



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0124995
(43) 공개일자 2024년08월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4545 (2006.01) A61K 31/138 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4545 (2013.01)
A61K 31/138 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7023957
(22) 출원일자(국제) 2022년12월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월17일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/086965
(87) 국제공개번호 WO 2023/118123
국제공개일자 2023년06월29일
(30) 우선권주장
21216872.8 2021년12월22일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
바이엘 악티엔게젤샤프트
독일 51373 레버쿠젠, 카이저-빌헬름-알리 1
- (72) 발명자
멜베크, 마르티나
독일 42579 하일리겐호위스 뮐러베크 10
한, 미하엘
독일 40764 랑겐펠트 리터마흐 42데
- (74) 대리인
장덕순, 이윤기

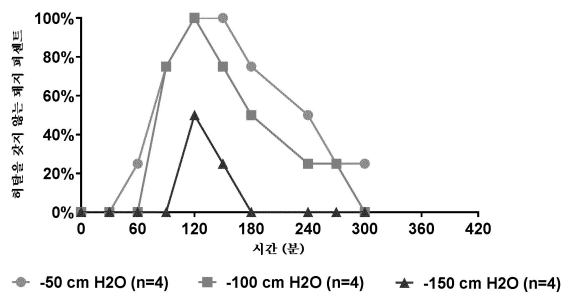
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 수면 무호흡의 치료를 위한 A2-아드레날린수용체 하위유형 C (알파-2C) 길항제와 노르에피네프린 재흡수 억제제의 조합물

(57) 요약

본 발명은 수면-관련 호흡 장애, 바람직하게는 폐쇄성 및 중추성 수면 무호흡 및 코골이의 치료 및/또는 예방을 위한 노르아드레날린 재흡수 억제제 및 α 2-아드레날린수용체 하위유형 C (알파-2C) 길항제, 특히 화학식 (I)의 치환된 헤테로시클릭 카르복스아미드의 조합물에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 25/00 (2018.01)

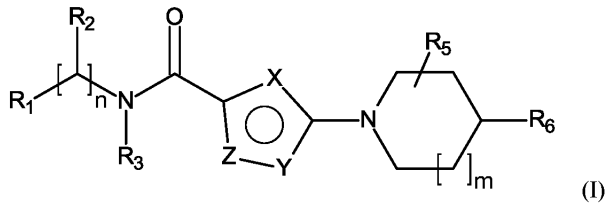
A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 및 노르아드레날린 재흡수 억제제, 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물의 조합물:



여기서

X는 S, N 또는 O를 나타내고;

Y는 N, S 또는 O를 나타내고,

여기서, X가 S를 나타내는 경우, Y는 N을 나타내고;

여기서, X가 O를 나타내는 경우, Y는 N을 나타내고;

Z는 CR₄, O 또는 NR₄를 나타내고,

여기서, X가 N을 나타내고, Y가 N을 나타내는 경우, Z는 O를 나타내고;

여기서, X가 S를 나타내는 경우, Z는 CR₄ 또는 NR₄를 나타내고,

R₁은 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 페닐을 나타내고,

여기서 5- 내지 6-원 헤테로아릴은 (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시, 할로겐의 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고;

여기서 (C₁-C₄)-알킬은 할로겐에 의해 최대 삼치환될 수 있고,

여기서 (C₁-C₄)-알콕시는 할로겐에 의해 최대 삼치환될 수 있고,

여기서 페닐은 (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₅)-시클로알킬, (C₁-C₄)-알콕시, 시아노, 히드록시, 할로겐의 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고;

여기서 (C₁-C₄)-알킬은 할로겐에 의해 최대 삼치환될 수 있고,

R₂는 수소, (C₁-C₄)-알킬을 나타내고;

여기서 (C₁-C₄)-알킬은 할로겐에 의해 최대 삼치환될 수 있거나,

또는

R₂는 그가 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 (C₃-C₄)-시클로알킬 고리를 형성하고,

R₃은 수소, (C₁-C₄)-알킬을 나타내고,

여기서 (C₁-C₄)-알킬은 할로겐에 의해 최대 삼치환될 수 있고,

CR₄에서 R₄는 수소, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₄)-시클로알킬, 페닐, 할로겐을 나타내고;

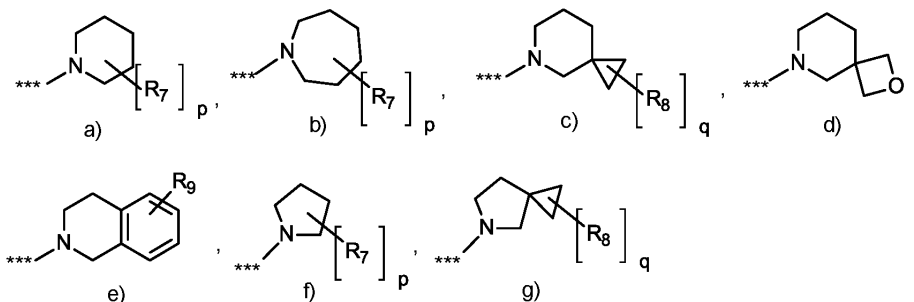
여기서 (C₁-C₄)-알킬은 할로겐에 의해 최대 삼치환될 수 있고, 페닐은 할로겐에 의해 치환될 수 있고,

NR₄에서 R₄는 수소, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₄)-시클로알킬, 페닐을 나타내고;

여기서 (C₁-C₄)-알킬은 할로겐에 의해 최대 삼치환될 수 있고, 페닐은 할로겐에 의해 치환될 수 있고,

R₅는 수소, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시, 할로겐을 나타내고,

R₆은 화학식 a), b), c), d), e), f) 또는 g)의 기를 나타내고,



여기서 ***는 인접한 피페리딘 고리에 대한 부착을 표시하고,

여기서 R₇은 수소, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₄)-시클로알킬, (C₁-C₄)-알콕시, (C₃-C₄)-시클로알콕시, 페닐을 나타내고,

여기서 (C₁-C₄)-알킬은 (C₃-C₄)-시클로알킬, (C₁-C₄)-알콕시, (C₃-C₄)-시클로알콕시에 의해 치환되고 할로겐에 의해 최대 삼치환될 수 있고,

여기서 (C₁-C₄)-알콕시는 (C₃-C₄)-시클로알킬에 의해 치환되고 할로겐에 의해 최대 삼치환될 수 있고,

여기서 (C₃-C₄)-시클로알킬은 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있고, 할로겐에 의해 최대 이치환될 수 있고,

여기서 (C₁-C₄)-알콕시는 (C₃-C₄)-시클로알킬에 의해 치환되고 할로겐에 의해 최대 삼치환될 수 있고,

여기서 (C₃-C₄)-시클로알킬은 할로겐에 의해 일치환 또는 이치환될 수 있고,

여기서 (C₃-C₄)-시클로알콕시는 할로겐에 의해 최대 이치환될 수 있고,

여기서 R₈은 수소 또는 플루오린을 나타내고,

여기서 R₉는 수소, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시, 할로겐을 나타내고;

여기서 (C₁-C₄)-알킬은 (C₁-C₄)-알콕시에 의해 치환될 수 있고,

n은 0 또는 1을 나타내고,

m은 0, 1 또는 2를 나타내고,

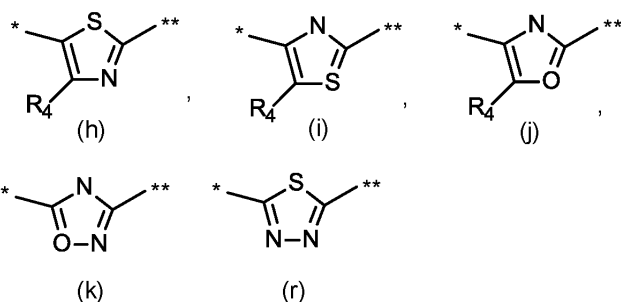
p는 0, 1 또는 2를 나타내고,

q는 0, 1 또는 2를 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서,

X, Y 및 Z가, 방향족 5-원 고리가 구조 화학식 h), i), j), k) 또는 (r)을 갖도록 선택되고,



여기서 *가 카르보닐 기에 대한 부착을 표시하고, **가 인접한 피페리딘 고리의 질소 원자에 대한 부착을 표시하고,

R₁이 피리디닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 페닐을 나타내고,

여기서 피리디닐이 (C₁-C₂)-알킬, 플루오린, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시의 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

여기서 피라졸릴이 (C₁-C₂)-알킬, 플루오린, 염소, 트리플루오로메틸의 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

여기서 티아졸릴이 염소에 의해 치환될 수 있고,

여기서 티에닐이 플루오린에 의해 치환될 수 있고,

여기서 페닐이 (C₁-C₂)-알킬, (C₃-C₄)-시클로알킬, 메톡시, 시아노, 히드록시, 플루오린, 염소, 트리플루오로메틸의 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고;

R₂가 수소, 메틸을 나타내거나,

또는

R₂가 그가 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필 고리를 형성하고,

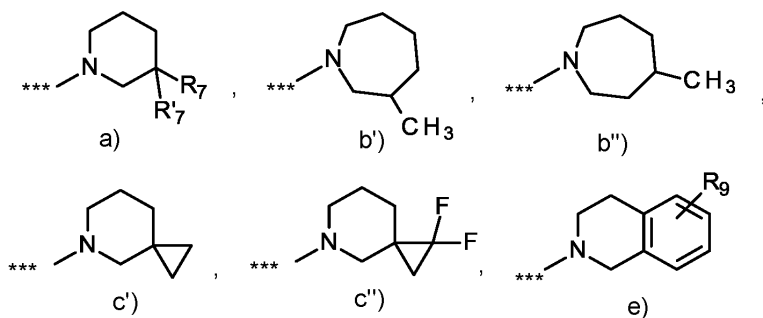
R₃이 수소, (C₁-C₂)-알킬을 나타내고;

R₄가 수소, 메틸, 에틸, 시클로프로필, 트리플루오로메틸, 브로민, 염소, 페닐을 나타내고;

여기서 페닐이 염소에 의해 치환될 수 있고,

R₅가 수소, 플루오린을 나타내고;

R₆이 화학식 a), b'), b''), c'), c'') 또는 e)의 기를 나타내고,



여기서 ***가 인접한 피페리딘 고리에 대한 부착을 표시하고,

여기서 R₇ 또는 R'₇이 서로 독립적으로 수소, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₄)-시클로알킬, (C₁-C₂)-알콕시, (C₃-C₄)-시클로

알콕시, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 페닐을 나타내고,

여기서 (C₁-C₄)-알킬이 메톡시, n-부톡시, 시클로프로필, 시클로부톡시에 의해 치환될 수 있고, 플루오린에 의해 최대 이치환될 수 있고,

여기서 메톡시가 시클로프로필, 시클로부틸, 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있고,

여기서 시클로프로필이 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있고,

여기서 시클로부틸이 플루오린에 의해 최대 이치환될 수 있고,

여기서 n-부톡시가 플루오린에 의해 최대 이치환될 수 있고,

여기서 (C₁-C₂)-알콕시가 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로부톡시, 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있고,

여기서 시클로프로필 및 시클로부틸이 플루오린에 의해 최대 이치환될 수 있고,

여기서 (C₃-C₄)-시클로알콕시가 플루오린에 의해 최대 이치환될 수 있고,

여기서 R₉가 수소, 메틸, tert-부틸, 메톡시, 메톡시메틸, 플루오린, 염소를 나타내고;

n이 0 또는 1을 나타내고,

m이 1 또는 2를 나타내는

화학식 (I)의 화합물

및

노르아드레날린 재흡수 억제제,

및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물

의 조합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

X, Y 및 Z가 S, N, O 및 C의 군으로부터 선택되어 1,3-티아졸릴, 1,3-옥사졸릴 또는 1,2,4-옥사디아졸릴을 형성하고;

