^2$ 기를 보유하는 탄소 원자 (즉,  $-CR^3Ar^1Ar^2$ )에서의 입체화학이 (R)인 것이다. 이러한 실시양태에서, 화합물의 또다른 군은  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 독립적으로 페닐 또는 시클로알킬이지만,  $Ar^1$ 기 및  $Ar^2$ 기 중 적어도 하나는 시클로알킬이고,  $Ar^1$ 기 및  $Ar^2$ 기를 보유하는 탄소 원자 (즉,  $-CR^3Ar^1Ar^2$ )에서의 입체화학이 (R)인 것이다. 이러한 실시양태에서, 화합물의 한 군은  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 독립적으로 페닐 또는 헤테로아릴이지만,  $Ar^1$ 기 및  $Ar^2$ 기 중 적어도 하나는 페닐이고,  $Ar^1$ 기 및  $Ar^2$ 기를 보유하는 탄소 원자 (즉,  $-CR^3Ar^1Ar^2$ )에서의 입체화학이 (S)인 것이다.

- [0370] 이러한 실시양태에서, 화합물의 또다른 군은  $R^1$  및  $R^2$ 가 수소인 것이다.
- [0371] 이러한 실시양태에서, 화합물의 또다른 군은  $R^1$  및  $R^2$ 가 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되지만,  $R^1$  및  $R^2$  중 적어도 하나는 수소가 아닌 것이다.
- [0372] 이러한 실시양태에서, 화합물의 또다른 군은  $R^1$ 이 수소이고,  $R^2$ 가 알킬인 것이다. 이러한 실시양태에서, 화합물의 한 군은  $R^2$ 가 메틸인 것이다.
- [0373] 이러한 실시양태에서, 화합물의 또다른 군은  $R^1$  및  $R^2$ 가 동일 탄소 원자에 부착되고, 이것들이 합해져서 알킬, 알콕시, 플루오로, 플루오로알킬, 플루오로알콕시, 히드록시, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^d$ ,  $R^e$  또는  $R^f$ 로 임의로 치환된 시클로알킬을 형성하는 것이다.
- [0374] 이러한 실시양태에서, 화합물의 또다른 군은  $R^1$  및  $R^2$ 가 동일 탄소 원자에 부착되고, 이것들이 합해져서 알킬, 알콕시, 플루오로, 플루오로알킬, 플루오로알콕시, 히드록시, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로부터 독립적으로 선택된  $R^d$ ,  $R^e$  또는  $R^f$ 로 임의로 치환된 모노시클릭 포화 헤테로시클릴을 형성하는 것이다.
- [0375] 이러한 실시양태에서, 화합물의 또다른 군은  $R^1$  및  $R^2$ 가 피페라진 고리의 탄소 원자 2와 5 위치 또는 탄소 원자 3과 6 위치에 부착되고, 이것들이 합해져서  $-C_1-C_2-$ 알킬렌쇄를 형성하며, 여기서 상기 알킬렌쇄의 1개 또는 2개의 수소 원자가 1개 또는 2개의 알킬로 임의로 치환될 수 있는 것이다.
- [0376] 이러한 실시양태에서, 화합물의 또다른 군은  $R^3$  및  $R^5$ 가 수소이고,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^4$ 가 독립적으로 수소 또는 알킬이며,  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환된 페닐이지만,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^4$  중 적어도 하나는 수소가 아닌 것이다.
- [0377] 이러한 실시양태에서, 화합물의 또다른 군은  $R^3$  및  $R^5$ 가 수소이고,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^4$ 가 독립적으로 수소 또는 알킬이고,  $Ar^1$ 이  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환된 페닐이며,  $Ar^2$ 가 시클로알킬이지만,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^4$  중 적어도 하나는 수소가 아닌 것이다.
- [0378] 이러한 실시양태에서, 화합물의 또다른 군은  $R^3$  및  $R^5$ 가 수소이고,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^4$ 가 독립적으로 수소 또는 알킬이고,  $Ar^1$ 이 페닐이며,  $Ar^2$ 가 헤테로아릴이며, 각각의 고리는  $R^g$ ,  $R^h$  또는  $R^i$ 로 임의로 치환되지만,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^4$  중 적어도 하나는 수소가 아닌 것이다.
- [0379] **일반적인 합성 반응식**
- [0380] 본 발명의 화합물은 하기 나타낸 반응식에 도시된 방법으로 제조될 수 있다.
- [0381] 이들 화합물의 제조에 사용되는 출발 물질 및 시약은 알드리치 케미칼 컴퍼니(Aldrich Chemical Co.), (미국 위스콘신주 밀워키 소재), 바켄(Bachem) (미국 캘리포니아주 토란스 소재) 또는 시그마(Sigma) (미국 미주리주 세인트 루이스 소재)와 같은 상업적 공급업체로부터 구할 수도 있고, 또는 당업자에게 공지된 방법으로 문헌([Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991)], [Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989)], [Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991)], [March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition)] 및 [Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)])과 같은 참고문헌에 기재된 절차에 따라 제조할 수도 있다. 이러한 반응식은 본 발명의 화합물이 합성될 수 있는 몇가지 방법을 단지 예시하는 것에 불과하고, 이들 반응식에 각종 변형이 가해질 수 있으며, 본 개시 내용을 참조한 당업자에게 명백할 것이다. 원한다면, 반응의 출발 물질 및 중간체 및 최종 생성물은 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 통상의 기술을 사용하여 분리 및 정제할 수 있다. 이러한 물질들은 물리적 상수 및 스펙트럼 데이터를 비롯한 통상의 수단을 이용하여 특징규명될 수 있다.
- [0382] 달리 언급하지 않는다면, 본원에 기재한 반응은 대기압하에 약  $-78^\circ\text{C}$  내지 약  $150^\circ\text{C}$ , 더욱 바람직하게는 약  $0^\circ\text{C}$

내지 약 125℃, 가장 바람직하게는 약 실온 (또는 주위 온도), 예컨대 약 20℃ 범위의 온도에서 수행된다.

[0383]  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 가 <발명의 요약>에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 A에 예시하고 기재한 바와 같이 제조될 수 있다:

[0384] [반응식 A]



[0385]

[0386] 화학식 1 (여기서, LG는 적합한 이탈기, 예컨대 할로, 토실레이트, 메실레이트, 트리플레이트 등이고,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  및  $R^3$ 은 <발명의 요약>에서 정의한 바와 같은)의 화합물을 화학식 2 (여기서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 <발명의 요약>에서 정의한 바와 같은)의 피페라진으로 처리하면, 화학식 3의 화합물이 생성된다. 상기 반응은 아세토니트릴, 톨루엔 등과 같은 적합한 유기 용매 중에서 (트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 염기를 사용하거나 사용하지 않음) 수행되고, 70℃ 내지 150℃ 사이의 적합한 온도에서 가열하여 수행된다.

[0387] 화학식 1의 화합물은 시판되는 것이거나 당업계에 공지된 방법으로 쉽게 제조될 수 있다. 예를 들어, LG가 할로이며  $R^3$ 이 수소인 화학식 1의 화합물은 수소화붕소나트륨 등과 같은 적합한 환원제를 사용하여 화학식  $Ar^1COAr^2$ 의 케톤 화합물을 메탄올, 에탄올 등과 같은 적합한 유기 알콜 용매 중에서 환원시켜 화학식  $Ar^1CH(OH)Ar^2$ 의 상응하는 알콜을 생성하여 제조할 수 있고, 염화티오닐, 염화옥살릴, 트리페닐포스핀/사브롬화탄소 등과 같은 할로겐화제를 사용하여 처리하면 LG가 할로인 화학식 1의 화합물이 생성된다. 별법으로,  $Ar^1CH(OH)Ar^2$ 를 당업계에 공지된 조건하에 염화메실, 염화토실, 트리플루오로메탄술폰산 무수물로 처리하여 LG가 각각 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트인 화학식 1의 화합물을 생성할 수도 있다. 화학식  $Ar^1COAr^2$ 의 화합물은 시판되는 것일 수도 있고, 또는 당업계에 공지된 방법으로 제조할 수도 있다. 예를 들어, 프리델-크라프츠(Fridel-Crafts) 아실화 반응 조건하에  $Ar^2COCl$ 을 사용하여  $Ar^1$  (여기서,  $Ar^1$ 은 아릴 또는 헤테로아릴 고리임)을 아실화한다.

[0388] 화학식  $Ar^1C(OH)Ar^2$ 의 화합물은 시판되는 것일 수도 있고, 또는 화학식  $Ar^1CHO$ 의 알데히드를 당업계에 공지된 조건하에 화학식  $Ar^2MgX$  (여기서, X는 할로임)의 그리그나르드(Grignard) 시약으로 처리하여 제조될 수도 있다. 화학식  $Ar^1COAr^2$  및  $Ar^1C(OH)Ar^2$ 의 화합물, 예를 들어 (2-브로모페닐)(페닐)메탄, 4-브로모벤조페논, 2-플루오로벤조페논, 2,4-디플루오로벤조페논, (4-플루오로페닐)-(페닐)메탄, 2-(트리플루오로메틸)벤조페논, 3-(트리플루오로메틸)-벤조페논, 4-(트리플루오로메틸)-벤조페논, 3,4-디클로로벤조페논, 4-클로로-벤조페논, 2-히드록시벤조페논, 2,4-디히드록시벤조페논, 3-히드록시벤조페논, 5-클로로-2-히드록시-4-메틸벤조페논, 4-히드록시벤조페논, 2-히드록시-5-메틸-벤조페논, 3-벤조일벤조산, 4-벤조일벤조산, 4-벤조일바이페닐, 4-모르폴리노-벤조페논, 4-아미노-3-니트로-벤조페논, 3-니트로-벤조페논, 2-클로로-5-니트로-벤조페논, 4-니트로-벤조페논, 2-아미노-5-니트로-벤조페논, 2-아미노-벤조페논, 3,4-디아미노-벤조페논, 2-아미노-5-클로로-벤조페논, 4-아미노벤조페논, 4-(디메틸아미노)-벤조페논, 2-히드록시-4-메톡시-벤조페논, 4-메톡시-벤조페논, 2-메틸벤조페논, 3-메틸-벤조페논, (2,4-디메틸-페닐)(페닐)메탄, 4-메틸벤조페논, 3-클로로-벤조페논, 3,4-디플루오로벤조페논, 4-시아노벤조페논, (3-아미노페닐)-(페닐)메탄, 3,4-디히드로-2H-1,5-벤조디옥세핀-7-일(페닐)메탄, 3,4-디히드록시벤조페논, 4-플루오로벤조페논, 2-벤조일벤조산, 2-벤조일-나프탈렌, 4-클로로-3-니트로-벤조페논, 3,4-디메틸벤조페논, 2,5-디플루오로-벤조페논, 1,4-디벤조일벤젠, 4-에틸벤조페논, 3,5-비스(트리플루오로메틸)-벤조페논, 3-아미노-벤조페논, 2-메톡시벤조페논, 1-나프틸 페닐 케톤, 2,3-디플루오로-벤조페논, 3,5-디플루오로벤조페논, 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤조페논, 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤조페논, 4-벤조일-4'-브로모바이페닐, 6-벤조일-2-나프톨, 2-아미노-4-메틸벤조페논, 5-클로로-2-(메틸아미노)벤조페논, 2,5-디메틸-벤조페논, 메틸 2-벤조일벤조에이트, 4-벤질옥시벤조페논, 5-클로로-2-히드록시벤조페논, 2-(3-벤조일페닐)프로피오니트릴, 2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)-벤조페논, 4-(디에틸아미노)-벤