R₁이 피리디닐, 2-에틸피리디닐, 4,6-디메틸피리디닐, 3,5-디플루오로피리디닐, 3-플루오로피리디닐, 4-트리플루오로메틸피리디닐, 6-트리플루오로메틸피리디닐, 5-클로로-3-플루오로피리디닐, 3-클로로-5-플루오로피리디닐, 3-메틸피리디닐, 4-메틸피리디닐, 6-메틸피리디닐, 3-클로로피리디닐, 5-클로로피리디닐, 6-트리플루오로메톡시피리디닐, 페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 2,5-디플루오로페닐, 5-클로로-2-히드록시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 3-시아노-4-플루오로페닐, 2-시클로프로필페닐, 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸릴, 5-클로로-1,3-티아졸릴, 5-플루오로-2-티에닐을 나타내고;

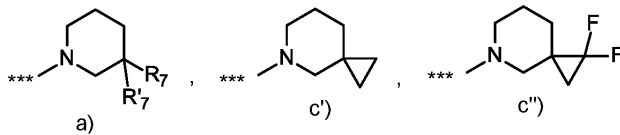
R₂가 수소 또는 메틸을 나타내고;

R₃이 수소 또는 메틸을 나타내고;

R₄가 수소, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸을 나타내고;

R₅가 수소 또는 플루오로를 나타내고;

R₆이 화학식 a), c') 또는 c'')의 기를 나타내고,



여기서 ***가 인접한 피페리딘 고리에 대한 결합을 표시하고,

여기서 R₇ 또는 R'₇이 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, tert-부틸, 2-플루오로에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오르메틸, 디플루오르메톡시, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시, 시클로부틸메톡시, 시클로프로필메톡시, 시클로프로필-메톡시메틸, 시클로부틸옥시메틸, 3-플루오로부틸옥시메틸, 3,3-디플루오로시클로부틸-메톡시메틸, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시메틸, 2,2-디플루오로시클로프로필-메톡시, 시클로부틸옥시, 3,3-디플루오로시클로부틸옥시, 플루오로메틸시클로프로필메톡시, 디플루오로메틸시클로프로필메톡시, 트리플루오로메틸시클로프로필메톡시 또는 플루오로를 나타내고;

n이 0 또는 1을 나타내고,

m이 1을 나타내는

화학식 (I)의 화합물,

및

아토목세틴, 4-히드록시아토목세틴, CP-39,332, 달레달린, 에디복세틴, 에스레복세틴, 로르탈라민, 니속세틴, 레복세틴, 탈로프람, 탈수프람, 탄다민, 아메달린 및 빌록스를 포함하는 노르에피네프린 선택적 재흡수 억제제의 군으로부터 선택된 노르아드레날린 재흡수 억제제

또는

아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 데스벤라팍신, 텍스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 둘록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신, 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 프로트립틸린, 라다팍신, 타펜타돌, 테닐록사진 및 벤라팍신을 포함하는 비-선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제의 군으로부터 선택된 노르아드레날린 재흡수 억제제,

및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물

의 조합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R*)-3-(메톡시메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-클로로-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드 및 N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)시클로프로필]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물,

및

아토목세틴, 4-히드록시아토목세틴, CP-39,332, 달레달린, 에디복세틴, 에스레복세틴, 로르탈라민, 니속세틴, 레복세틴, 탈로프람, 탈수프람, 탄다민, 아메달린 및 빌록스를 포함하는 노르에피네프린 선택적 재흡수 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 노르아드레날린 재흡수 억제제,

또는

아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 데스벤라팍신, 텍스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 둘록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신, 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네

파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 프로트립틸린, 라다팍신, 타펜타돌, 테닐록사진 및 벤라팍신을 포함하는 비-선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제의 군으로부터 선택된 노르아드레날린 재흡수 억제제,

및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물

의 조합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

$N-[(3,5\text{-디플루오로피리딘-2-일})\text{메틸}]-2-[(3R)\text{-3-메틸}[1,4'\text{-비피페리딘}]-1'\text{-일}]-1,3\text{-티아졸-5-카르복스아미드인}$ 화학식 (I)의 화합물,

및 아토목세틴, 4-히드록시아토목세틴, CP-39,332, 달레달린, 에디복세틴, 에스레복세틴, 로르탈라민, 니속세틴, 레복세틴, 탈로프람, 탈수프람, 탄다민, 아메달린 및 빌록스를 포함하는 노르에피네프린 선택적 재흡수 억제제를 포함하는 군으로부터 선택된 노르아드레날린 재흡수 억제제

또는

아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 데스벤라팍신, 텍스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 둘록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신, 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 프로트립틸린, 라다팍신, 타펜타돌, 테닐록사진 및 벤라팍신을 포함하는 비-선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제의 군으로부터 선택된 노르아드레날린 재흡수 억제제,

및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물

의 조합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

$N-[(3,5\text{-디플루오로피리딘-2-일})\text{메틸}]-2-[(3R)\text{-3-메틸}[1,4'\text{-비피페리딘}]-1'\text{-일}]-1,3\text{-티아졸-5-카르복스아미드인}$ 화학식 (I)의 화합물,

및 아토목세틴, 레복세틴 또는 데시프라민인 노르아드레날린 재흡수 억제제,

및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물

의 조합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

$N-[(3,5\text{-디플루오로피리딘-2-일})\text{메틸}]-2-[(3R)\text{-3-메틸}[1,4'\text{-비피페리딘}]-1'\text{-일}]-1,3\text{-티아졸-5-카르복스아미드인}$ 화학식 (I)의 화합물,

및 아토목세틴인 노르아드레날린 재흡수 억제제,

및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물

의 조합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 호흡기 장애, 수면-관련 호흡기 장애, 폐쇄성 수면 무호흡, 중추성 수면 무호흡 및 코골이의 치료 및/또는 예방 방법에 사용하기 위한 조합물.

청구항 9

호흡기 장애, 수면-관련 호흡기 장애, 폐쇄성 수면 무호흡, 중추성 수면 무호흡 및 코골이의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 조합물의 용도.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 조합물을 1종 이상의 불활성, 비독성, 제약상 적합한 부형제와 조합하여 포함하는 의약.

청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 조합물을 무스카린성 수용체 길항제, 5-HT₂ 수용체 길항제, 세로토닌 재흡수 억제제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, 이노제 및 코르티코스테로이드로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 추가의 활성 성분과 조합하여 포함하는 의약.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 호흡기 장애, 수면-관련 호흡기 장애, 폐쇄성 수면 무호흡, 중추성 수면 무호흡 및 코골이의 치료 및/또는 예방을 위한 의약.

청구항 13

유효량의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 적어도 1종의 조합물 또는 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 의약의 투여에 의한 인간 및 동물에서의 호흡기 장애, 수면-관련 호흡기 장애, 폐쇄성 수면 무호흡, 중추성 수면 무호흡 및 코골이의 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 14

제8항에 있어서, 수면-관련 호흡 장애가 폐쇄성 및 중추성 수면 무호흡 및 코골이인 용도.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은 수면-관련 호흡 장애, 바람직하게는 폐쇄성 및 중추성 수면 무호흡 및 코골이의 치료 및/또는 예방을 위한 α 2-아드레날린수용체 하위유형 C (알파-2C) 길항제, 특히 화학식 (I)의 치환된 헤테로시클릭 카르복시아미드, 및 노르에피네프린 (노르아드레날린) 재흡수 억제제의 조합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 폐쇄성 수면 무호흡 (OSA)은 상기도 폐쇄의 반복적 에피소드를 특징으로 하는 수면-관련 호흡기 장애이다. 호흡할 때, 상기도의 개존성은 2개의 반대 힘의 상호작용에 의해 보장된다. 상기도의 근조직의 확장 효과는 내강을 수축시키는 내강내 음압을 상쇄시킨다. 횡경막 및 다른 보조 호흡 근육의 능동 수축은 기도에서 음압을 생성하고, 따라서 호흡을 위한 구동력을 구성한다. 상기도의 안정성은 상기도의 확장 근육의 협응 및 수축 특성에 의해 실질적으로 결정된다.

[0003] OSA에서의 상기도 허탈은 수면 개시 시 여러 상기도 확장 근육의 활성의 감소로 인해 결과적으로 해부학적으로 취약한 기도가 개방을 유지할 수 없어 발생하는 것으로 여겨진다. 그러나, 상기도의 확장 근육 중 가장 중요하고 설하 신경에 의해 신경지배되는 이설근을 포함한 일부 상기도 확장 근육은 호흡 자극에 반응하여 수면 동안 활성을 증가시켜, 잠재적으로 수면 개시 시 이들 변화 중 일부를 상쇄시킬 수 있다. OSA 환자는 무호흡이 없는 간격을 가지며, 여기서 이설근 활성은 빈번한 폐쇄성 무호흡을 갖는 수면 단계에 비해 단지 25-40% 더 높은 것으로 관찰되었다 (Jordan AS, White DP, Lo YL et al., Airway dilator muscle activity and lung volume during stable breathing in obstructive sleep apnea. Sleep 2009, 32(3): 361-8). 노르아드레날린은 설하 운동뉴런 활성의 가장 강력한 신경조절제 중 하나이다 (Horner R.L. Neuromodulation of hypoglossal motoneurons during sleep. Respir Physiol Neurobiol 2008, 164 (1-2): 179-196). 감소된 노르아드레날린성 구동은 설하 운동뉴런 흥분성의 수면-의존성 저하를 유발하여, 감소된 상기도 확장 근육 활성, 특히 감소된 이설근 활성을 유발하는 것으로 생각된다.

[0004] 알파2C 아드레날린수용체는 중추 노르아드레날린성 뉴런으로부터 노르아드레날린의 방출을 조절하고, 이들은 노르아드레날린의 시냅스전 피드백 억제에 관여하는 자가수용체이다 (Hein L. et al., Two functionally distinct alpha2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission Nature 1999, 402(6758):

181-184). 알파2c 아드레날린수용체 길항작용을 통한 설하 신경의 운동뉴런의 활성의 증가는 상기도를 안정화시키고, 이들을 허탈 및 폐쇄로부터 보호할 수 있다. 더욱이, 코골이는 또한 상기도의 안정화 메커니즘을 통해 억제될 수 있다 (Horner R.L. Neuromodulation of hypoglossal motoneurons during sleep. *Respir Physiol Neurobiol* 2008, 164 (1-2): 179-196).

[0005] 단순 코골이의 경우, 상기도 폐쇄는 없다. 상기도가 좁아짐으로써, 흡기 및 호기의 유속이 증가한다. 이는 이완된 근육과 함께, 기류에서 구강 및 인후의 연부 조직의 떨림을 유발한다. 이러한 약간의 진동이 전형적인 코골이 소리를 생성하였다.

[0006] 폐쇄성 코골이 (상기도 저항 증후군, 심한 코골이, 저호흡 증후군)는 수면 동안 상기도의 반복적 부분 폐쇄에 의해 유발된다. 이는 기도 저항성의 증가를 초래하고, 따라서 상당한 흉곽내 압력 변동과 함께 호흡 작업의 증가를 초래한다. 그에 의해, 흡기 동안 흉곽내 음압 발생은 OSA에서 완전한 기도 폐쇄의 결과로서 발생하는 값에 도달할 수 있다. 심장, 순환 및 수면 질에 대한 병리생리학적 효과는 폐쇄성 수면 무호흡증과 동일하다. 발병기전은 OSA에서와 동일할 가능성이 있다. 폐쇄성 코골이는 종종 OSA에 대한 전조를 제공한다 (Hollandt J.H. et al., Upper airway resistance syndrome (UARS)-obstructive snoring. *HNO* 2000, 48(8): 628-634).

[0007] 중추성 수면 무호흡 (CSA)은 뇌 기능 교란 또는 호흡 조절 장애의 결과로서 발생한다. CSA는 수면 동안 호흡 구동의 결여를 특징으로 하며, 이는 환기 불충분 또는 부재 및 기체 교환 손상의 반복적인 기간을 초래한다. CSA의 여러 징후가 존재한다. 이들은 높은 고도-유발 주기성 호흡, 특발성 CSA (ICSA), 마약-유발 중추성 무호흡, 비만 저환기 증후군 (OHS), 및 체인-스토크스 호흡 (CSB)을 포함한다. 다양한 유형의 CSA에 관여하는 정확한 촉진 메커니즘은 상당히 달라질 수 있지만, 수면 동안 불안정한 환기 구동이 주요 기저 특징이다 (Eckert D.J. et al., Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest* 2007, 131(2): 595-607).

[0008] US 2018/0235934 A1은 설하 운동뉴런 흥분성을 촉진하기 위한 작용제를 사용하여 폐쇄성 수면 무호흡과 같은 장애를 치료하는 방법을 기재한다. 설하 운동뉴런 흥분성을 촉진하기 위한 작용제로서 중추 노르아드레날린성 뉴런의 억제제 및/또는 자극제가 기재된다. 일부 실시양태에서, 중추 노르아드레날린성 뉴런의 탈억제제는 알파2-아드레날린수용체 길항제, 예컨대 요힘빈 또는 알파2-아드레날린수용체 하위유형 A (알파-2A) 길항제 또는 알파2-아드레날린수용체 하위유형 C (알파-2C) 길항제이다. 알파2-아드레날린수용체 길항제는 아티파메졸, MK-912, RS-79948, RX 821002, [3H]2-메톡시-이다조잔 및 JP-1302로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0009] 알파2C 아드레날린수용체는 G-단백질 커플링된 수용체의 패밀리에 속한다. 다양한 알파1-아드레날린수용체 이외에, 3종의 상이한 알파2-아드레날린수용체 하위유형 (알파2A, 알파2B 및 알파2C)이 존재한다. 이들은 시냅스로부터 유도되거나 또는 혈액을 통해 내인성 카테콜아민 (에피네프린, 노르에피네프린)에 의한 자극 시 상이한 조직에서의 여러 다양한 생리학적 효과의 매개에 관여한다. 알파2 아드레날린수용체는 주로 심혈관계 및 중추 신경계에서 중요한 생리학적 역할을 한다. 알파2A- 및 알파2C-아드레날린수용체는 중추 신경계에서 노르아드레날린의 시냅스전 피드백 억제에 관여하는 주요 자가수용체이다. 알파2C-아드레날린수용체에서의 노르아드레날린의 효력 및 친화도는 알파2A-아드레날린수용체에 대한 것보다 높다. 알파2C-아드레날린수용체는 노르아드레날린의 낮은 내인성 농도에서 노르아드레날린 방출을 억제하는 반면에, 알파2A-아드레날린수용체는 높은 내인성 노르아드레날린 농도에서 노르아드레날린 방출을 억제한다 (Uys M.M. et al. Therapeutic Potential of Selectively Targeting the α 2C-Adrenoceptor in Cognition, Depression, and Schizophrenia - New Developments and Future Perspective. *Frontiers in Psychiatry* 2017, Aug 14;8:144. doi: 10.3389/fpsy.2017.00144. eCollection 2017).

[0010] 내인성 노르아드레날린 수준을 증가시키는 추가의 메커니즘은 노르에피네프린 수송체 (NET)의 억제를 통한 것이다. 노르에피네프린 수송체는 노르아드레날린성 뉴런의 형질 막에 위치하며, 여기서 시냅스 방출된 노르에피네프린 (NE)의 흡수를 조절한다. NET 단백질에 의한 NE의 재흡수는 시냅스에서 NE의 생물학적 효과가 종결되는 주요 메커니즘이다. 노르에피네프린 재흡수 억제제는 NE의 시냅스 이용가능성을 증가시킨다 (Zhou J Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. *Drugs Future* 2004 Dec;29(12):1235-1244).

[0011] 노르아드레날린 재흡수 억제제는 우울증 및 주의력-결핍/과잉행동 장애의 치료를 위한 작용제로서 문헌에 기재되어 있다 (Kent J.M. SNRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000 Mar 11;355(9207):911-8, Kratochvil C.J. et al., Atomoxetine: a selective noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2003 Jul;4(7):1165-74).

[0012] WO 2018/200775 및 WO 2019/152475에는 노르에피네프린 재흡수 억제제 (NRI) 및 무스카린성 수용체 길항제의 투여를 포함하는, 대상체가 비-완전 의식 상태에 있는 동안 인두 기도 근육 허탈과 연관된 상태, 예를 들어 수면 무호흡 및 코골이의 치료를 위한 조성물이 기재되어 있다.

[0013] $\alpha 2$ -아드레날린수용체 하위유형 C (알파-2C) 길항제로서의 아릴 피페라진, 뿐만 아니라 그의 제조 및 의약으로서의 그의 용도는 WO 03/082866 A1로부터 공지되어 있으며, 여기서 화합물은 장애, 예컨대 스트레스에 의해 파생된 장애, 파킨슨병, 우울증, 조현병, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 외상후 스트레스 장애, 강박 장애, 투렛 증후군, 안검연축 또는 다른 초점성 이상긴장증, 정신병을 동반한 측두엽 간질, 약물-유발 정신병, 헌팅톤병, 성호르몬 수준의 변동으로 인한 장애, 공황 장애, 알츠하이머병 또는 경도 인지 장애의 치료에 유용한 것으로 개시되어 있다. 수면-관련 호흡 장애, 바람직하게는 폐쇄성 및 중추성 수면 무호흡 및 코골이의 치료에서의 이들 화합물의 용도에 대해서는 개시되어 있지 않다.

[0014] WO 2021089683은 아드레날린수용체 ADRA2C의 억제제로서 치환된 헤테로시클릭 카르복사미드, 및 질환의 치료 및/또는 예방, 특히 수면-유발 호흡 곤란, 예컨대 중추성 및 폐쇄성 수면 무호흡, 코골이를 비롯한 호흡 곤란의 치료 및/또는 예방을 위한 그의 용도를 기재하고 있다.

[0015] OSA를 갖는 환자에 대한 현재의 황금 표준 관리는 연속식 기도 양압 (CPAP)이다. 기류 터빈 펌프 스피린트에 의해 생성되는 기류 양압은 상기도를 개방하여 인두 허탈의 모든 잠재적인 원인을 역전시키고, 그에 의해 저호흡, 무호흡 및 수면 단편화를 방지한다. 불행하게도, OSA를 갖는 전체 환자 중 최대 50%는 장기간 동안 CPAP를 허용하지 않는다 (M. Kohler, D. Smith, V. Tippet et al., Thorax 2010 65(9):829-32: Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure). 따라서, 수면-관련 호흡 장애, 예컨대 폐쇄성 수면 무호흡의 치료 및/또는 예방을 위한 효과적인 치료제를 발견할 필요가 여전히 존재한다. 따라서, 본 발명의 목적은 수면-관련 호흡 장애, 예를 들어 폐쇄성 수면 무호흡, 중추성 수면 무호흡 및 코골이의 치료 및/또는 예방을 위한 효과적인 치료제를 제공하는 것이다.

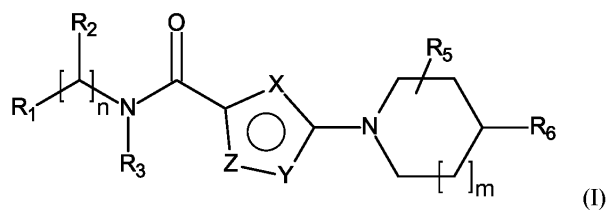
발명의 내용

[0016] 놀랍게도, 본 발명에 이르러 $\alpha 2$ -아드레날린수용체 하위유형 C (알파-2C) 길항제와 노르아드레날린 재흡수 억제제의 조합물이 상승작용적 효능으로 상기도 허탈성을 억제하고, 따라서 수면-관련 호흡 장애, 바람직하게는 폐쇄성 및 중추성 수면 무호흡 및 코골이의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 의약의 제조에 적합하다는 것이 밝혀졌다. $\alpha 2$ -아드레날린수용체 하위유형 C (알파-2C) 길항제와 노르아드레날린 재흡수 억제제의 조합물의 상승작용은 각각의 치료의 보다 낮은 용량을 가능하게 하는 것으로 밝혀졌다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 본 발명은 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0018] 하기 화학식 (I)의 화합물



[0019]

[0020] (여기서

[0021] X는 S, N 또는 O를 나타내고;

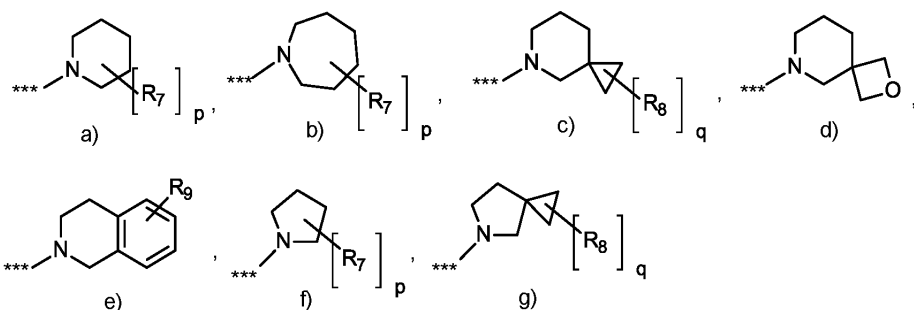
[0022] Y는 N, S 또는 O를 나타내고,

[0023] 여기서, X가 S를 나타내는 경우, Y는 N을 나타내고;

[0024] 여기서, X가 O를 나타내는 경우, Y는 N을 나타내고;

[0025] Z는 CR₄, O 또는 NR₄를 나타내고,

- [0026] 여기서, X가 N을 나타내고, Y가 N을 나타내는 경우, Z는 O를 나타내고;
- [0027] 여기서, X가 S를 나타내는 경우, Z는 CR₄ 또는 NR₄를 나타내고,
- [0028] R₁은 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 페닐을 나타내고,
- [0029] 여기서 5- 내지 6-원 헤테로아릴은 (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시, 할로겐의 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고;
- [0030] 여기서 (C₁-C₄)-알킬은 할로겐에 의해 최대 삼치환될 수 있고,
- [0031] 여기서 (C₁-C₄)-알콕시는 할로겐에 의해 최대 삼치환될 수 있고,
- [0032] 여기서 페닐은 (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₅)-시클로알킬, (C₁-C₄)-알콕시, 시아노, 히드록시, 할로겐의 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고;
- [0033] 여기서 (C₁-C₄)-알킬은 할로겐에 의해 최대 삼치환될 수 있고,
- [0034] R₂는 수소, (C₁-C₄)-알킬을 나타내고;
- [0035] 여기서 (C₁-C₄)-알킬은 할로겐에 의해 최대 삼치환될 수 있거나,
- [0036] 또는
- [0037] R₂는 그가 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 (C₃-C₄)-시클로알킬 고리를 형성하고,
- [0038] R₃은 수소, (C₁-C₄)-알킬을 나타내고,
- [0039] 여기서 (C₁-C₄)-알킬은 할로겐에 의해 최대 삼치환될 수 있고,
- [0040] CR₄에서 R₄는 수소, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₄)-시클로알킬, 페닐, 할로겐을 나타내고;
- [0041] 여기서 (C₁-C₄)-알킬은 할로겐에 의해 최대 삼치환될 수 있고, 페닐은 할로겐에 의해 치환될 수 있고,
- [0042] NR₄에서 R₄는 수소, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₄)-시클로알킬, 페닐을 나타내고;
- [0043] 여기서 (C₁-C₄)-알킬은 할로겐에 의해 최대 삼치환될 수 있고, 페닐은 할로겐에 의해 치환될 수 있고,
- [0044] R₅는 수소, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시, 할로겐을 나타내고,
- [0045] R₆은 화학식 a), b), c), d), e), f) 또는 g)의 기를 나타내고,