조페논, 3-브로모벤조페논, 2-시아노-벤조페논, 4-에톡시-2-히드록시벤조페논, 2-클로로벤조페논, (4-클로로페닐)-(페닐)메탄올, (3-클로로페닐)-(페닐)메탄올, (4-브로모페닐)-(페닐)메탄올, (3-트리플루오로메틸페닐)-(페닐)메탄올, (4-트리플루오로-메틸페닐)-(페닐)메탄올, 4,4'-디플루오로벤즈히드롤, 4,4'-디클로로벤즈히드롤, 2-메틸벤즈히드롤, 4-클로로벤즈히드롤, 4-메틸벤즈히드롤, 4,4'-비스(디메틸아미노)벤즈히드롤, 4,4'-디메톡시-벤즈히드롤, 4,4'-디메톡시벤즈히드롤, 2-(트리플루오로메틸)벤즈히드롤, 3-(트리플루오로메틸)-벤즈히드롤, 4-메톡시벤즈히드롤, 4-(트리플루오로메틸)벤즈히드롤, 4,4'-디메틸벤즈히드롤, 및 디[3,5-디(트리플루오로메틸)페닐]-메탄올, 비스(4-디에틸아미노페닐)-메탄올은 란캐스터 신테시스 리미티드(Lancaster Synthesis Ltd.), 플루카 케미 게엠베하(Fluka Chemie GmbH), 알드리치 케미칼 컴퍼니, 인크.(Aldrich Chemical Company, Inc.), 알파 애사르, 에이 존 매터리 컴퍼니(Alfa Aesar, A Johnson Matthey Company), 아크로스 오르가닉스 유에스에이(Across Organics USA), 메이브릿지(Maybridge) 또는 VWR 인터내셔널(VWR International)에서 구입할 수 있다.

[0389] 화합물 3 (여기서, R은 알킬, 바람직하게는 메틸, 에틸, tert-부틸 등임)을 브로모아세테이트로 처리하면 화학식 4의 화합물이 생성된다. 상기 반응은 트리에틸아민, DIEA 등과 같은 염기의 존재하에 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, DMF, 염화메틸렌 등과 같은 적합한 유기 용매 중에서 수행된다. 화학식 4의 에스테르기를 산성 또는 염기성 가수분해하면 화학식 I의 화합물이 생성된다.

[0390] 화학식 4의 화합물은 화학식 I의 화합물로의 전환 이전에 추가로 변형될 수 있다. 예를 들어, Ar<sup>1</sup> 또는 Ar<sup>2</sup>가 할로기로 치환된 화학식 4의 화합물을 스즈키(Suzuki) 커플링 반응 조건하에서 알킬닐, 아릴 또는 헤테로아릴보론산과 반응시켜 Ar<sup>1</sup> 또는 Ar<sup>2</sup>가 각각 알킬닐, 아릴 또는 헤테로아릴 고리로 치환된 화학식 4의 상응하는 화합물을 생성할 수 있다. 상기 반응은 일반적으로 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 등과 같은 통상의 팔라듐 촉매 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 등과 같은 약염기의 존재하에 물 및 적합한 유기 용매, 예컨대 아세토니트릴, p-디옥산, DMF, THF 등의 혼합물 중에서 수행된다. 상기 반응은 일반적으로 70℃ 내지 130℃ 온도 범위 (오일조 또는 극초단파 조사) 이하로 가열된다. 화학식 4의 에스테르기를 산성 가수분해하면 화학식 I의 화합물이 생성된다.

[0391] 별법으로, 상기 변환은 스틸(Stille) 커플링 반응 조건하에 수행될 수 있다. 스틸 반응 조건하에서, Ar<sup>1</sup> 또는 Ar<sup>2</sup>가 할로기로 치환된 화합물 4를 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴트리부틸주석 (또는 트리메틸주석) 유도체로 처리하여, Ar<sup>1</sup> 또는 Ar<sup>2</sup>가 각각 알킬닐, 아릴 또는 헤테로아릴 고리로 치환된 화학식 4의 화합물을 생성한다. 상기 반응은 일반적으로 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 등과 같은 통상의 팔라듐 촉매의 존재하에 tBu<sub>3</sub>P, Ph<sub>3</sub>P, Ph<sub>3</sub>As 등과 같은 추가의 리간드를 사용하거나 사용하지 않고 적합한 유기 용매, 예컨대 톨루엔, 아세토니트릴, p-디옥산, DMF, THF 등 중에서 수행된다. 반응 온도는 20℃ 내지 150℃ 범위 (실온, 오일조 또는 극초단파 조사)이다. 이후, 화학식 4의 에스테르기를 산성 가수분해하면 화학식 I의 화합물이 생성된다. 별법으로, 상기 변환이 네기시(Negishi) 또는 소노가시라(Sonogashira) (여기서, Ar<sup>1</sup> 또는 Ar<sup>2</sup>는 말단 알킨으로 치환됨) 커플링 반응 조건하에 수행될 수도 있다.

[0392] 화학식 I의 화합물은 화학식 I의 다른 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, Ar<sup>1</sup> 또는 Ar<sup>2</sup>가 <발명의 요약>에서 정의한 바와 같은 일치환 또는 이치환된 아미노로 치환된 화학식 I의 화합물은 우선 Ar<sup>1</sup> 또는 Ar<sup>2</sup>가 니트로기로 치환된 화학식 I의 상응하는 화합물의 니트로기를 아미노기로 환원시킨 후에 당업계에 공지된 조건하에 상기 아미노기를 알킬화, 아릴화, 술폰화 또는 아실화시킴으로써, Ar<sup>1</sup> 또는 Ar<sup>2</sup>가 니트로기로 치환된 화학식 I의 상응하는 화합물로부터 제조될 수 있다. 원한다면, 일치환된 아미노는 이것을 알킬화, 아릴화, 술폰화 또는 아실화시켜서 이치환된 아미노로 전환시킬 수 있다. 상기 반응은 전형적으로 테트라히드로푸란 등과 같은 적합한 용매 중에서 칼륨 tert-부톡사이드 등과 같은 염기 및 18-크라운-6과 같은 촉매의 존재하에 수행된다. Ar<sup>1</sup> 또는 Ar<sup>2</sup>가 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알콕시 또는 아미노알콕시로 치환된 화학식 I의 화합물은 Ar<sup>1</sup> 또는 Ar<sup>2</sup>가 히드록시로 치환된 화학식 I의 상응하는 화합물을 염기의 존재하에 알킬 할라이드, 알콕시 할라이드, 아미노알킬 할라이드 또는 할로알킬로 처리하여 제조할 수 있다.

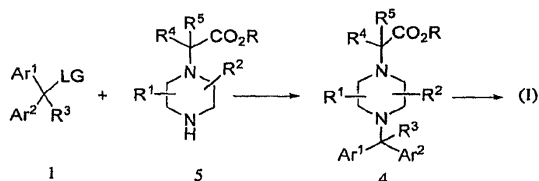
[0393] 당업자는 상기 변환이 변환의 실행가능성을 기초로 하여 합성 공정의 보다 이른 단계에 수행될 수도 있다는 것



을 알 것이다.

[0394] 별법으로,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 가 <발명의 요약>에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 B에 예시하고 기재한 바와 같이 제조될 수 있다:

[0395] [반응식 B]



[0396]

[0397] 별법으로,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 이 <발명의 요약>에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물은 화학식 1의 화합물을 화학식 5의 화합물과 반응시켜 화학식 4의 화합물을 생성한 후에 이것을 상기한 바와 같은 화학식 I의 화합물로 전환시켜 제조될 수 있다. 상기 반응은 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등과 같은 염기의 존재하에 적합한 유기 용매 중에서 수행된다. 화학식 5의 화합물은 상기한 바와 같이 시판되는 피페라진으로부터 제조될 수 있다.

[0398] **유용성**

[0399] NMDA 수용체는 광범위한 CNS 과정에 있어서 중추적이고, 인간 또는 기타 종의 다양한 질환 상태에서 역할을 수행한다. GlyT1 수송자의 작용은 NMDA 수용체 주변의 글리신 국소 농도에 영향을 준다. 선택적인 GlyT1 억제제는 시냅스로부터의 글리신 제거를 저속화시켜서 시냅스 글리신의 수준이 상승되도록 한다. 이로 인해, NMDA 수용체에서 글리신 결합 부위의 점유율이 증가하고, 이는 시냅스 전 말단로부터의 글루타메이트 방출 후 NMDA 수용체의 활성화를 증가시킨다. NMDA 수용체의 효율적인 기능수행에는 소정량의 글리신이 필요하기 때문에, 이것의 국소 농도에 대한 임의의 변화가 NMDA-매개된 신경전달에 영향을 줄 수 있다. NMDA-매개된 신경전달에서의 변화는 특정 신경정신의학 장애, 예컨대 치매, 우울증 및 정신병, 예를 들어 정신분열증, 및 학습 및 기억 장애, 예를 들어 주의력 결핍 장애 및 자폐증과 연관이 있었다.