- [0046]
- [0047] 여기서 ***는 인접한 피페리딘 고리에 대한 부착을 표시하고,
- [0048] 여기서 R₇은 수소, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₄)-시클로알킬, (C₁-C₄)-알콕시, (C₃-C₄)-시클로알콕시, 페닐을 나타내고,
- [0049] 여기서 (C₁-C₄)-알킬은 (C₃-C₄)-시클로알킬, (C₁-C₄)-알콕시, (C₃-C₄)-시클로알콕시에 의해 치환되고 할로겐에 의해 최대 삼치환될 수 있고,

- [0050] 여기서 (C₁-C₄)-알콕시는 (C₃-C₄)-시클로알킬에 의해 치환되고 할로겐에 의해 최대 삼치환될 수 있고,
- [0051] 여기서 (C₃-C₄)-시클로알킬은 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있고, 할로겐에 의해 최대 이치환될 수 있고,
- [0052] 여기서 (C₁-C₄)-알콕시는 (C₃-C₄)-시클로알킬에 의해 치환되고 할로겐에 의해 최대 삼치환될 수 있고,
- [0053] 여기서 (C₃-C₄)-시클로알킬은 할로겐에 의해 일치환 또는 이치환될 수 있고,
- [0054] 여기서 (C₃-C₄)-시클로알콕시는 할로겐에 의해 최대 이치환될 수 있고,
- [0055] 여기서 R₈은 수소 또는 플루오린을 나타내고,
- [0056] 여기서 R₉는 수소, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시, 할로겐을 나타내고;
- [0057] 여기서 (C₁-C₄)-알킬은 (C₁-C₄)-알콕시에 의해 치환될 수 있고,
- [0058] n은 0 또는 1을 나타내고,
- [0059] m은 0, 1 또는 2를 나타내고,
- [0060] p는 0, 1 또는 2를 나타내고,
- [0061] q는 0, 1 또는 2를 나타냄),
- [0062] 및
- [0063] 노르아드레날린 재흡수 억제제,
- [0064] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.
- [0065] 본 발명의 화합물은 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물, 화학식 (I)에 의해 포괄되며 하기 언급된 화학식의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물, 및 화학식 (I)에 의해 포괄되며 하기 언급된 화합물이 이미 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 아닌 경우에 화학식 (I)에 의해 포괄되며 작업 실시예로서 하기 언급된 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.
- [0066] 본 발명의 화합물은 마찬가지로 화학식 (I)의 화합물의 N-옥시드 및 S-옥시드, 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.
- [0067] 본 발명의 문맥에서 바람직한 염은 본 발명에 따른 화합물의 생리학상 허용되는 염이다. 또한, 그 자체로는 제약 용도에 적합하지 않지만, 예를 들어 본 발명의 화합물의 단리, 정제 또는 저장에 사용될 수 있는 염이 포괄된다.
- [0068] 본 발명의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 설페이트 또는 고리 내에 충분히 염기성인 질소 원자를 보유하는 본 발명의 화합물의 산 부가염, 예컨대 무기 산, 또는 "미네랄 산", 예컨대 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 황산, 술팜산, 이황산, 인산 또는 질산, 또는 유기 산, 예컨대 예를 들어 포름산, 아세트산, 아세트아세트산, 피루브산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 부티르산, 헥산산, 헵탄산, 운데칸산, 라우르산, 벤조산, 살리실산, 2-(4-히드록시벤조일)벤조산, 캄포르산, 신남산, 시클로펜탄프로피온산, 디글루콘산, 3-히드록시-2-나프토산, 니코틴산, 파모산, 펙틴산, 3-페닐프로피온산, 피발산, 2-히드록시에탄술포산, 이타콘산, 트리플루오로메탄술포산, 도데실황산, 에탄술포산, 벤젠술포산, 파라-톨루엔술포산, 메탄술포산, 2-나프탈렌술포산, 나프탈렌디술포산, 캄포르술포산, 시트르산, 타르타르산, 스테아르산, 락트산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말산, 아디프산, 알긴산, 말레산, 푸마르산, D-글루콘산, 만델산, 아스코르브산, 글루코헵탄산, 글리세로인산, 아스파르트산, 술폰살리실산 또는 티오시안산과의 산 부가염일 수 있다.
- [0069] 추가로, 본 발명의 충분히 산성인 화합물의 또 다른 적합한 제약상 허용되는 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘, 마그네슘 또는 스트론튬 염, 또는 알루미늄 또는 아연 염, 또는 암모니아로부터 또는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 유기 1급, 2급 또는 3급 아민, 예컨대 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 에틸디이소프로필아민, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디시

클로헥실아민, 디메틸아미노에탄올, 디에틸아미노에탄올, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 프로카인, 디벤질아민, N-메틸모르폴린, 아르기닌, 리신, 1,2-에틸렌디아민, N-메틸피페리딘, N-메틸글루카민, N,N-디메틸글루카민, N-에틸글루카민, 1,6-헥산디아민, 글루코사민, 사르코신, 세리놀, 2-아미노-1,3-프로판디올, 3-아미노-1,2-프로판디올, 4-아미노-1,2,3-부탄트리올로부터 유래된 암모늄 염, 또는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 4급 암모늄 이온, 예컨대 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 테트라(n-프로필)암모늄, 테트라(n-부틸)암모늄, N-벤질-N,N,N-트리메틸암모늄, 콜린 또는 벤즈알코늄과의 염이다.

[0070] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 추가로, 청구된 화합물의 산 부가염이 다수의 공지된 방법 중 임의의 것을 통해 화합물을 적절한 무기 또는 유기 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있음을 알 것이다. 대안적으로, 본 발명의 산성 화합물의 알칼리 금속 염 및 알칼리 토금속 염은 다양한 공지된 방법을 통해 본 발명의 화합물을 적절한 염기와 반응시킴으로써 제조된다.

[0071] 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 염을 단일 염으로서, 또는 임의의 비의 상기 염의 임의의 혼합물로서 포함한다.

[0072] 본문에서, 특히 실험 섹션에서, 본 발명의 중간체 및 실시예의 합성을 위해, 화합물이 상응하는 염기 또는 산과의 염 형태로서 언급되는 경우, 각각의 제조 및/또는 정제 방법에 의해 수득된 바와 같은 상기 염 형태의 정확한 화학량론적 조성은 대부분의 경우에 미지이다. 달리 명시되지 않는 한, 염과 관련된 화학 명칭 또는 구조식에 대한 접미어, 예컨대 "히드로클로라이드", "트리플루오로아세테이트", "나트륨 염", 또는 "x HCl", "x CF₃COOH", "x Na⁺"는, 예를 들어 염 형태를 의미하며, 이러한 염의 화학량론은 명시되지 않는다. 이는 합성 중 중간체 또는 실시예 화합물 또는 그의 염이 기재된 제조 및/또는 정제 방법에 의해 용매화물, 예를 들어 수화물로서 수득된 경우에 유사하게 적용된다.

[0073] 본 발명의 문맥에서 용매화물은 용매 분자와의 배위에 의해 고체 또는 액체 상태로 복합체를 형성하는 본 발명에 따른 화합물의 형태로서 기재된다. 수화물은 물과 배위가 이루어진 특정 형태의 용매화물이다. 본 발명의 문맥에서 바람직한 용매화물은 수화물이다.

[0074] 본 발명의 화합물은 그의 구조에 따라 상이한 입체이성질체 형태로, 즉 배위 이성질체의 형태로, 또는 다르게는, 적절한 경우, 형태 이성질체 (회전장애이성질체의 경우의 것들을 포함한 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체)로서 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명은 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그의 각각의 혼합물을 포괄한다. 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 이러한 혼합물로부터 공지된 방식으로 입체이성질체적으로 균질한 구성성분을 분리하는 것이 가능하다. 이러한 목적을 위해 크로마토그래피 방법, 특히 비키랄 또는 키랄 분리 상에서의 HPLC 크로마토그래피를 사용하는 것이 바람직하다. 중간체 또는 최종 생성물로서의 카르복실산의 경우, 분리는 대안적으로 또한 키랄 아민 염기를 사용하여 부분입체이성질체 염을 통해 가능하다.

[0075] 본 발명의 문맥에서, 용어 "거울상이성질체적으로 순수한"은 키랄 중심의 절대 배위와 관련하여 해당 화합물이 95% 초과, 바람직하게는 98% 초과, 거울상이성질체 과잉물로 존재하는 효과인 것으로 이해된다. 거울상이성질체 과잉률, ee는 여기서 하기 식을 사용하여 키랄 상 상의 HPLC 분석 크로마토그램을 평가함으로써 계산된다:

$$ee = \frac{|\text{거울상이성질체 1 (면적 백분율)} - \text{거울상이성질체 2 (면적 백분율)}|}{\text{거울상이성질체 1 (면적 백분율)} + \text{거울상이성질체 2 (면적 백분율)}} \times 100\%$$

[0077] 본 발명의 화합물이 호변이성질체 형태로 발생할 수 있는 경우, 본 발명은 모든 호변이성질체 형태를 포괄한다.

[0078] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 모든 적합한 동위원소 변형체를 포괄한다. 본 발명에 따른 화합물의 동위원소 변형체는 본 발명에 따른 화합물 내의 적어도 1개의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 통상적으로 또는 우세하게 발생하는 원자 질량과는 상이한 원자 질량을 갖는 또 다른 원자로 교환된 화합물 ("비천연 분획")을 의미하는 것으로 이해된다. 표현 "비천연 분획"은 그의 천연 빈도보다 높은 이러한 동위원소의 분획을 의미하는 것으로 이해된다. 이와 관련하여 사용되는 동위원소의 천연 빈도는 문헌 ["Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998]에서 찾아볼 수 있다. 본 발명에 따른 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘의 동위원소, 예컨대 ²H (중수소), ³H (삼중수소), ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I 및 ¹³¹I이다. 본 발명에 따른 화합물의 특정한 동위원소 변형체, 특히 1개 이상의 방사성 동위원소가 혼입된 것들은, 예를 들어 작용 메커니즘 또는 체내 활성 성분 분포의 검사에 유익할 수 있고; 비교

적 용이한 제조가능성 및 검출감도로 인해, 특히 ^3H 또는 ^{14}C 동위원소로 표지된 화합물이 이러한 목적에 적합하다. 또한, 동위원소, 예를 들어 중수소의 혼입은 화합물의 보다 큰 대사 안정성의 결과로서 특정한 치료 이익, 예를 들어 체내 반감기의 연장 또는 요구되는 활성 용량의 감소로 이어질 수 있고; 따라서 본 발명의 화합물의 이러한 변형은 가능하게는 또한 본 발명의 바람직한 실시양태를 구성할 수 있다. 본원에 명시된 장애의 치료 및/또는 예방과 관련하여, 화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체(들)는 바람직하게는 중수소를 함유한다 ("화학식 (I)의 중수소-함유 화합물"). 1종 이상의 방사성 동위원소, 예컨대 ^3H 또는 ^{14}C 가 혼입된 화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체는, 예를 들어 의약 및/또는 기질 조직 분포 연구에서 유익하다. 그의 용이한 혼입가능성 및 검출감도로 인해, 이들 동위원소가 특히 바람직하다. 양전자-방출 동위원소, 예컨대 ^{18}F 또는 ^{11}C 를 화학식 (I)의 화합물에 혼입시키는 것이 가능하다. 화학식 (I)의 화합물의 이들 동위원소 변형체는 생체내 영상화 용도에 사용하기에 적합하다. 화학식 (I)의 중수소-함유 및 ^{13}C -함유 화합물은 질량 분광측정법 분석에서 전임상 또는 임상 연구의 범주 내에서 사용될 수 있다 (H. J. Leis et al., Curr. Org. Chem., 1998, 2, 131). 본 발명의 화합물의 동위원소 변형체는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적으로 사용되는 방법에 의해, 예를 들어 하기 추가로 기재된 방법 및 작업 실시예에 기재된 절차에 의해, 각각의 시약 및/또는 출발 화합물의 상응하는 동위원소 변형을 사용함으로써 제조될 수 있다.

[0079]

화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체는 일반적으로 본원에 기재된 반응식 및/또는 실시예에 기재된 바와 같은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해, 시약을 시약의 동위원소 변형체, 바람직하게는 중수소-함유 시약으로 대체함으로써 제조될 수 있다. 목적하는 중수소화 부위에 따라, 일부 경우에 D_2O 로부터의 중수소를 화합물 내로 또는 이러한 화합물의 합성에 사용될 수 있는 시약 내로 직접 혼입시키는 것이 가능하다 (Esaki et al., Tetrahedron, 2006, 62, 10954; Esaki et al., Chem. Eur. J., 2007, 13, 4052). 광화학적 중수소화 및 삼중중수소화 방법이 또한 기재되어 있다 (Y. Y. Loh et al., Science 10.1126/science.aap9674 (2017)). 분자 내로의 중수소의 혼입을 위한 또 다른 유용한 시약은 중수소 기체이다. 중수소의 혼입을 위한 신속한 경로는 올레핀계 결합 (H. J. Leis et al., Curr. Org. Chem., 1998, 2, 131; J. R. Morandi et al., J. Org. Chem., 1969, 34 (6), 1889) 및 아세틸렌계 결합 (N. H. Khan, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74 (12), 3018; S. Chandrasekhar et al., Tetrahedron, 2011, 52, 3865)의 촉매 중수소화이다. 관능기를 함유하는 탄화수소에서 수소를 중수소로 직접 교환하기 위해, 중수소 기체의 존재 하에 금속 촉매 (즉, Pd, Pt 및 Rh)를 사용하는 것이 또한 가능하다 (J. G. Atkinson et al., 미국 특허 3966781). 다양한 중수소화 시약 및 합성 유닛은, 예를 들어 캐나다 퀘벡 소재의 C/D/N 이소토프스(C/D/N Isotopes); 미국 매사추세츠주 앤도버 소재의 캠브리지 이소토프 래보러토리즈 인크.(Cambridge Isotope Laboratories Inc.); 및 미국 뉴저지주 프린스턴 소재의 콤비포스 카탈리스트즈, 인크.(CombiPhos Catalysts, Inc.)와 같은 회사로부터 상업적으로 입수가능하다. 중수소-수소 교환에 대한 선행 기술에 관한 추가의 정보는, 예를 들어 문헌 [Hanzlik et al., J. Org. Chem., 1990, 55, 3992-3997; R. P. Hanzlik et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1989, 160, 844; P. J. Reider et al., J. Org. Chem., 1987, 52, 3326-3334; M. Jarman et al., Carcinogenesis, 1993, 16(4), 683-688; J. Atzrodt et al., Angew. Chem., Int. Ed. 2007, 46, 7744; K. Matoishi et al., 2000, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1519-1520; K. Kassahun et al., WO 2012/112363]에서 찾아볼 수 있다.

[0080]

용어 "화학식 (I)의 중수소-함유 화합물"은 1개 이상의 수소 원자가 1개 이상의 중수소 원자에 의해 대체되고 화학식 (I)의 화합물 내 모든 중수소화 위치에서의 중수소의 빈도가 중수소의 천연 빈도 (약 0.015%)보다 더 높은 화학식 (I)의 화합물로서 정의된다. 보다 특히, 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물에서, 화학식 (I)의 화합물의 모든 중수소화 위치에서의 중수소의 빈도는 이 위치 또는 이들 위치에서 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% 또는 80% 초과, 바람직하게는 90%, 95%, 96% 또는 97% 초과, 보다 추가로 바람직하게는 98% 또는 99% 초과이다. 모든 중수소화 위치에서의 중수소의 빈도는 다른 중수소화 위치에서의 중수소의 빈도와 독립적이라는 것이 명백할 것이다.

[0081]

화학식 (I)의 화합물 내로의 1개 이상의 중수소 원자의 선택적 혼입은 분자의 물리화학적 특성 (예를 들어, 산도 [A. Streitwieser et al., J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 2759; C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], 염기도 [C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 15008; C. L. Perrin in Advances in Physical Organic Chemistry, 44, 144; C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], 친지성 [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) 및/또는 대사 프로파일을 변경시키고, 대사물에 대한 모 화합물의 비 또는 형성된 대사물의 양의 변화를 유발할 수 있다. 이러한 변화는 특정한 치료 이익을 유도할 수 있고, 따라서 특정한 상황 하에 바람직할 수 있다. 대사물의 비가 변화되는, 감소된 대사율

및 대사 스위칭률이 보고되었다 (D. J. Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., 1999, 77, 79; A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). 모 화합물 및 대사물에 대한 노출에서의 이들 변화는 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물의 약역학, 내약성 및 효능과 관련하여 중요한 결과를 가질 수 있다. 일부 경우에 중수소 치환은 바람직하지 않거나 독성인 대사물의 형성을 감소시키거나 제거하고, 목적하는 대사물의 형성을 증진시킨다 (예를 들어, 네비라핀: 문헌 [A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Uetrecht et al., Chemical Research in Toxicology, 2008, 21, 9, 1862]; 에파비렌즈: 문헌 [A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102]). 다른 경우에 중수소화의 주요 효과는 전신 클리어런스를 감소시키는 것이다. 그 결과, 화합물의 생물학적 반감기가 증가된다. 잠재적 임상 이익은 감소된 피크 수준 및 증가된 최저 수준으로 유사한 전신 노출을 유지하는 능력을 포함할 것이다. 이는 특정한 화합물의 약동학적/약역학적 관계에 따라 보다 낮은 부작용 및 증진된 효능을 유발할 수 있다. 인디플론 (A. J. Morales et al., Abstract 285, The 15th North American Meeting of the International Society of Xenobiotics, San Diego, CA, October 12-16, 2008), ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208), 및 오다나카팁 (K. Kassahun et al., WO2012/112363)은 이러한 중수소 효과에 대한 예이다. 감소된 대사율이 전신 클리어런스를 변화시키지 않으면서 약물의 노출을 증가시키는 또 다른 사례가 보고되었다 (예를 들어, 로페록시브: 문헌 [F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. Drug. Res., 2006, 56, 295]; 텔라프레비르: 문헌 [F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993]). 이러한 효과를 나타내는 중수소화 약물은 감소된 투여 요건 (예를 들어, 목적하는 효과를 달성하기 위한 보다 낮은 횟수의 투여 또는 보다 낮은 투여량)을 가질 수 있고/거나 보다 낮은 대사물 로드를 생성할 수 있다.

- [0082] 화학식 (I)의 화합물은 대사에 대한 다수의 잠재적 공격 부위를 가질 수 있다. 물리화학적 특성 및 대사 프로파일에 대한 상기 기재된 효과를 최적화하기 위해, 1개 이상의 중수소-수소 교환(들)의 특정 패턴을 갖는 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물이 선택될 수 있다. 특히, 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물(들)의 중수소 원자(들)는 탄소 원자에 부착되고/거나, 대사 효소, 예컨대 예를 들어 시토크롬 P₄₅₀에 대한 공격 부위인 화학식 (I)의 화합물의 위치에 위치한다.
- [0083] 본 발명은 추가적으로 또한 본 발명의 화합물의 전구약물을 포괄한다. 용어 "전구약물"은 본원에서 그 자체가 생물학적으로 활성 또는 불활성일 수 있지만, 체내에 존재하는 동안, 예를 들어 대사 또는 가수분해 경로에 의해 본 발명의 화합물로 전환되는 화합물을 지칭한다.
- [0084] 본 발명의 문맥에서, 달리 명시되지 않는 한, 치환기는 하기와 같이 정의된다:
- [0085] 본 발명의 문맥에서 알킬은 명시된 특정한 수의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬 라디칼이다. 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 1-메틸프로필, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 1-에틸프로필, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, n-헥실, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 3,3-디메틸부틸, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 1,4-디메틸펜틸, 4,4-디메틸펜틸 및 1,4,4-트리메틸펜틸을 포함한다.
- [0086] 본 발명의 문맥에서 알콕시는 명시된 특정한 수의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알콕시 라디칼이다. 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 1-메틸프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시 및 tert-부톡시를 포함한다.
- [0087] 본 발명의 문맥에서 시클로알콕시는 명시된 특정한 수의 탄소 원자를 갖는 시클릭 알콕시 라디칼이다. 예는 시클로프로폭시 또는 시클로부톡시를 포함한다.
- [0088] 본 발명의 문맥에서 시클로알킬 또는 카르보사이클은 총 3 내지 8개의 고리 원자를 갖는 모노-, 폴리- 또는 스피로시클릭, 바람직하게는 모노- 또는 비시클릭, 포화 카르보사이클이다. 모노시클릭 포화 카르보사이클은 동의어로 시클로알킬로 지칭된다. 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵타디에닐, 스피로[2.3]헥실, 스피로[2.4]헵틸, 스피로[2.5]옥틸, 비시클로[1.1.1]펜틸, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[4.1.0]헵틸, 비시클로[2.2.2]옥틸, 트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데실을 포함한다. 3 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 시클로알킬이 바람직하다. 예는 시클로프로필, 시클로부틸 또는 시클로펜틸을 포함한다.
- [0089] 본 발명의 문맥에서 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 총 5 또는 6개의 고리 원자를 갖고, 시리즈 N, O 및/또는 S로부터의 3개 이하의 동일하거나 상이한 고리 헤테로원자를 함유하고, 고리 탄소 원자를 통해 또는 임의로 고리 질소 원자를 통해 부착된 모노시클릭 방향족 헤테로사이클 (헤테로방향족)이다. 예는 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴,

티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐 또는 피라지닐을 포함한다.