[0400] 따라서, 본 발명의 화합물은 하기 상태 또는 질환 중 하나 이상을 포함하는, 글루타메이트 신경전달 기능부전과 관련이 있는 각종 신경계 및 정신의학 장애의 치료에 유용성이 있다: 정신분열증 또는 정신병, 예컨대 정신분열증 (망상형, 혼란형, 긴장형 또는 미분화형), 정신분열병형 장애, 분열정동 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 공유 정신병적 장애, 일반적인 의학적 상태로 인한 정신병적 장애 및 물질-유도성 또는 약물-유도성 (펜시클리딘, 케타민 및 기타 분열성 마취제, 암페타민 및 기타 정신자극제 및 코카인) 정신병적 장애, 정동 장애와 관련이 있는 정신병, 단기 반응성 정신병, 분열정동 정신병, "정신분열증-스펙트럼" 장애, 예컨대 분열성 또는 분열형 인격 장애, 또는 정신병과 관련이 있는 질병 (예컨대 주요 우울증, 조울 (양극성) 장애, 알츠하이머병 및 외상후 스트레스 증후군), 예를 들어 정신분열증의 포지티브 증상과 네가티브 증상 둘다 및 기타 정신병; 인지 장애, 예컨대 치매 (알츠하이머병, 허혈, 다발경색 치매, 외상, 혈관계 문제 또는 졸중, 파킨슨병, 헌팅턴병, 피크병, 크로이츠펔트-야콥병, 출산전 저산소증, 기타 일반적인 의학적 상태 또는 물질 남용과 관련이 있는 치매); 섬망, 건망성 장애 또는 노화-관련 인지 감퇴; 불안 장애, 예컨대 급성 스트레스 장애, 광장공포증, 범불안 장애, 강박 장애, 공황 발작, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 분리 불안 장애, 대인 공포증, 특정 공포증, 물질-유도성 불안 장애 및 일반적인 의학적 상태로 인한 불안증; 물질-관련 장애 및 중독 행동 (예컨대 물질-유도성 섬망, 지속적 치매, 지속적 건망성 장애, 정신병적 장애 또는 불안 장애; 알콜, 암페타민, 대마, 코카인, 환각제, 흡입제, 니코틴, 아편양제제, 펜시클리딘, 진정제, 최면제 또는 불안완화제를 비롯한 물질로 인한 내성, 의존성 또는 금단); 양극성 장애, 기분 장애, 예컨대 우울 장애; 우울증, 예컨대 단극성 우울증, 계절성 우울증 및 산후 우울증, 월경전 증후군 (PMS) 및 월경전 불쾌 장애 (PDD), 일반적인 의학적 상태로 인한 기분 장애, 및 물질-유도성 기분 장애; 학습 장애, 전반적 발달 장애, 예컨대 자폐 장애, 주의력 장애, 예컨대 주의력-결핍 과잉행동 장애 (ADHD) 및 행위 장애; NMDA 수용체-관련 장애, 예컨대 자폐증, 우울증, 양성 건망증, 소아기 학습 장애 및 폐쇄성 두부 손상; 운동 장애, 예컨대 운동불능증 및 운동불능-근경직 증후군 (akinetetic-rigid syndrome) (예를 들어 파킨슨병, 약물-유도성 파킨슨증, 뇌염후 파킨슨증, 진행성 I 핵상 마비, 다발성 신경계 위축(multiple system atrophy), 피질기저핵 변성(corticobasal degeneration), 파킨슨증-ALS 치매 복합증 및 기저 신경절 석회화), 약제-유도성 파킨슨증 (예컨대 신경이완제-유도성 파킨슨증, 신경이완제 약성 증후군, 신경이완제-유도성 급성 이긴장증, 신경이완제-유도성 급성 정좌불능, 신경이완제-유도성 지

발성 운동이상증 및 약제-유도성 체위성 진전), 질 드 라 투렛 증후군, 간질, 근육 경련 또는 약화, 예컨대 진전과 관련이 있는 근육 연축 및 장애; 운동이상증 [예를 들어 진전 (예컨대 휴식 진전, 체위성 진전, 기도 진전), 무도병 (예컨대 시데남 무도병, 헌팅톤병, 양성 유전성 무도병, 신경유극세포증(neuroacanthocytosis), 증후성 무도병, 약물-유도성 무도병 및 편무도병), 간대성근경련 (예컨대 전신성 간대성근경련 및 국소성 간대성근경련), 틱증 (예컨대 단순 틱증, 복합 틱증 및 증후성 틱증), 및 이긴장증 (예를 들어 전신성 이긴장증, 예컨대 특발성 이긴장증, 약물-유도성 이긴장증, 증후성 이긴장증 및 발작성 이긴장증, 및 국소성 이긴장증, 예컨대 안검경련, 구하악부 이긴장증, 연축성 발성장애, 연축성 사경, 축성 이긴장증, 이긴장성 서경 및 편마비성 이긴장증); 요실금; 신경원 손상, 예컨대 안구 손상, 망막증 또는 눈의 황반 변성, 이명(tinnitus), 청력 장애 및 손실, 및 뇌 부종; 구토; 및 수면 장애, 예컨대 불면증 및 수면발작.

[0401] 상기 장애 중에서, 정신분열증, 양극성 장애, 우울증, 예컨대 단극성 우울증, 계절성 우울증 및 산후 우울증, 월경전 증후군 (PMS) 및 월경전 불쾌 장애 (PDD), 학습 장애, 전반적 발달 장애, 예컨대 자폐 장애, 주의력 장애, 예컨대 주의력-결핍/과잉행동 장애, 자폐 장애, 예컨대 투렛 장애, 불안 장애, 예컨대 공포증 및 외상후 스트레스 장애, 치매와 관련이 있는 인지 장애, AIDS 치매, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병, 경련, 간대성근경련, 근육 연축, 이명 및 청력 장애 및 손실의 치료가 특히 중요하다.

[0402] 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 인지 장애의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 인지 장애의 치료 방법을 제공한다. 특정 인지 장애는 치매, 섬망, 건망성 장애 및 노화-관련 인지 감퇴이다. 현재, 문헌 [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC)]의 제4판 텍스트 개정본은 인지 장애, 예컨대 치매, 섬망, 건망성 장애 및 노화-관련 인지 감퇴를 포함하는 진단 도구를 제공한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "인지 장애"는 DSM-IV-TR에 기재된 바와 같은 이러한 정신 장애를 포함한다. 당업자는 정신 장애에 대한 다른 방식의 명명법, 질병분류법 및 분류 시스템이 있고, 이러한 시스템은 의학적 및 과학적 진전에 따라 진보된다는 것을 알 것이다. 따라서, 용어 "인지 장애"는 다른 진단 참조서에 기재된 유사 장애를 포함하는 것이다.

[0403] 또다른 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 불안 장애의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 불안 장애의 치료 방법을 제공한다. 특정 불안 장애는 범불안 장애, 강박 장애 및 공황 발작이다. 현재, 문헌 [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC)]의 제4판 텍스트 개정본은 불안 장애, 예컨대 범불안 장애, 강박 장애 및 공황 발작을 포함하는 진단 도구를 제공한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "불안 장애"는 DSM-IV-TR에 기재된 바와 같은 이러한 정신 장애의 치료를 포함한다. 당업자는 정신 장애에 대한 다른 방식의 명명법, 질병분류법 및 분류 시스템이 있고, 이러한 시스템은 의학적 및 과학적 진전에 따라 진보된다는 것을 알 것이다. 따라서, 용어 "불안 장애"는 다른 진단 참조서에 기재된 유사 장애를 포함하는 것이다.

[0404] 또다른 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 정신분열증 또는 정신병의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 정신분열증 또는 정신병의 치료 방법을 제공한다. 특정 정신분열증 또는 정신병 병리는 망상형, 혼란형, 긴장형 또는 미분화형 정신분열증 및 물질-유도성 정신병적 장애이다. 현재, 문헌 [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC)]의 제4판 텍스트 개정본은 망상형, 혼란형, 긴장형 또는 미분화형 정신분열증 및 물질-유도성 정신병적 장애를 포함하는 진단 도구를 제공한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "정신분열증 또는 정신병"은 DSM-IV-TR에 기재된 바와 같은 이러한 정신 장애의 치료를 포함한다. 당업자는 정신 장애에 대한 다른 방식의 명명법, 질병분류법 및 분류 시스템이 있고, 이러한 시스템은 의학적 및 과학적 진전에 따라 진보된다는 것을 알 것이다. 따라서, 용어 "정신분열증 또는 정신병"은 다른 진단 참조서에 기재된 유사 장애를 포함하는 것이다.

[0405] 또다른 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 물질-관련 장애 및 중독 행동의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 물질-관련 장애 및 중독 행동의 치료 방법을 제공한다. 특정 물질-관련 장애 및 중독 행동은 물질 남용으로 인해 유도되는 지속적 치매, 지속적 건망성 장애, 정신병적 장애 또는 불안 장애, 및 물질 남용으로 인한 내성, 의존성 또는 금단이다. 현재, 문헌 [Diagnostic; Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC)]의 제4판 텍스트 개정본은 물질 남용으로 인해 유도되는 지속적 치매, 지속적 건망성 장애, 정신병적 장애 또는 불안 장애, 및 물질 남용으로 인한 내성, 의존성 또는 금단을 포함하는 진단 도구를 제공한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "물질-관련 장애 및 중독 행동"은 DSM-IV-TR에 기재된 바와 같은 이러한 정신 장애의 치료를 포함한다. 당업자는 정신 장애에 대한 다른 방식의 명명법, 질병분류법 및 분류 시스템이 있고, 이러한 시스템은

의학적 및 과학적 진전에 따라 진보된다는 것을 알 것이다. 따라서, 용어 "물질-관련 장애 및 중독 행동"은 다른 진단 참조서에 기재된 유사 장애를 포함하는 것이다.

[0406] **시험**

[0407] 본 발명의 화합물의 GlyT1 억제 활성은 하기 실시예 1에 기재된 시험관내 및 생체내 검정법을 이용하여 시험할 수 있다.

[0408] **투여 및 제약 조성물**

[0409] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 유사한 유용성을 제공하는 작용제에 대하여 허용되는 임의의 투여 방식으로 치료 유효량 만큼 투여될 것이다. 화학식 I의 화합물의 치료 유효량은 환자 체중 1 kg 당 1일 약 0.01 내지 약 500 mg의 범위일 수 있고, 이것은 단일 투여 또는 다중 투여로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 투여량 수준이 1일 약 0.1 내지 약 250 mg/kg, 더욱 바람직하게는 1일 약 0.5 내지 약 100 mg/kg이다. 적합한 투여량 수준은 1일 약 0.01 내지 약 250 mg/kg, 1일 약 0.05 내지 약 100 mg/kg 또는 1일 약 0.1 내지 약 50 mg/kg일 수 있다. 상기 범위 내에서, 투여량은 1일 약 0.05 내지 약 0.5, 약 0.5 내지 약 5 또는 약 5 내지 약 50 mg/kg일 수 있다. 경구 투여의 경우, 상기 조성물은 바람직하게는 활성 성분을 약 1.0 내지 약 1000 mg, 특히 활성 성분을 약 1.0, 5.0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 및 1000 mg 함유하는 정제의 형태로 제공된다. 본 발명의 화합물, 즉 활성 성분의 실제 양은 치료받을 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적 건강, 사용되는 화합물의 역가, 투여 경로 및 투여 형태, 및 기타 인자와 같은 수많은 인자에 따라 달라질 것이다.