- [0090] 일반적으로, 및 달리 언급되지 않는 한, 헤테로아릴 기는 분자의 나머지에 대한 부착 지점과 관련하여 모든 가능한 이성질체 형태, 예를 들어 호변이성질체 및 위치 이성질체를 포함한다. 따라서, 용어 피리딜은 비제한적 예로서 2-피리딜, 3-피리딜 및 4-피리딜을 포함하거나, 또는 용어 티에닐은 2-티에닐 및 3-티에닐을 포함한다.
- [0091] 본 발명의 문맥에서 할로젠은 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘을 포함한다. 염소 또는 플루오린이 바람직하다.
- [0092] 본 발명의 화합물에서 라디칼이 치환되는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 라디칼은 일치환 또는 다치환될 수 있다. 본 발명의 문맥에서, 1회 초과로 발생하는 모든 라디칼은 서로 독립적으로 정의된다. 본 발명의 화합물에서 라디칼이 치환되는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 라디칼은 일치환 또는 다치환될 수 있다. 1개의 치환기 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환기에 의한 치환이 바람직하다.
- [0093] 본 발명의 문맥에서, 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 질환, 상태, 장애, 손상 또는 건강 문제, 또는 이러한 상태 및/또는 이러한 상태의 증상의 발생, 경과 또는 진행의 억제, 지연, 확인, 완화, 약화, 제한, 감소, 저해, 퇴치 또는 치유를 포함한다. 용어 "요법"은 본원에서 용어 "치료"와 동의어인 것으로 이해된다.
- [0094] 용어 "방지", "예방" 및 "배제"는 본 발명의 문맥에서 동의어로 사용되고, 질환, 상태, 장애, 손상 또는 건강 문제에 걸리거나, 이를 경험하거나, 이를 앓거나 또는 이를 가질 위험, 또는 이러한 상태 및/또는 이러한 상태의 증상의 발생 또는 진행의 위험의 회피 또는 감소를 지칭한다.
- [0095] 질환, 상태, 장애, 손상 또는 건강 문제의 치료 또는 예방은 부분적이거나 완전할 수 있다.
- [0096] 본 발명의 추가 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:
- [0097] 화학식 (I)의 화합물
- [0098] (여기서
- [0099] X는 S 또는 N을 나타내고;
- [0100] Y는 N, S 또는 O를 나타내고,
- [0101] 여기서, X가 S를 나타내는 경우, Y는 N을 나타내고;
- [0102] Z는 CR₄, N 또는 O를 나타내고,
- [0103] 여기서, X가 N을 나타내고, Y가 N을 나타내는 경우, Z는 O를 나타내고;
- [0104] 여기서, X가 S를 나타내는 경우, Z는 N 또는 CR₄를 나타내고,
- [0105] R₁은 피리디닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 페닐을 나타내고,
- [0106] 여기서 피리디닐은 (C₁-C₂)-알킬, 플루오린, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시의 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,
- [0107] 여기서 피라졸릴은 (C₁-C₂)-알킬, 플루오린, 염소, 트리플루오로메틸의 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,
- [0108] 여기서 티아졸릴은 플루오린, 염소의 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,
- [0109] 여기서 티에닐은 플루오린, 염소의 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,
- [0110] 여기서 페닐은 (C₁-C₂)-알킬, (C₃-C₄)-시클로알킬, 메톡시, 시아노, 히드록시, 플루오린, 염소, 트리플루오로메틸의 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고;
- [0111] R₂는 수소, (C₁-C₂)-알킬을 나타내거나,
- [0112] 또는

[0113] R_2 는 그가 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필 고리를 형성하고,

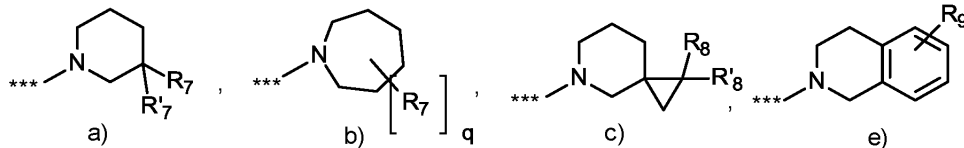
[0114] R_3 은 수소, (C_1-C_2) -알킬을 나타내고;

[0115] R_4 는 수소, (C_1-C_2) -알킬, (C_3-C_4) -시클로알킬, 트리플루오로메틸, 브로민, 염소, 페닐을 나타내고;

[0116] 여기서 페닐은 할로겐에 의해 치환될 수 있고,

[0117] R_5 는 수소, (C_1-C_2) -알킬, 메톡시, 플루오린을 나타내고;

[0118] R_6 은 화학식 a), b), c) 또는 e)의 기를 나타내고,



[0119] 여기서 ***는 인접한 피페리딘 고리에 대한 부착을 표시하고,
[0120]

[0121] 여기서 R_7 또는 R'_7 은 서로 독립적으로 수소, (C_1-C_4) -알킬, (C_3-C_4) -시클로알킬, (C_1-C_2) -알콕시, (C_3-C_4) -시클로알콕시, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 페닐을 나타내고,

[0122] 여기서 (C_1-C_4) -알킬은 메톡시, n-부톡시, 시클로프로필, 시클로부톡시에 의해 치환될 수 있고, 플루오린에 의해 최대 이치환될 수 있고,

[0123] 여기서 메톡시는 시클로프로필, 시클로부틸, 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있고,

[0124] 여기서 시클로프로필은 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있고,

[0125] 여기서 시클로부틸은 플루오린에 의해 최대 이치환될 수 있고,

[0126] 여기서 n-부톡시는 플루오린에 의해 최대 이치환될 수 있고,

[0127] 여기서 (C_1-C_2) -알콕시는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로부톡시, 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있고,

[0128] 여기서 시클로프로필 및 시클로부틸은 플루오린에 의해 최대 이치환될 수 있고,

[0129] 여기서 (C_3-C_4) -시클로알콕시는 플루오린에 의해 최대 이치환될 수 있고,

[0130] 여기서 R_8 또는 R'_8 은 서로 독립적으로 수소 또는 플루오린을 나타내고,

[0131] 여기서 R_9 는 수소, (C_1-C_4) -알킬, (C_1-C_2) -알콕시, 메톡시에틸, 플루오린, 염소를 나타내고;

[0132] n은 0 또는 1을 나타내고,

[0133] m은 1 또는 2를 나타냄),

[0134] q는 0 또는 2를 나타냄),

[0135] 및

[0136] 아토목세틴, 4-히드록시아토목세틴, CP-39,332, 달레달린, 에디복세틴, 에스레복세틴, 로르탈라민, 니속세틴, 레복세틴, 탈로프람, 탈수프람, 탄다민, 아메달린 및 빌록스를 포함하는 노르에피네프린 선택적 재흡수 억제제의 군으로부터 선택된 노르아드레날린 재흡수 억제제

[0137] 또는

[0138] 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 데스벤라팍신, 텍스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 둘록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신, 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 프로트립틸린, 라다팍신, 타펜타돌, 테닐록사진, 및 벤라팍신을 포함하는 비-선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제의 군으로부터 선택된 노르아드레날린 재흡수 억제제,

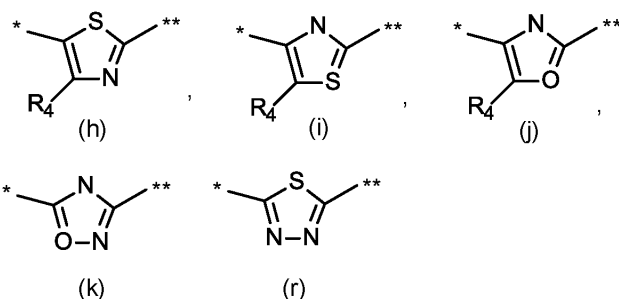
[0139] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0140] 본 발명의 추가 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0141] 화학식 (I)의 화합물

[0142] (여기서

[0143] X, Y 및 Z는 방향족 5-원 고리가 구조 화학식 h), i), j), k) 또는 r)을 갖도록 선택되고,



[0144]

[0145] 여기서 *는 카르보닐 기에 대한 부착을 표시하고, **는 인접한 피페리딘 고리의 질소 원자에 대한 부착을 표시하고,

[0146] R₁은 피리디닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 페닐을 나타내고,

[0147] 여기서 피리디닐은 (C₁-C₂)-알킬, 플루오린, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시의 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0148] 여기서 피라졸릴은 (C₁-C₂)-알킬, 플루오린, 염소, 트리플루오로메틸의 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0149] 여기서 티아졸릴은 염소에 의해 치환될 수 있고,

[0150] 여기서 티에닐은 플루오린에 의해 치환될 수 있고,

[0151] 여기서 페닐은 (C₁-C₂)-알킬, (C₃-C₄)-시클로알킬, 메톡시, 시아노, 히드록시, 플루오린, 염소, 트리플루오로메틸의 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고;

[0152] R₂는 수소, 메틸을 나타내거나,

[0153] 또는

[0154] R₂는 그가 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필 고리를 형성하고,

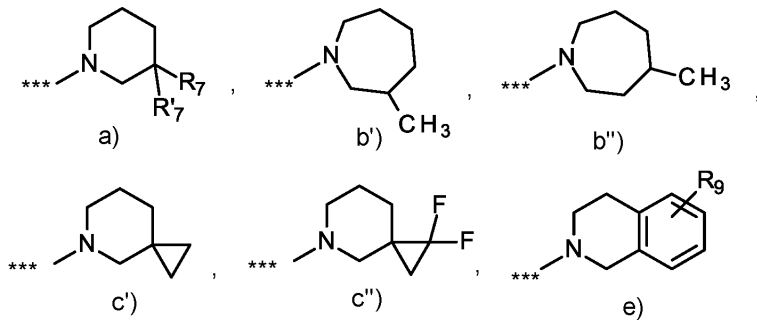
[0155] R₃은 수소, (C₁-C₂)-알킬을 나타내고;

[0156] R₄는 수소, 메틸, 에틸, 시클로프로필, 트리플루오로메틸, 브로민, 염소, 페닐을 나타내고;

[0157] 여기서 페닐은 염소에 의해 치환될 수 있고,

[0158] R₅는 수소, 플루오린을 나타내고;

[0159] R_6 은 화학식 a), b'), b''), c'), c'') 또는 e)의 기를 나타내고,



[0160]

[0161] 여기서 ***는 인접한 피페리딘 고리에 대한 부착을 표시하고,

[0162] 여기서 R_7 또는 R'_7 은 서로 독립적으로 수소, (C_1-C_4) -알킬, (C_3-C_4) -시클로알킬, (C_1-C_2) -알콕시, (C_3-C_4) -시클로알콕시, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 페닐을 나타내고,

[0163] 여기서 (C_1-C_4) -알킬은 메톡시, n-부톡시, 시클로프로필, 시클로부톡시에 의해 치환될 수 있고, 플루오린에 의해 최대 이치환될 수 있고,

[0164] 여기서 메톡시는 시클로프로필, 시클로부틸, 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있고,

[0165] 여기서 시클로프로필은 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있고,

[0166] 여기서 시클로부틸은 플루오린에 의해 최대 이치환될 수 있고,

[0167] 여기서 n-부톡시는 플루오린에 의해 최대 이치환될 수 있고,

[0168] 여기서 (C_1-C_2) -알콕시는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로부톡시, 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있고,

[0169] 여기서 시클로프로필 및 시클로부틸은 플루오린에 의해 최대 이치환될 수 있고,

[0170] 여기서 (C_3-C_4) -시클로알콕시는 플루오린에 의해 최대 이치환될 수 있고,

[0171] 여기서 R_9 는 수소, 메틸, tert-부틸, 메톡시, 메톡시메틸, 플루오린, 염소를 나타내고;

[0172] n은 0 또는 1을 나타내고,

[0173] m이 1 또는 2를 나타냄),

[0174] 및

[0175] 아토크세틴, 4-히드록시아토크세틴, CP-39,332, 달레달린, 에디복세틴, 에스레복세틴, 로르탈라민, 니속세틴, 레복세틴, 탈로프람, 탈수프람, 탄다민, 아메달린 및 빌록스를 포함하는 노르에피네프린 선택적 재흡수 억제제의 군으로부터 선택된 노르아드레날린 재흡수 억제제

[0176] 또는

[0177] 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 데스벤라팍신, 텍스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 둘록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신, 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 프로트립틸린, 라다팍신, 타펜타돌, 테닐록사진, 및 벤라팍신을 포함하는 비-선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제의 군으로부터 선택된 노르아드레날린 재흡수 억제제,

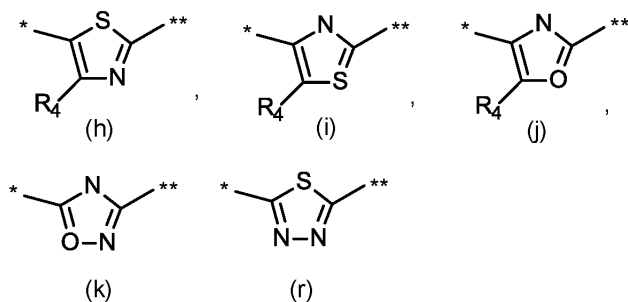
[0178] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0179] 본 발명의 추가 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0180] 화학식 (I)의 화합물

[0181] (여기서

[0182] X, Y 및 Z는 방향족 5-원 고리가 구조 화학식 h), i), j), k) 또는 r)을 갖도록 선택되고,



[0183]

[0184] 여기서 *는 카르보닐 기에 대한 부착을 표시하고, **는 인접한 피페리딘 고리의 질소 원자에 대한 부착을 표시하고,

[0185] R₁은 피리디닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 페닐을 나타내고,

[0186] 여기서 피리디닐은 (C₁-C₂)-알킬, 플루오린, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시의 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0187] 여기서 피라졸릴은 (C₁-C₂)-알킬, 플루오린, 염소, 트리플루오로메틸의 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0188] 여기서 티아졸릴은 염소에 의해 치환될 수 있고,

[0189] 여기서 티에닐은 플루오린에 의해 치환될 수 있고,

[0190] 여기서 페닐은 (C₁-C₂)-알킬, (C₃-C₄)-시클로알킬, 메톡시, 시아노, 히드록시, 플루오린, 염소, 트리플루오로메틸의 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고;

[0191] R₂는 수소, 메틸을 나타내거나,

[0192] 또는

[0193] R₂는 그가 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필 고리를 형성하고,

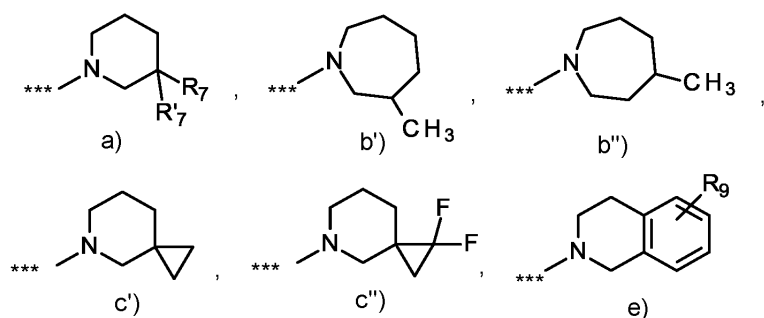
[0194] R₃은 수소, (C₁-C₂)-알킬을 나타내고;

[0195] R₄는 수소, 메틸, 에틸, 시클로프로필, 트리플루오로메틸, 브로민, 염소, 페닐을 나타내고;

[0196] 여기서 페닐은 염소에 의해 치환될 수 있고,

[0197] R₅는 수소, 플루오린을 나타내고;

[0198] R₆은 화학식 a), b'), b''), c'), c'') 또는 e)의 기를 나타내고,

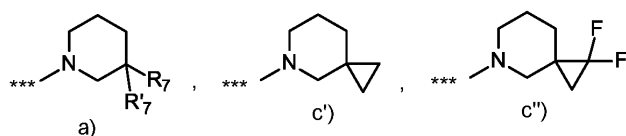


[0199]

[0200] 여기서 ***는 인접한 피페리딘 고리에 대한 부착을 표시하고,

- [0201] 여기서 R_7 또는 R'_7 은 서로 독립적으로 수소, (C_1-C_4) -알킬, (C_3-C_4) -시클로알킬, (C_1-C_2) -알콕시, (C_3-C_4) -시클로알콕시, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 페닐을 나타내고,
- [0202] 여기서 (C_1-C_4) -알킬은 메톡시, n-부톡시, 시클로프로필, 시클로부톡시에 의해 치환될 수 있고, 플루오린에 의해 최대 이치환될 수 있고,
- [0203] 여기서 메톡시는 시클로프로필, 시클로부틸, 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있고,
- [0204] 여기서 시클로프로필은 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있고,
- [0205] 여기서 시클로부틸은 플루오린에 의해 최대 이치환될 수 있고,
- [0206] 여기서 n-부톡시는 플루오린에 의해 최대 이치환될 수 있고,
- [0207] 여기서 (C_1-C_2) -알콕시는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로부톡시, 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있고,
- [0208] 여기서 시클로프로필 및 시클로부틸은 플루오린에 의해 최대 이치환될 수 있고,
- [0209] 여기서 (C_3-C_4) -시클로알콕시는 플루오린에 의해 최대 이치환될 수 있고,
- [0210] 여기서 R_9 는 수소, 메틸, tert-부틸, 메톡시, 메톡시메틸, 플루오린, 염소를 나타내고;
- [0211] n은 0 또는 1을 나타내고,
- [0212] m이 1 또는 2를 나타냄),
- [0213] 및
- [0214] 아토목세틴,
- [0215] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.
- [0216] 본 발명의 추가 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:
- [0217] 화학식 (I)의 화합물
- [0218] (여기서
- [0219] X, Y 및 Z는 S, N, O 및 C의 군으로부터 선택되어 1,3-티아졸릴, 1,3-옥사졸릴 또는 1,2,4-옥사디아졸릴을 형성하고,
- [0220] R_1 은 피리디닐, 2-에틸피리디닐, 4,6-디메틸피리디닐, 3,5-디플루오로피리디닐, 3-플루오로피리디닐, 4-트리플루오로메틸피리디닐, 6-트리플루오로메틸피리디닐, 5-클로로-3-플루오로피리디닐, 3-클로로-5-플루오로피리디닐, 3-메틸피리디닐, 4-메틸피리디닐, 6-메틸피리디닐, 3-클로로피리디닐, 5-클로로피리디닐, 6-트리플루오로메톡시피리디닐, 페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 2,5-디플루오로페닐, 5-클로로-2-히드록시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 3-시아노-4-플루오로페닐, 2-시클로프로필페닐, 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸릴, 5-클로로-1,3-티아졸릴, 5-플루오로-2-티에닐을 나타내고;
- [0221] R_2 는 수소 또는 메틸을 나타내고;
- [0222] R_3 은 수소 또는 메틸을 나타내고;
- [0223] R_4 는 수소, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸을 나타내고;
- [0224] R_5 는 수소 또는 플루오로를 나타내고;

[0225] R_6 은 화학식 a), c') 또는 c'')의 기를 나타내고,



[0226]

[0227] 여기서 ***는 인접한 피페리딘 고리에 대한 결합을 표시하고,

[0228] 여기서 R_7 또는 R'_7 은 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, tert-부틸, 2-플루오로에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오르메틸, 디플루오르메톡시, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시, 시클로부틸메톡시, 시클로프로필메톡시, 시클로프로필-메톡시메틸, 시클로부틸옥시메틸, 3-플루오로부틸옥시메틸, 3,3-디플루오로시클로부틸-메톡시메틸, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시메틸, 2,2-디플루오로시클로프로필-메톡시, 시클로부틸옥시, 3,3-디플루오로시클로부틸옥시, 플루오로메틸시클로프로필메톡시, 디플루오로메틸시클로프로필메톡시, 트리플루오로메틸시클로프로필메톡시 또는 플루오로를 나타내고;

[0229] n은 0 또는 1을 나타내고,

[0230] m이 1을 나타냄),

[0231] 및

[0232] 노르아드레날린 재흡수 억제제,

[0233] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0234] 본 발명의 추가 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0235] 화학식 (I)의 화합물

[0236] (여기서

[0237] X, Y 및 Z는 S, N, O 및 C의 군으로부터 선택되어 1,3-티아졸릴, 1,3-옥사졸릴 또는 1,2,4-옥사디아졸릴을 형성 하고;

[0238] R_1 은 피리디닐, 2-에틸피리디닐, 4,6-디메틸피리디닐, 3,5-디플루오로피리디닐, 3-플루오로피리디닐, 4-트리플루오로메틸피리디닐, 6-트리플루오로메틸피리디닐, 5-클로로-3-플루오로피리디닐, 3-클로로-5-플루오로피리디닐, 3-메틸피리디닐, 4-메틸피리디닐, 6-메틸피리디닐, 3-클로로피리디닐, 5-클로로피리디닐, 6-트리플루오로메톡시피리디닐, 페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 2,5-디플루오로페닐, 5-클로로-2-히드록시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 3-시아노-4-플루오로페닐, 2-시클로프로필페닐, 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸릴, 5-클로로-1,3-티아졸릴, 5-플루오로-2-티에닐을 나타내고;

[0239] R_2 는 수소 또는 메틸을 나타내고;

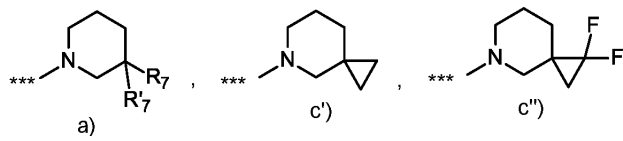
[0240] R_3 은 수소 또는 메틸을 나타내고;

[0241] R_4 는 수소, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸을 나타내고;

[0242] 여기서 페닐은 또한 클로로에 의해 치환될 수 있고,

[0243] R_5 는 수소 또는 플루오로를 나타내고,

[0244] R₆은 화학식 a), c') 또는 c'')의 기를 나타내고,



[0245]

[0246] 여기서 ***는 인접한 피페리딘 고리에 대한 결합을 표시하고,

[0247] 여기서 R₇ 또는 R'₇은 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, tert-부틸, 2-플루오로에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오르메톡시, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시, 시클로부틸메톡시, 시클로프로필메톡시, 시클로프로필-메톡시메틸, 시클로부틸옥시메틸, 3-플루오로부틸옥시메틸, 3,3-디플루오로시클로부틸-메톡시메틸, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시메틸, 2,2-디플루오로시클로프로필-메톡시, 시클로부틸옥시, 3,3-디플루오로시클로부틸옥시, 플루오로메틸시클로프로필메톡시, 디플루오로메틸시클로프로필메톡시, 트리플루오로메틸시클로프로필메톡시 또는 플루오로를 나타내고;

[0248] n은 0 또는 1을 나타내고,

[0249] m이 1을 나타냄),

[0250] 및

[0251] 아토목세틴, 4-히드록시아토목세틴, CP-39,332, 달레달린, 에디복세틴, 에스레복세틴, 로르탈라민, 니속세틴, 레복세틴, 탈로프람, 탈수프람, 탄다민, 아메달린 및 빌록스를 포함하는 노르에피네프린 선택적 재흡수 억제제의 군으로부터 선택된 노르아드레날린 재흡수 억제제