[0410] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 하기 경로 중 임의의 것을 이용하여 제약 조성물로 투여될 것이다: 경구 투여, 전신적 투여 (예컨대 경피, 비강내 또는 좌제에 의한 투여) 또는 비경구 투여 (예컨대 근육내, 정맥내 또는 피하 투여). 선호되는 투여 방식은 편리한 1일 투약법을 이용한 경구 투여인데, 이는 고통의 정도에 따라 조정될 수 있다. 조성물은 정제, 환제, 캡슐제, 반고형제, 산제, 지속 방출 제제, 용액제, 현탁액제, 엘릭시르제, 에어로졸제 또는 임의의 다른 적절한 조성물의 형태일 수 있다.

[0411] 제제의 선택은 약물 투여 방식 (예컨대 경구 투여용의 경우에는 정제, 환제 또는 캡슐제 형태의 제제가 바람직함) 및 약물 물질의 생체이용률과 같은 다양한 인자에 따라 달라진다. 최근에는, 표면적의 증가, 즉 입자 크기의 감소에 의해 생체이용률이 증가될 수 있다는 이론을 기초로 하여 특히 불량한 생체이용률을 나타내는 약물에 대한 제약 제제가 개발된 바 있다. 예를 들어, 미국 특허 제4,107,288호는 10 nm 내지 1,000 nm 범위 크기의 입자를 갖고 활성 물질이 거대분자의 가교 매트릭스에 지지된 제약 제제를 기재한다. 미국 특허 제5,145,684호는 약물 물질을 표면 개질제의 존재하에 나노입자 (평균 입자 크기가 400 nm임)로 분쇄한 후에 액체 매질 중에 분산시켜서 현저하게 높은 생체이용률을 나타내는 제약 제제를 생성하는 제약 제제 제조법을 기재한다.

[0412] 조성물은 일반적으로 화학식 I의 화합물 및 1종 이상의 제약상 허용가능한 부형제로 구성된다. 허용가능한 부형제는 비-독성이고, 투여를 도우며, 화학식 I의 화합물의 치료 이점에 해로운 영향을 미치지 않는다. 이러한 부형제는 임의의 고체, 액체, 반고체일 수도 있고, 에어로졸 조성물의 경우에는 당업자가 일반적으로 이용가능한 기체 부형제일 수도 있다.

[0413] 고체 제약 부형제는 전분, 셀룰로스, 활석, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 초크, 실리카 겔, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 염화나트륨, 건조 탈지유 등을 포함한다. 액체 및 반고체 부형제는 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 물, 에탄올 및 각종 오일, 예를 들어 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것, 예컨대 땅콩유, 대두유, 광유, 호마유 등으로부터 선택될 수 있다. 특히 주사가능한 용액에 대하여 선호되는 액체 담체는 물, 염수, 수성 텍스트로스 및 글리콜을 포함한다.

[0414] 압축 기체를 사용하여 본 발명의 화합물을 에어로졸 형태로 분산시킬 수 있다. 이러한 목적에 적합한 불활성 기체는 질소, 이산화탄소 등이다.

[0415] 기타 적합한 제약 부형제 및 이들의 제제는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990)]에 기재되어 있다.

[0416] 제제 중 화합물의 수준은 당업자가 이용하는 전체 범위 내에서 달라질 수 있다. 전형적으로, 상기 제제는 중량 퍼센트 (중량%)를 기준으로 화학식 I의 화합물을 총 제제에 대해 약 0.01 내지 99.99 중량%로 함유하고, 나머지 잔량은 1종 이상의 적합한 제약 부형제이다. 바람직하게는, 상기 화합물이 약 1 내지 80 중량%의 수준으로 존재한다.



- [0417] 본 발명의 화합물은 1종 이상의 다른 약물과 함께 본 발명의 화합물 또는 상기 다른 약물이 유용성을 가질 수 있는 질환 또는 상태의 치료에 사용될 수 있으며, 상기 약제와의 병용은 약물 단독으로 사용되는 경우보다 더 안전하거나 더 효과적이다. 이러한 다른 약물(들)은 그에 대해 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로 본 발명의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 1종 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우, 이러한 다른 약물 및 본 발명의 화합물을 함유하는 단위 투여량 형태의 제약 조성물이 선호된다. 그러나, 상기 조합 요법은 또한 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 다른 약물이 여러가지 중복 스케줄로 투여되는 요법을 포함할 수도 있다. 또한, 1종 이상의 다른 활성 성분과 조합되는 경우, 본 발명의 화합물 및 상기 다른 활성 성분은 이들 각각이 단독으로 사용되는 경우에 비하여 더 낮은 용량으로 사용될 수 있다는 것도 고려된다.
- [0418] 따라서, 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 화합물에 추가하여 1종 이상의 다른 활성 성분을 함유하는 것도 포함한다.
- [0419] 상기 조합물은 본 발명의 화합물과 1종의 다른 활성 화합물 뿐만이 아니라 또한 2종 이상의 다른 활성 화합물과의 조합물을 포함한다. 유사하게, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물이 유용한 질환 또는 상태의 예방, 치료, 제어, 완화, 또는 그의 위험도 감소에 사용되는 다른 약물과 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 다른 약물들은 그에 대해 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로 본 발명의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 1종 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우, 본 발명의 화합물에 추가하여 이러한 다른 약물을 함유하는 제약 조성물이 선호된다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 화합물에 추가하여 1종 이상의 다른 활성 성분을 함유하는 것도 포함한다. 제2 활성 성분에 대한 본 발명의 화합물의 중량비는 다양할 수 있고, 각 성분의 유효 용량에 따라 달라질 것이다. 일반적으로는, 각각의 유효 용량이 사용될 것이다.
- [0420] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 항-알츠하이머병 작용제, 베타-세크레타제 억제제, 감마-세크레타제 억제제, HMG-CoA 리덕타제 억제제, NSAID류, 예컨대 이부프로펜, 비타민 E, 및 항-아밀로이드 항체와 함께 투여될 수 있다. 또다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 진정제, 최면제, 불안완화제, 항-정신병제, 항-불안제, 시클로피롤론, 이미다조피리딘, 피라졸로피리미딘, 소량의 신경안정제, 멜라토닌 효능제 및 길항제, 항멜라토닌 작용제(melatonergic agent), 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 5HT-2 길항제, PDE10 길항제 등, 예를 들어 아디나졸람, 알로바르비탈, 알로니미드, 알프라졸람, 아미수프리드, 아미트립틸린, 아모바르비탈, 아목사핀, 아리피프라졸, 벤타제팜, 벤족타민, 브로티졸람, 부프로피온, 부스프리온, 부타바르비탈, 부탈비탈, 카푸리드, 카르보클로랄, 클로랄 베타인, 클로랄 수화물, 클로미프라민, 클로나제팜, 클로페리돈, 클로라제페이트, 클로르디아제폭시드, 클로레테이트, 클로르프로마진, 클로자핀, 시프라제팜, 데시프라민, 텍스클라몰, 디아제팜, 디클로랄페나존, 디발프로엑스, 디펜히드라민, 독세핀, 에스타졸람, 에트클로르비놀, 에토미데이트, 페노밤, 플루니트라제팜, 플루벤딕솔, 플루페나진, 플루라제팜, 플루복스아민, 플루옥세틴, 포사제팜, 글루테티미드, 할라제팜, 할로페리돌, 히드록시진, 이미프라민, 리튬, 로라조팜, 로르메타제팜, 마프로틸린, 메클로쿠알론, 멜라토닌, 메포바르비탈, 메프로바메이트, 메타쿠알론, 미다플루르, 미다졸람, 네파조돈, 니소바메이트, 나트라조팜, 노르트립틸린, 올란자핀, 옥사제팜, 파랄데히드, 파록세틴, 펜토바르비탈, 페를라핀, 페르페나진, 페넨진, 페노바르비탈, 프라제팜, 프로메타진, 프로포폴, 프로트립틸린, 쿠아제팜, 퀘티아핀, 레클라제팜, 리스페리돈, 롤레타미드, 세코바르비탈, 세르트랄린, 수프로클론, 테마조팜, 티오리다진, 티오틱센, 트라카졸레이트, 카닐시프로마인, 트라조돈, 트리아졸람, 트레피팜, 트리에타미드, 트리클로포스, 트리플루오페라진, 트리메토진, 트리미프라민, 울다제팜, 벤라팍신, 잘레플론, 지프라시돈, 졸라제팜, 졸피뎀, 및 이들의 염, 및 이들의 조합물과 함께 투여될 수 있다.
- [0421] 또다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 레보도파 (선택적인 뇌외 데카르복실라제 억제제, 예컨대 카르비도파 또는 벤세라지드를 함께 사용할 수도 있고, 사용하지 않을 수도 있음), 콜린작용 차단제, 예컨대 비페리덴 (임의로는 이것의 히드로클로라이드 또는 락테이트 염으로 사용함) 및 트리헥시페니딜 (벤즈헥솔) 히드로클로라이드, COMT 억제제, 예컨대 엔타카폰, MOA-B 억제제, 항산화제, A2a 아데노신 수용체 길항제, 콜린작용 효능제, NMDA 수용체 길항제, 세로토닌 수용체 길항제 및 도파민 수용체 효능제, 예컨대 알렌테몰, 브로모크립틴, 페놀도팜, 리수리드, 낙사폴리드, 페르폴리드 및 프라미펙솔과 함께 투여될 수 있다. 도파민 효능제가 제약상 허용 가능한 염의 형태일 수 있음을 알 것이고, 예를 들어 알렌테몰 히드로브로마이드, 브로모크립틴 메실레이트, 페놀도팜 메실레이트, 낙사폴리드 히드로클로라이드 및 페르폴리드 메실레이트 등이다. 리수리드 및 프라미펙솔은 통상적으로 비-염 형태로 사용된다.
- [0422] 또다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 페노티아진, 티옥산텐, 헤테로시클릭 디벤즈아제핀, 부티로페논, 디페닐부틸피페리딘 및 인돌론류의 신경이완제의 화합물과 함께 투여될 수 있다. 페노티아진의 적합한 예는 클로

르프로마진, 메소리다진, 티오리다진, 아세토페나진, 플루페나진, 페르페나진 및 트리플루오페라진을 포함한다. 티옥산텐의 적합한 예는 클로르프로티센 및 티오틱센을 포함한다. 디벤즈아제핀의 예는 클로자핀이다. 부티로페논의 예는 할로페리돌이다. 디페닐부틸피페리딘의 예는 피모지드이다. 인돌론의 예는 몰인돌론이다. 기타 신경이완제는 록사핀, 술피리드 및 리스페리돈을 포함한다. 신경이완제가 본 발명의 화합물과 함께 사용되는 경우, 이것은 제약상 허용가능한 염의 형태일 수 있음을 알 것이고, 예를 들어, 클로르프로마진 히드로클로라이드, 메소리다진 베실레이트, 티오리다진 히드로클로라이드, 아세토페나진 말레에이트, 플루페나진 히드로클로라이드, 플루르페나진 에나테이트, 플루페나진 데카노에이트, 트리플루오페라진 히드로클로라이드, 티오틱센 히드로클로라이드, 할로페리돌 데카노에이트, 록사핀 숙시네이트 및 몰린돈 히드로클로라이드 등이다. 페르페나진, 클로르프로티센, 클로자핀, 할로페리돌, 피모지드 및 리스페리돈은 통상적으로 비-염 형태로 사용된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 아세토페나진, 알렌테몰, 아리피프라졸, 아미술프리드, 벤즈헥솔, 브로모크립틴, 비페리덴, 클로르프로마진, 클로르프로티센, 클로자핀, 디아제팜, 페놀도팜, 플루페나진, 할로페리돌, 레보도파, 레보도파와 벤세라지드, 레보도파와 카르비도파, 리수리드, 록사핀, 메소리다진, 몰인돌론, 낙사글리드, 올란자핀, 페르글리드, 페르페나진, 피모지드, 프라미펙솔, 퀘티아핀, 리스페리돈, 술피리드, 테트라베나진, 트리헥시페니딜, 티오리다진, 티오틱센, 트리플루오페라진 또는 지프라스돈과 함께 투여될 수 있다.

[0423] 또다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 항-우울제 또는 항-불안제, 예를 들어 노르에피네프린 재흡수 억제제 (예컨대 3차 아민 트리스클릭류 및 2차 아민 트리스클릭류), 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), 모노아민 옥시다제 억제제 (MAOI), 모노아민 옥시다제의 가역적 억제제 (RIMA), 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제 (SNRI), 코르티코트로핀 방출 인자 (CRF) 길항제, 아드레날린성 수용체 길항제, 뉴로킨-1 수용체 길항제, 비전형 항-우울제, 벤조디아제핀, 5-HTA 효능제 또는 길항제, 특히 5-HTA 부분적 효능제, 및 코르티코트로핀 방출 인자 (CRF) 길항제와 함께 투여될 수 있다. 구체적인 작용제는 다음을 포함한다: 아미트립틸린, 클로미프라민, 독세핀, 이미프라민 및 트리미프라민; 아목사핀, 데시프라민, 마프로틸린, 노르트립틸린 및 프로트립틸린; 플루옥세틴, 플루복스아민, 파록세틴 및 세르트랄린; 이소카르복스아지드, 페넨진, 트라닐시프로민 및 셀레길린; 모클로베미드, 벤라팍신; 돌록세틴; 아프레피탄트; 부프로피온, 리튬, 네파조돈, 트라조돈 및 빌록사진; 알프라졸람, 클로르디아제폭시드, 클로나조팜, 클로르아제페이트, 디아조팜, 할라제팜, 로라제팜, 옥사조팜 및 프라제팜; 부스피론, 플레시녹산, 게피론 및 이프사피론, 및 이들의 제약상 허용가능한 염.

### 발명의 효과

[0424] 본 발명의 화합물은 글루타메이트 신경전달 기능부전과 관련이 있는 각종 신경계 및 정신의학 장애의 치료에 효과적이다.

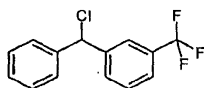
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0425] 화학식 I의 화합물 및 중간체의 하기 제조법 (참조예)은 당업자가 본 발명을 보다 명확하게 이해하고 실행할 수 있도록 하기 위한 것이다. 이것들이 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안되고, 본 발명을 예시하고 대표하는 것에 불과하다.

#### [0426] 합성 실시예

#### [0427] 참조예 A

#### [0428] 1-(클로로(페닐)메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤젠의 합성



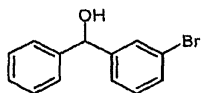
[0429]

[0430]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 중 3-(트리플루오로메틸)벤즈히드롤 (5 mL, 20 mmol)의 용액에 염화티오닐 (3 mL, 41 mmol)을 실온에서 적가하였다. 반응물을  $50^\circ\text{C}$ 에서 18시간 동안 교반하고, 진공하에 농축시켜 톨루엔으로 공비증류하고 진공하에 건조시켜 표제 화합물 (4.9 g, 89% 수율)을 오일로서 수득하였고, 이것을 다음 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다. MS (ESI, 양이온) m/z: 235.0 (M-HCl).

[0431] 상기한 방법을 이용하여, 1-(클로로(페닐)메틸)-4-(트리플루오로메틸)-벤젠을 제조하였다.

## [0432] 참조예 B

## [0433] (3-브로모페닐)(페닐)메탄올의 합성



[0434]

[0435] MeOH (15 mL) 중 3-브로모벤조페논 (1.00 g, 4 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨 (0.3 mL, 8 mmol)을 실온에서 조금씩 첨가하고, 상기 현탁액을 실온에서 1시간 내지 24시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 물로 서서히 희석하고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하였다. 유기 층을 물, 염수로 연속적으로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 수득하였고 (0.8 g, 79%), 이것을 다음 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다. MS (ESI, 양이온) m/z: 247.1 (M-OH).

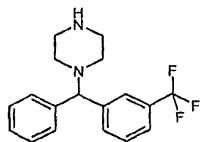
[0436] 상기한 방법을 이용하여, (2-브로모페닐)(페닐)메탄올, (4-브로모페닐)(페닐)메탄올, 및 페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올을 제조하였다.

## [0437] 별법의 합성:

[0438] THF (60 mL) 중 3-브로모벤즈알데히드 (15.6 g, 84 mmol)의 용액에 디에틸 에테르 (18 mL, 101 mmol) 중 3.0 M 페닐마그네슘 브로마이드 용액을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 적하 깔때기로부터 적가하고, 반응물을  $-78^\circ\text{C}$  또는 실온에서 교반하였다.  $-78^\circ\text{C}$  또는 실온에서 4시간 동안 교반한 후에, 상기 반응 혼합물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액으로 희석하고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하였다. 유기 층들을 합하여 포화 NaCl 용액으로 세척한 후에  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조 및 농축시켰다. 상기 조 생성물을 ISC로 정제하였다.

## [0439] 참조예 C

## [0440] 1-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진의 합성



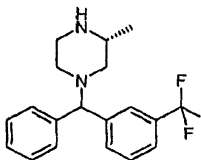
[0441]

[0442]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) 중 페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (10.0 g, 39.6 mmol)의 용액에 염화티오닐 (5.78 mL, 79.3 mmol)을 실온에서 적가하였다. 첨가 후, 상기 반응물을 18시간 동안  $40^\circ\text{C}$ 로 가온시켰다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔류물을 진공 펌프하에 1시간 동안 건조시켰다. 잔류물을  $\text{CH}_3\text{CN}$  중에 용해하여  $\text{CH}_3\text{CN}$  중 피페라진 (13.7 g, 159 mmol)의 용액에 첨가하고, 12시간 동안  $100^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL) 중에 용해하여 1 N NaOH (150 mL)로 세척하였다. 유기 층을  $\text{K}_2\text{CO}_3$  또는  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켜 여과하고 농축시켰다. 오일로서의 상기 조 생성물 1-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)-메틸)피페라진 (10.8 g, 85.0% 수율)을 추가의 정제 없이 사용하였는데,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 0→15% 2 N  $\text{NH}_3$  메탄올 용액을 사용한 ISCO 속성(flash) 크로마토그래피로 정제할 수도 있다. MS (ESI, 양이온) m/z: 321.1 (M+1).

[0443] 1-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)-메틸)-피페라진의 합성과 유사한 방법을 이용하여, 1-((2-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진 및 1-((3-브로모페닐)(페닐)-메틸)피페라진을 제조하였다.

## [0444] 참조예 D

## [0445] (3R)-3-메틸-1-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진의 합성



[0446]

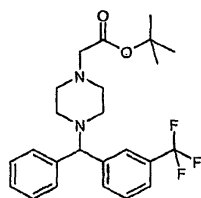
[0447]  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 mL) 중 (R)-(-)-2-메틸피페라진 (2.2 g, 22 mmol)의 용액에 1-(클로로(페닐)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올을 사용하여

틸)벤젠 (2.0 g, 7.4 mmol)을 첨가하여 12시간 동안 100℃로 가열하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL) 중에 용해하고 1 N NaOH (150 mL)로 세척하였다. 유기 층을  $\text{K}_2\text{CO}_3$  또는  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켜 여과하고 농축시켰다. 상기 조 생성물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 0→20% 2 N  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  용액을 사용한 ISCO로 정제하여 표제 화합물 (2.00 g, 81% 수율)을 오일로서 수득하였다. MS (ESI, 양이온)  $m/z$ : 335.1 ( $M+1$ ).

[0448] (3R)-3-메틸-1-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진의 합성과 유사한 방법을 이용하여, (3R)-1-((3-브로모페닐)(페닐)메틸)-3-메틸-피페라진 및 1-(페닐(4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진을 제조하였다.

[0449] 참조예 E

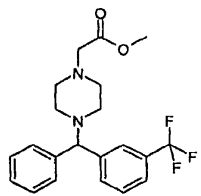
[0450] tert-부틸 2-(4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트의 합성



[0451]

[0452] 아세토니트릴 (60 mL) 중 1-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진 (10.0 g, 31 mmol)의 용액에 tert-부틸 브로모아세테이트 (6.1 mL, 31 mmol)를 시린지로부터 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 트리에틸아민 (11 mL, 78 mmol)을 첨가하였다. 18시간 후에 물을 첨가하고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 첨가하였다. 층들을 분리하여 수성 층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하고, 합한 유기 층들을 염수로 세척하여  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시켜 농축시켰다. 상기 조 생성물을 헥산 중 0→80% EtOAc를 사용한 ISCO로 정제하여 표제 화합물 (9.1 g, 67% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였고, 이것은 방치후에 고화되었다. MS (ESI, 양이온)  $m/z$ : 435.2 ( $M+1$ ).

[0453] 별법의 합성:



[0454]

[0455] 아세토니트릴 (20 mL) 중 1-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진 (1.70 g, 5.3 mmol)의 용액에 메틸 2-브로모아세테이트 (0.49 mL, 5.3 mmol)를 실온에서 적가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하고, 트리에틸아민 (2.2 mL, 16 mmol)을 첨가하였다. 18시간 동안 실온에서 교반한 후에, 상기 반응물을 물로 희석하여  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하였다. 유기 층들을 합하여 및 포화 NaCl 용액으로 세척한 후에  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 조 생성물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 0→40 % 에틸 아세테이트 또는 0→2% 에틸 아세테이트를 사용한 ISCO로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (1.0 g, 48% 수율). MS (ESI, 양이온)  $m/z$ : 393.2 ( $M+1$ ).

[0456] tert-부틸 2-(4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트의 합성과 유사한 방법을 사용하여, 하기 화합물을 제조하였다:

[0457] tert-부틸 2-(4-((3,5-디클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트,

[0458] tert-부틸 2-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트,

[0459] tert-부틸 2-(4-((2-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트,

[0460] tert-부틸 2-((R)-2-메틸-4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트,

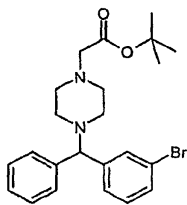
[0461] tert-부틸 2-((R)-4-((3-브로모페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세테이트,

[0462] tert-부틸 2-(4-(페닐(4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트, 및

[0463] tert-부틸 2-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)아세테이트.

## [0464] 참조예 F

## [0465] tert-부틸 2-(4-((3-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트의 합성



[0466]

## [0467] 방법 1

[0468] 디클로로에탄 (5 mL) 중 (3-브로모페닐)(페닐)메탄올 (0.64 g, 2 mmol)의 용액에 염화티오닐 (0.4 mL, 5 mmol)을 첨가하고, 상기 반응물을 18시간 동안 교반하여 농축시키고, 아세트니트릴 (10 mL) 중 tert-부틸 피페라진-1-일-아세테이트 디히드로클로라이드 (0.7 g, 2 mmol) 및 DIEA (2 mL, 12 mmol)에 첨가하였다. 18시간 동안 100℃에서 교반한 후에, 상기 반응물을 물로 희석하여 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 유기 층들을 합하여, 포화 NaCl 용액으로 세척한 후에 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 조 생성물을 헥산 중 0→50% EtOAc를 사용한 ISCO로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다 (0.3 g, 28% 수율). MS (ESI, 양이온) m/z: 447.2.2 (M+2).

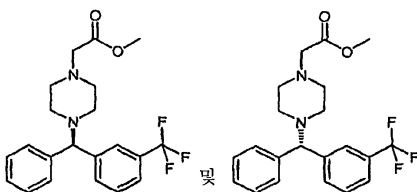
[0469] 상기한 바와 같이 진행하여, tert-부틸 2-(4-((4-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트를 제조하였다.

## [0470] 방법 2

[0471] tert-부틸 2-(4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트에 대하여 기재한 방법을 이용하여, 1-((3-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진 (6.8 g, 21 mmol) 및 tert-부틸 브로모아세테이트 (3.3 mL, 21 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 합성하였다.

## [0472] 참조예 G

## [0473] (R) 및 (S)-메틸 2-(4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트의 합성



[0474]

[0475] 아세트니트릴 (20 mL) 중 1-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진 (2.0 g, 6 mmol)의 용액에 메틸 브로모아세테이트 (0.59 mL, 6 mmol)를 실온에서 적가하였다. 상기 반응물을 30분 동안 교반하고, 트리에틸아민 (3.6 mL, 26 mmol)을 첨가하였다. 18시간 동안 실온에서 교반한 후에, 상기 반응 혼합물을 물로 희석하여 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 유기 층들을 합하여 포화 NaCl 용액으로 세척한 후에 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 조 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0→40% 에틸 아세테이트 또는 0→2% 에틸 아세테이트를 사용한 ISCO로 정제하여 거울상이성질체들의 혼합물을 수득하였다 (2.0 g, 80%). 거울상이성질체들을 하기하는 바와 같이 키랄 크로마토그래피로 분리하였고, 2개의 피크가 약 100% ee로 수집되었다.

## [0476] 분석용 SFC를 위한 기기 및 조건:

[0477] 분석용 SFC는 FCM 1200 유동 제어 모듈, 이중 펌프 제어 모듈 및 TCM 2100 열 컬럼 모듈, 컬럼 선택 밸브 및 용매 제어 밸브가 장착된 베르거(Berger) SFC 장치였다. SFC는 고압 유동 셀이 있는 아질런트(Agilent) 1100 포토다이오드 어레이 검출기가 장착된 것이었다. 자동 샘플러 장치는 HTC PAL (립 테크놀로지스(Leap Technologies))이었다. 대기압 화학적 이온화 (APCI) 공급원이 장착된 워터스(Waters) ZQ 벤치 톱 단일 사중극자 질량 분광계를 상기 분석용 SFC 시스템에 커플링시켰다. 분석에 사용한 소프트웨어는 베르거 매스웨어(MassWare) v 4.01 및 매스링크스(MassLynx) v 4.0 SP1이었다. 사용한 분석용 패킹 컬럼은 키랄셀(Chiralcel) OJ-H (키랄 테크놀로지스(Chiral Technologies), 4.6 mm×150 mm, 5 μm)였다. 이동상은 95% 이산화탄소 및 5



% 메탄올로 구성되었다. 전체 유속은 4.0 mL/분이었고, 오븐 온도는 40℃였다.

[0478] 정제용 SFC를 위한 샘플 준비:

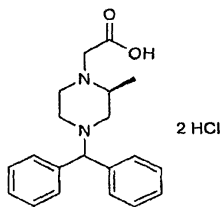
[0479] 상기 수득한 (R) 및 (S)-메틸 2-(4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)-메틸)피페라진-1-일)-아세테이트의 혼합물 600 mg을 메탄올 5 mL 및 디메톡시에틸렌글리콜 (DME) 5 mL 중에 취한 후에 메탄올 40 mL를 첨가하고, 0.45  $\mu$ m PTFE 시린지 필터로 여과한 후에 주입하였다.

[0480] 정제용 SFC를 위한 기기 및 조건:

[0481] 정제용 SFC는 베르거 멀티그램(MultiGram) II였다. 성분들은 세퍼레이터 컨트롤 모듈(Separator Control Module) (SCM)-2500, 일렉트로닉스 컨트롤 모듈(Electronics Control Module) (ECM)-2500, 이산화탄소 용매 전달 모듈, 다이렉트 익스팬션 프로브 칠러(Direct Expansion probe Chiller), 유브이 베리어블 웨이브렌스 디텍터(UV Variable Wavelength Detector) 및 카브로(Cavro) XL 3000 모듈러 디지털 펌프(Modular Digital Pump) (주입기)였다. 장치는 메틀러-톨레도 오토캠(Mettler-Toledo Autochem) (미국 델라웨어주 뉴워크 소재) 제품이였다. 정제시의 소프트웨어는 베르거 SFC PronTo v1.5.305.15이었다. 사용한 정제용 패키징 컬럼은, 선형으로 함께 커플링된 2개의 키랄셀 OJH (키랄 테크놀로지스, 21 mm×250 mm, 5  $\mu$ m)였다. 이동상은 액체 이산화탄소 (A) 및 메탄올 (B)로 구성되었다. 방법은 A:B의 비율이 92:8인 등용매였다. 전체 유속은 60 mL/분이였다. 오븐 및 컬럼 온도는 약 40℃였다. 샘플은 등용매 운행 동안 매 224초마다 주입되었다. 첫번째 피크 0.8 g는 (S) 이성질체였고, 두번째 피크 0.9 g는 (R) 이성질체였다. MS (ESI, 양이온) m/z: 393.1 (M+1).

[0482] 실시예 1

[0483] (S)-2-(4-벤즈히드릴-2-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드의 합성



[0484]

[0485] 단계 1

[0486] MeCN 2.5 mL 중 클로로디페닐메탄 (404 mg, 1.993 mmol) 및 (S)-(+)-2-메틸-피페라진 (599 mg, 5980  $\mu$ mol)의 혼합물을 극초단파 조사하에 30분 동안 140℃에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, 고체 잔류물로 컬럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc→MeOH 중 EtOAc/2 M NH<sub>3</sub> = 100:20)를 실시하여 2종의 위치이성질체 (S)-1-벤즈히드릴-3-메틸피페라진 및 (S)-1-벤즈히드릴-2-메틸피페라진의 혼합물을 백색 고체로서 수득하였다. 상기 2종의 생성물의 혼합물을 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0487] 단계 2

[0488] MeCN 25 mL 중 (S)-1-벤즈히드릴-2-메틸피페라진 및 (S)-1-벤즈히드릴-3-메틸피페라진 (490 mg, 1.839 mmol) 혼합물의 용액에 tert-부틸 브로모아세테이트 (356  $\mu$ l, 2.207 mmol)를 첨가한 후에 트리에틸아민 (384  $\mu$ l, 2759  $\mu$ mol)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 건조해질 때까지 용액을 증발시키고, 잔류물로 속성 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, DCM→DCM/EtOAc = 100:3→100:5→100:10)를 실시하여, (S)-tert-부틸 2-(4-벤즈히드릴-3-메틸피페라진-1-일)아세테이트를 무색의 오일로서 수득하고 (S)-tert-부틸 2-(4-벤즈히드릴-2-메틸피페라진-1-일)아세테이트를 무색의 오일로서 수득하였다.

[0489] 단계 3

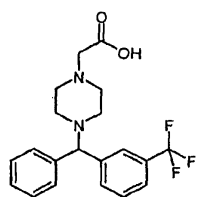
[0490] 1,4-디옥산 3 mL 및 진한 HCl 용액 (37%) 1 mL 중 (S)-tert-부틸 2-(4-벤즈히드릴-2-메틸피페라진-1-일)아세테이트 (340 mg, 894  $\mu$ mol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 건조해질 때까지 용매를 증발시키고, 잔류물을 에테르로 크래쉬(crash)하여 (S)-2-(4-벤즈히드릴-2-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, 양이온) m/z: 325 (M+1).

[0491] 상기 실시예 1에 기재한 바와 같이 진행하여 하기 화합물을 제조하였다:

- [0492] (S)-2-(4-벤즈히드릴-3-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드; MS (ESI, 양이온) m/z: 325 (M+1),
- [0493] (R)-2-(4-벤즈히드릴-3-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드; MS (ESI, 양이온) m/z: 325 (M+1),
- [0494] (R)-2-(4-벤즈히드릴-2-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드; MS (ESI, 양이온) m/z: 325 (M+1),
- [0495] (S)-2-((R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)프로판산,
- [0496] (R)-2-((R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)프로판산,
- [0497] (S)-2-((R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)프로판산,
- [0498] 2-((2R,6S)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세트산,
- [0499] 2-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,2-디메틸피페라진-1-일)아세트산, 및
- [0500] 2-((2R,5S)-4-벤즈히드릴-2,5-디메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 및 2-((2S,5R)-4-벤즈히드릴-2,5-디메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드의 혼합물; MS (ESI, 양이온) m/z: 339 (M+1).

[0501] 실시예 2

[0502] 2-(4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산의 합성



[0503]

[0504] 방법 A

[0505] TFA (25 mL, 337 mmol) 중 tert-부틸 2-(4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트 (9.3 g, 21 mmol)의 용액을 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 MeOH를 사용한 후에 MeOH 중 2 N NH<sub>3</sub> 용액을 사용하여 용출시키는 SCX 컬럼으로 정제하여 표제 화합물을 라세미체로서 수득하였다 (4.8 g, 59%). MS (ESI, 양이온) m/z: 379.1 (M+1).

[0506] 방법 B

[0507] MeOH (20 mL) 중 메틸 2-(4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트 (0.86 g, 2 mmol) 및 5 N 수산화나트륨 (0.1 mL, 4 mmol)의 용액을 1시간 동안 70℃로 가열하였다. 감압하에 용매를 제거한 후에, 잔류물을 물로 희석하고 1 N HCl을 사용하여 pH 4로 산성화한 후에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하여 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 조 생성물을 디클로로메탄 중 0→15% MeOH로 용출시키는 ISCO로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.7 g, 84% 수율). MS (ESI, 양이온) m/z: 379.1 (M+1).

[0508] 방법 A에 기재한 2-(4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산의 합성과 유사한 합성법을 이용하여, 하기 화합물을 제조하였다:

[0509] 2-(4-((3-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산; MS (ESI, 양이온) m/z: 389.1 (M+);

[0510] 2-(4-((4-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산; MS (ESI, 양이온) m/z: 389.1 (M+);

[0511] 2-(4-((3,5-디클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산; MS (ESI, 양이온) m/z: 379.0 (M+1), 및

[0512] 2-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)아세트산; MS (ESI, 양이온) m/z: 311.1 (M+1).

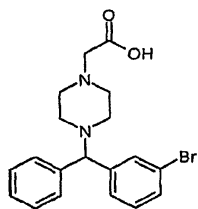
[0513] 방법 B에 기재한 2-(4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산의 합성과 유사한 합성법을 이용하여, 하기 화합물을 제조하였다:

[0514] (R)-2-(4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산; MS (ESI, 양이온) m/z: 379.1 (M+1), 및

[0515] (S)-2-(4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산; MS (ESI, 양이온) m/z: 379.1 (M+1).

[0516] 실시예 3

[0517] 2-(4-((3-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산의 합성

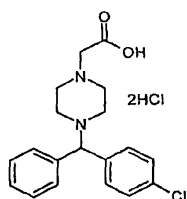


[0518]

[0519] 디옥산 (10 mL) 중 tert-부틸 2-(4-((3-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트 (2.0 g, 4 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 (30 mL, 823 mmol) 중 4 N HCl 용액을 첨가한 후에 진한 HCl (2.0 mL, 55 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 6시간 동안 교반하고 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물을 메탄올 및 이후 MeOH 중 2 N NH<sub>3</sub> 용액으로 용출시키는 SCX 컬럼으로 정제하여 표제 화합물을 라세미체로서 수득하였다 (1.62 g, 93%). MS (ESI, 양이온) m/z: 389.1 (M<sup>+</sup>).

[0520] 실시예 4

[0521] 2-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드의 합성



[0522]

[0523] 디옥산 (10 mL) 중 tert-부틸 2-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트 (1.0 g, 2 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 (20 mL, 549 mmol) 중 4 N HCl 용액을 첨가한 후에 진한 HCl (1.0 mL, 27 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 6시간 동안 교반하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물을 EtOAc 또는 디에틸 에테르로 연화처리(trituration)하여 여과 및 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다 (0.8 g, 77% 수율). MS (ESI, 양이온) m/z: 345.1 (M+1-2HCl).

[0524] 2-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드의 합성과 유사한 방법을 이용하여, 하기 화합물을 제조하였다:

[0525] 2-((R)-4-((3-브로모페닐)(페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드; MS (ESI, 양이온) m/z: 403.1 (M<sup>+</sup>)-2HCl,

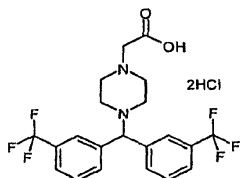
[0526] 2-((R)-2-메틸-4-(페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드; MS (ESI, 양이온) m/z: 393.1 (M+1)-2HCl,

[0527] 2-(4-((2-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드; MS (ESI, 양이온) m/z: 390.1 (M+1)-2HCl, 및

[0528] 2-(4-(페닐(4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드; MS (ESI, 양이온) m/z: 379.1 (M+1)-2HCl.

[0529] 실시예 5

[0530] 2-(4-(비스(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드의 합성



[0531]



[0532] 단계 1

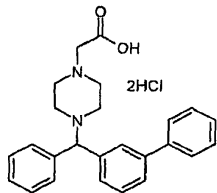
[0533] MeOH (50 mL) 중 3,3'-비스(트리플루오로메틸)벤조페논 (11.4 g, 36 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨 (1.9 mL, 53 mmol)을 조금씩 실온에서 첨가하였다. 상기 현탁액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 물로 서서히 희석하고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하였다. 유기물을 물, 염수로 연속적으로 세척하여  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시키고 농축시켜, 비스(3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (10.8 g, 94% 수율)을 수득하였다. 조 오일을 다음 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0534] 단계 2

[0535]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 중 비스(3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (1.1 g, 3.4 mmol)의 용액에 염화티오닐 (0.50 mL, 6.9 mmol)을 실온에서 적가하였다. 반응물을  $50^\circ\text{C}$ 에서 4시간 동안 교반하고 진공하에 농축시켜 톨루엔으로 공비증류하고, 진공하에 농축시켜 조 클로로비스(3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올을 수득하였다. 상기 조 클로로비스(3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올을 아세트니트릴 (10 mL) 중 피페라진 (0.81 mL, 10 mmol)의 용액에 첨가하여 18시간 동안  $100^\circ\text{C}$ 로 가열하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL) 중에 용해하고, 1 N NaOH (150 mL)로 세척하였다. 유기 층을  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 으로 건조시켜 여과하고 농축시켜 1-(비스(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진을 수득하였다. 상기 조 1-(비스(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진을 아세트니트릴 (10 mL) 중에 용해하고, tert-부틸 브로모아세테이트 (0.55 mL, 3.4 mmol) 및 트리에틸아민 (0.96 mL, 6.9 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 4시간 동안 교반하고 물로 희석하여  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하였다. 유기 층을 포화 NaCl 용액으로 세척한 후에  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조 및 농축시켰다. 상기 조 생성물을 헥산 중 0→50% EtOAc를 사용한 ISCO로 정제하여 tert-부틸 2-(4-(비스(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트를 수득하였다 (0.86 g, 50% 수율). MS (ESI, 양이온) m/z: 503.1 (M+1). 이어서, 이것을 상기 실시예 4에 기재한 바와 같이 진행시켜 표제 화합물로 전환시켰다.

[0536] 실시예 6

[0537] 2-(4-((3-바이페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드의 합성



[0538]

[0539] 디옥산 (4 mL) 및 물 (2 mL) 중 tert-부틸 2-(4-((3-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트 (0.31 g, 0.70 mmol), 페닐보론산 (0.085 g, 0.70 mmol), 탄산나트륨 일수화물 (0.077 mL, 1.4 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.80 g, 0.70 mmol)의 혼합물을  $120^\circ\text{C}$ 에서 극초단파 조사하에 20분 동안 가열하였다. 상기 반응물을 물로 희석하고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하였다. 유기 층을 포화 NaCl 용액으로 세척한 후에  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조 및 농축시켰다. 상기 조 생성물을 헥산 중 0→50% EtOAc를 사용한 ISCO로 정제하여 tert-부틸 2-(4-((3-바이페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트를 수득하였다 (0.28 g, 91% 수율). MS (ESI, 양이온) m/z: 443.2 (M+1). 이어서, 이것을 상기 실시예 4에 기재한 바와 같이 진행시켜 표제 화합물로 전환시켰다.

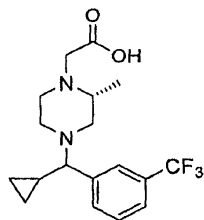
[0540] 상기 실시예 6에 기재한 바와 같이 진행시키되, tert-부틸 2-(4-((3-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트를 tert-부틸 2-((R)-2-메틸-4-((R)-(3-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트로 대체하고 페닐보론산을 티오펜-2-일보론산으로 대체하여 2-tert-부틸 ((R)-2-메틸-4-((R)-페닐(3-(티오펜-2-일)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트를 수득하였고, 이것을 상기 실시예 4에 기재한 바와 같이 하여 2-((R)-2-메틸-4-((R)-페닐(3-(티오펜-2-일)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산으로 전환시켰다.

[0541] 상기 실시예 6에 기재한 바와 같이 진행시키되, tert-부틸 2-(4-((3-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트를 2-((R)-2-메틸-4-((R)-(4-브로모페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트로 대체하고 이것을 페닐보론산, 2-메틸페닐보론산, 3-메틸페닐보론산 및 4-메틸페닐보론산으로 처리하여, 각각 tert-부틸 ((R)-2-메틸-4-((R)-(4-바이페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트, tert-부틸 ((R)-2-메틸-4-((R)-(4-(2-메틸페닐)페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트, tert-부틸 ((R)-2-메틸-4-

((R)-(4-(3-메틸페닐)페닐)-(페닐)메틸)-피페라진-1-일)아세테이트, 및 tert-부틸 ((R)-2-메틸-4-((R)-(4-(4-메틸페닐)페닐)-(페닐)메틸)-피페라진-1-일)아세테이트를 수득하였고, 이것을 상기 실시예 4에 기재한 바와 같이 하여 각각 [(R)-4-((R)-바이페닐-4-일-페닐-메틸)-2-메틸-피페라진-1-일]-아세트산, [(R)-2-메틸-4-[(R)-(2'-메틸-바이페닐-4-일)-페닐-메틸]-피페라진-1-일]-아세트산, [(R)-2-메틸-4-[(R)-(3'-메틸-바이페닐-4-일)-페닐-메틸]-피페라진-1-일]-아세트산, 및 [(R)-2-메틸-4-[(R)-(4'-메틸-바이페닐-4-일)-페닐-메틸]-피페라진-1-일]-아세트산으로 전환시켰다.

[0542] 실시예 7

[0543] 2-((R)-4-(시클로프로필(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산의 합성



[0544]

[0545] 단계 1

[0546] 3-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (3.48 g, 20 mmol) (벤젠으로 공비증류함)에 0℃에서 시클로프로필마그네슘 브로마이드 (THF 중 0.5 M, 24 mmol)를 적가하고, 생성된 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 캔칭(quenching)하여 에테르로 추출하고, 물로 세척하여 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시켜 여과하고 건조해 질 때까지 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 헥산→DCM/헥산 = 1:1→순수한 DCM)를 실시하여 (3-브로모페닐)(시클로프로필)메탄올을 황색 오일로서 수득하였다.

[0547] 단계 2

[0548] 순수(neat) 시클로프로필(3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (3.00 g, 13.9 mmol)에 염화티오닐 (1.52 mL, 20.8 mmol)을 실온에서 서서히 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 잉여 시약은 톨루엔을 사용한 공비증류로 제거하고, 조 1-(클로로(시클로프로필)메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤젠은 고진공하에 추가로 건조시켜 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0549] 단계 3

[0550] MeCN 30 mL 중 1-(클로로(시클로프로필)메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (2.5 g, 11 mmol) 및 (R)-2-메틸피페라진 (3.2 g, 32 mmol)의 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 용매를 증발시키고, 고체 잔류물로 컬럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc→MeOH 중 EtOAc/2 M NH<sub>3</sub> = 100:20)를 실시하여 조 (2R)-1-(시클로프로필(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)-2-메틸피페라진 (3.15 g)을 수득하였고, 이것을 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0551] 단계 4

[0552] MeCN 25 mL 중 조 (2R)-1-(시클로프로필(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)-2-메틸피페라진 (3.15 g, 105.6 mmol)의 용액에 tert-부틸 브로모아세테이트 (2.046 mL, 12.67 mmol)를 첨가한 후에 트리에틸아민 (2.203 mL, 15.837 mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 용액을 건조해 질 때까지 증발시키고, 잔류물로 속성 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 헥산→헥산/EtOAc = 100:5→100:10→100:30)를 실시하여, tert-부틸 2-((R)-4-(시클로프로필(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세테이트를 무색의 오일로서 수득하였다.

[0553] 단계 5

[0554] 150 mL 플라스크 중 tert-부틸 2-((R)-4-(시클로프로필(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세테이트 (350 mg, 0.849 mmol)에 37% HCl 3 mL를 첨가하고, 생성된 용액을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. HPLC-MS가 완전한 전환을 나타낸 후, 용매를 건조해 질 때까지 고진공하에 증발시켜 2-((R)-4-(시클로프로필(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아세트산 디히드로클로라이드 (290 mg, 79.6 % 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, 양이온) m/z: 357 (M+1).

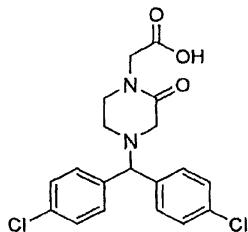
[0555] 상기 실시예 7에 기재한 바와 같이 진행시키되, 시클로프로필마그네슘 브로마이드를 티오펜-2-일마그네슘 브로

마이드로 대체하여, 2-((R)-2-메틸-4-(티오펜-2-일(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산을 수득하였다. MS (ESI, 양이온) m/z: 399 (M+1).

[0556] 이어서, 2-((R)-2-메틸-4-(티오펜-2-일(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산을 2-((R)-2-메틸-4-((R)-티오펜-2-일(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 및 2-((R)-2-메틸-4-((S)-티오펜-2-일(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 부분입체이성질체로 분리하였다.

[0557] 실시예 8

[0558] 2-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-옥소피페라진-1-일)아세트산의 합성



[0559]

[0560] 단계 1

[0561] MeCN 중 클로로비스(4-클로로페닐)메탄 (407 mg, 1.5 mmol)의 용액에 피페라진-2-온 (601 mg, 6.0 mmol)을 첨가한 후에 tri에틸아민 (626  $\mu$ l, 4.5 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 건조해질 때까지 용매를 증발시키고, 잔류물로 컬럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, DCM→DCM/MeOH = 100:5)를 실시하여 4-(비스(4-클로로페닐)메틸)피페라진-2-온 (420 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0562] 단계 2

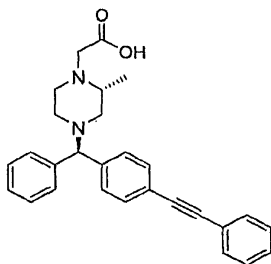
[0563] 무수 THF 10 mL 중 4-(비스(4-클로로페닐)메틸)피페라진-2-온 (180 mg, 537  $\mu$ mol)의 용액에 메틸 2-브로모아세테이트 (60  $\mu$ l, 644  $\mu$ mol)를 첨가한 후에 수소화나트륨을 광유 중 60% 분산액 (16  $\mu$ l, 644  $\mu$ mol)으로 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후에, 건조해질 때까지 용매를 증발시키고, 바로 컬럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 헥산→헥산/EtOAc = 100:5→100:10→100:20→100:30)를 실시하여 메틸 2-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-옥소피페라진-1-일)아세테이트 (160 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0564] 단계 3

[0565] THF/MeOH/H<sub>2</sub>O = 5:5:1 (5.5 mL) 중 메틸 2-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-옥소피페라진-1-일)아세테이트 (160 mg, 393  $\mu$ mol)의 용액에 수산화리튬 일수화물 (49.5 mg, 1.179 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 밤새 교반하였다. 용매를 증발시켜 물로 희석하고, 10% HCl를 사용하여 pH = 5로 조정하고, DCM으로 추출하여 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시켜 여과하고, 건조해질 때까지 고진공하에 증발시켰다. 잔류물을 속성 컬럼 (SiO<sub>2</sub>, DCM→DCM/MeOH = 100:5→100:10→100:15→100:20)에 로딩하여 2-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-옥소피페라진-1-일)아세트산 (136 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0566] 실시예 9

[0567] 2-((R)-2-메틸-4-((R)-페닐(4-(2-페닐에티닐)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산의 합성



[0568]

[0569] 단계 1

- [0570] tert-부틸 2-((R)-4-((S)-(4-브로모페닐)(페닐)메틸)-2-메틸-피페라진-1-일)아세테이트 (459 mg, 0.1 mmol, 이의 제조법은 참조예 G의 일반적 절차에 따름), 1-페닐에틴 (0.137 mL, 1.249 mmol), 테트라부틸암모늄 플루오라이드 삼수화물 (946 mg, 2.997 mmol) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(ii) (21.0 mg, 0.030 mmol)의 혼합물을 80℃에서 N<sub>2</sub> 대기하에 1시간 동안 가열하였다. 잔류물로 속성 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 헥산→헥산/EtOAc = 100:10→100:15→100:20)를 실시하여 tert-부틸 2-((R)-2-메틸-4-((S)-페닐(4-(2-페닐에티닐)페닐)메틸)-피페라진-1-일)아세테이트 (460 mg)를 황색 오일로서 수득하였다.
- [0571] 단계 2
- [0572] THF/MeOH/H<sub>2</sub>O = 5:5:1 (5.5 mL) 중 tert-부틸 2-((R)-2-메틸-4-((S)-페닐(4-(2-페닐에티닐)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세테이트 (320 mg, 0.666 mmol)의 용액에 수산화리튬 일수화물 (279 mg, 6.658 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 밤새 교반하였다. 건조해질 때까지 용매를 고진공하에 증발시키고, 잔류물을 물로 희석하여 pH = 5로 조정하고, DCM으로 추출해서 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시켜 여과하고 건조해질 때까지 증발시켰다. 잔류물을 속성 컬럼 (SiO<sub>2</sub>, DCM→DCM/MeOH = 100:5→100:10→100:15→100:20)에 로딩하여 2-((R)-2-메틸-4-((S)-페닐(4-(2-페닐에티닐)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산 (240 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0573] 상기한 바와 같이 진행하여, 하기 화합물을 합성하였다:
- [0574] 2-((R)-2-메틸-4-((R)-페닐(3-(2-피리딘-3-일에티닐)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산, 및
- [0575] 2-((R)-2-메틸-4-((R)-페닐(3-(2-피리딘-4-일에티닐)페닐)메틸)피페라진-1-일)아세트산.
- [0576] 생물학적 실시예
- [0577] 실시예 1
- [0578] 글리신 수송자 1 (GlyT1) 흡수 검정
- [0579] 시험관내:
- [0580] 본 세포-기재의 검정은, 시험 화합물이 글리신 수송자 제1형에 의한 글리신 흡수를 억제하는 능력을 측정한다. 인간 글리신 수송자 제1형 (Gly-T1)을 내인성 발현하는 인간 태반 용모암 (JAR) 세포를 본 검정에 사용하였다. 흡수 검정을 위해, JAR 세포를 96-웰 사이토스타(Cytostar) T 섬광 마이크로플레이트 (아머삼 바이오사이언시스 (Amersham Biosciences))에서 10% 소 태아 혈청을 함유하는 RPMI 1640 배지 중에 페니실린 (100 µg/mL) 및 스트렙토마이신 (100 µg/mL)의 존재하에 배양하였다. 세포를 4×10<sup>4</sup> 개 세포/웰의 밀도로 플레이트팅하고, 37℃에서 5% CO<sub>2</sub>의 가습 대기하에 24시간 동안 성장시켰다.
- [0581] 사이토스타 플레이트에서 배양 배지를 제거하고, JAR 세포를 흡수 완충액 (120 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM Hepes, 5 mM 알라닌, pH 7.5) 30 µl와 함께 화합물의 존재 또는 부재하에 5분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 흡수 완충액 중에 희석한 [<sup>14</sup>C] 글리신 (101 mCi/mmol, 퍼킨 엘머(Perkin Elmer)에서 구입) 30 µl를 각 웰에 최종 농도 5 µM로 첨가하였다. 실온에서 원하는 시간 동안, 일반적으로는 1시간 내지 2시간 동안 인큐베이션한 후에, 밀폐한 96-웰 사이토스타 플레이트를 탑카운트(TopCount) (팩카드(Packard))에서 계수하였다. [<sup>14</sup>C] 글리신의 비-특이적 흡수는 10 µM의 차가운 ALX-5407 (시그마)의 존재하에 결정하였다.
- [0582] 탑카운트에서 수집한 원시 자료를 사용하여 IC<sub>50</sub> 곡선을 생성하고, 인-하우스(in-house) 데이터 분석 도구인 액티비티 베이스(Activity Base)를 사용한 4-파라미터 로지스틱 방정식으로 작도하였다. 본 발명의 특정 화합물은 약 10 µM 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 가졌다.



특허 출원서 또는 간행물이 개별적으로 그렇게 기재된 것과 동일한 정도로 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.