[0252] 또는

[0253] 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 데스벤라팍신, 텍스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 둘록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신, 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 프로트립틸린, 라다팍신, 타펜타돌, 테닐록사진 및 벤라팍신을 포함하는 비-선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제의 군으로부터 선택된 노르아드레날린 재흡수 억제제

[0254] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0255] 본 발명의 추가 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0256] 화학식 (I)의 화합물

[0257] (여기서

[0258] X, Y 및 Z는 S, N, O 및 C의 군으로부터 선택되어 1,3-티아졸릴, 1,3-옥사졸릴 또는 1,2,4-옥사디아졸릴을 형성하고,

[0259] R₁은 피리디닐, 2-에틸피리디닐, 4,6-디메틸피리디닐, 3,5-디플루오로피리디닐, 3-플루오로피리디닐, 4-트리플루오로메틸피리디닐, 6-트리플루오로메틸피리디닐, 5-클로로-3-플루오로피리디닐, 3-클로로-5-플루오로피리디닐, 3-메틸피리디닐, 4-메틸피리디닐, 6-메틸피리디닐, 3-클로로피리디닐, 5-클로로피리디닐, 6-트리플루오로메톡시피리디닐, 페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 2,5-디플루오로페닐, 5-클로로-2-히드록시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 3-시아노-4-플루오로페닐, 2-시클로프로필페닐, 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸릴, 5-클로로-1,3-티아졸릴, 5-플루오로-2-티에닐을 나타내고;

[0260] R₂는 수소 또는 메틸을 나타내고;

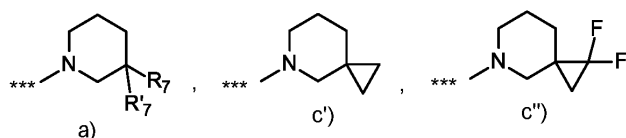
[0261] R₃은 수소 또는 메틸을 나타내고;

[0262] R₄는 수소, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸을 나타내고;

[0263] 여기서 페닐은 또한 클로로에 의해 치환될 수 있고,

[0264] R₅는 수소 또는 플루오로를 나타내고;

[0265] R₆은 화학식 a), c') 또는 c'')의 기를 나타내고,



[0266]

[0267] 여기서 ***는 인접한 피페리딘 고리에 대한 결합을 표시하고,

[0268] 여기서 R₇ 또는 R'7은 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, tert-부틸, 2-플루오로에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오르메틸, 디플루오르메톡시, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시, 시클로부틸메톡시, 시클로프로필메톡시, 시클로프로필-메톡시메틸, 시클로부틸옥시메틸, 3-플루오로부틸옥시메틸, 3,3-디플루오로시클로부틸-메톡시메틸, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시메틸, 2,2-디플루오로시클로프로필-메톡시, 시클로부틸옥시, 3,3-디플루오로시클로부틸옥시, 플루오로메틸시클로프로필메톡시, 디플루오로메틸시클로프로필메톡시, 트리플루오로메틸시클로프로필메톡시 또는 플루오로를 나타내고;

[0269] n은 0 또는 1을 나타내고,

[0270] m이 1을 나타냄),

[0271] 및

[0272] 아토목세틴 또는 4-히드록시아토목세틴,

[0273] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0274] 본 발명의 추가 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0275] 화학식 (I)의 화합물

[0276] (여기서

[0277] X, Y 및 Z는 S, N, O 및 C의 군으로부터 선택되어 1,3-티아졸릴, 1,3-옥사졸릴 또는 1,2,4-옥사디아졸릴을 형성하고;

[0278] R₁은 피리디닐, 2-에틸피리디닐, 4,6-디메틸피리디닐, 3,5-디플루오로피리디닐, 3-플루오로피리디닐, 4-트리플루오로메틸피리디닐, 6-트리플루오로메틸피리디닐, 5-클로로-3-플루오로피리디닐, 3-클로로-5-플루오로피리디닐, 3-메틸피리디닐, 4-메틸피리디닐, 6-메틸피리디닐, 3-클로로피리디닐, 5-클로로피리디닐, 6-트리플루오로메톡시피리디닐, 페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 2,5-디플루오로페닐, 5-클로로-2-히드록시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 3-시아노-4-플루오로페닐, 2-시클로프로필페닐, 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸릴, 5-클로로-1,3-티아졸릴, 5-플루오로-2-티에닐을 나타내고;

[0279] R₂는 수소 또는 메틸을 나타내고;

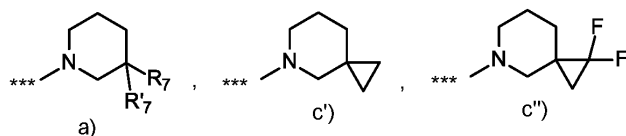
[0280] R₃는 수소 또는 메틸을 나타내고;

[0281] R₄는 수소, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸을 나타내고;

[0282] 여기서 페닐은 또한 클로로에 의해 치환될 수 있고,

[0283] R₅는 수소 또는 플루오로를 나타내고,

[0284] R_6 은 화학식 a), c') 또는 c'')의 기를 나타내고,



[0285]

[0286] 여기서 ***는 인접한 피페리딘 고리에 대한 결합을 표시하고,

[0287] 여기서 R_7 또는 R'_7 은 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, tert-부틸, 2-플루오로에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오르메틸, 디플루오르메톡시, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시, 시클로부틸메톡시, 시클로프로필메톡시, 시클로프로필-메톡시메틸, 시클로부틸옥시메틸, 3-플루오로부틸옥시메틸, 3,3-디플루오로시클로부틸-메톡시메틸, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시메틸, 2,2-디플루오로시클로프로필-메톡시, 시클로부틸옥시, 3,3-디플루오로시클로부틸옥시, 플루오로메틸시클로프로필메톡시, 디플루오로메틸시클로프로필메톡시, 트리플루오로메틸시클로프로필메톡시 또는 플루오로를 나타내고;

[0288] n은 0 또는 1을 나타내고,

[0289] m이 1을 나타냄),

[0290] 아토목세틴,

[0291] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0292] 본 발명의 추가 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0293] 화학식 (I)의 화합물

[0294] (여기서

[0295] X, Y 및 Z는 S, N, O 및 C의 군으로부터 선택되어 1,3-티아졸릴, 1,3-옥사졸릴 또는 1,2,4-옥사디아졸릴을 형성하고;

[0296] R_1 은 피리디닐, 2-에틸피리디닐, 4,6-디메틸피리디닐, 3,5-디플루오로피리디닐, 3-플루오로피리디닐, 4-트리플루오로메틸피리디닐, 6-트리플루오로메틸피리디닐, 5-클로로-3-플루오로피리디닐, 3-클로로-5-플루오로피리디닐, 3-메틸피리디닐, 4-메틸피리디닐, 6-메틸피리디닐, 3-클로로피리디닐, 5-클로로피리디닐, 6-트리플루오로메톡시피리디닐, 페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 2,5-디플루오로페닐, 5-클로로-2-히드록시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 3-시아노-4-플루오로페닐, 2-시클로프로필페닐, 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸릴, 5-클로로-1,3-티아졸릴, 5-플루오로-2-티에닐을 나타내고;

[0297] R_2 는 수소 또는 메틸을 나타내고;

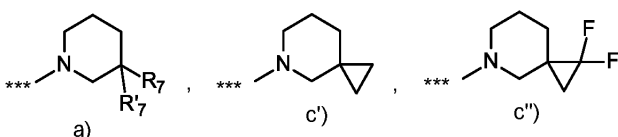
[0298] R_3 은 수소 또는 메틸을 나타내고;

[0299] R_4 는 수소, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸을 나타내고;

[0300] 여기서 페닐은 또한 클로로에 의해 치환될 수 있고,

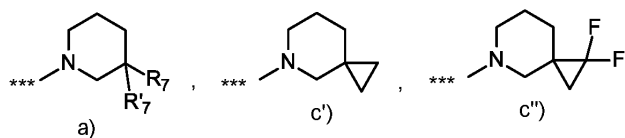
[0301] R_5 는 수소 또는 플루오로를 나타내고,

[0302] R_6 은 화학식 a), c') 또는 c'')의 기를 나타내고,



[0303]

- [0304] 여기서 ***는 인접한 피페리딘 고리에 대한 결합을 표시하고,
- [0305] 여기서 R_7 또는 R'_7 은 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, tert-부틸, 2-플루오로에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오르메틸, 디플루오르메톡시, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시, 시클로부틸메톡시, 시클로프로필메톡시, 시클로프로필-메톡시메틸, 시클로부틸옥시메틸, 3-플루오로부틸옥시메틸, 3,3-디플루오로시클로부틸-메톡시메틸, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시메틸, 2,2-디플루오로시클로프로필-메톡시, 시클로부틸옥시, 3,3-디플루오로시클로부틸옥시, 플루오로메틸시클로프로필메톡시, 디플루오로메틸시클로프로필메톡시, 트리플루오로메틸시클로프로필메톡시 또는 플루오로를 나타내고;
- [0306] n은 0 또는 1을 나타내고,
- [0307] m이 1을 나타냄),
- [0308] 레복세틴,
- [0309] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.
- [0310] 본 발명의 추가 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:
- [0311] 화학식 (I)의 화합물
- [0312] (여기서
- [0313] X, Y 및 Z는 S, N, O 및 C의 군으로부터 선택되어 1,3-티아졸릴, 1,3-옥사졸릴 또는 1,2,4-옥사디아졸릴을 형성 하고;
- [0314] R_1 은 피리디닐, 2-에틸피리디닐, 4,6-디메틸피리디닐, 3,5-디플루오로피리디닐, 3-플루오로피리디닐, 4-트리플루오로메틸피리디닐, 6-트리플루오로메틸피리디닐, 5-클로로-3-플루오로피리디닐, 3-클로로-5-플루오로피리디닐, 3-메틸피리디닐, 4-메틸피리디닐, 6-메틸피리디닐, 3-클로로피리디닐, 5-클로로피리디닐, 6-트리플루오로메톡시피리디닐, 페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 2,5-디플루오로페닐, 5-클로로-2-히드록시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 3-시아노-4-플루오로페닐, 2-시클로프로필페닐, 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸릴, 5-클로로-1,3-티아졸릴, 5-플루오로-2-티에닐을 나타내고;
- [0315] R_2 는 수소 또는 메틸을 나타내고;
- [0316] R_3 은 수소 또는 메틸을 나타내고;
- [0317] R_4 는 수소, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸을 나타내고;
- [0318] 여기서 페닐은 또한 클로로에 의해 치환될 수 있고,
- [0319] R_5 는 수소 또는 플루오로를 나타내고,
- [0320] R_6 은 화학식 a), c') 또는 c'')의 기를 나타내고,



- [0321]
- [0322] 여기서 ***는 인접한 피페리딘 고리에 대한 결합을 표시하고,
- [0323] 여기서 R_7 또는 R'_7 은 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, tert-부틸, 2-플루오로에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오르메틸, 디플루오르메톡시, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시, 시클로부틸메톡시, 시클로프로필메톡시, 시클로프로필-메톡시메틸, 시클로부틸옥시메틸, 3-플루오로부틸옥시메틸, 3,3-디플루오로시

클로부틸-메톡시메틸, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시메틸, 2,2-디플루오로시클로프로필-메톡시, 시클로부틸옥시, 3,3-디플루오로시클로부틸옥시, 플루오로메틸시클로프로필메톡시, 디플루오로메틸시클로프로필메톡시, 트리플루오로메틸시클로프로필메톡시 또는 플루오로를 나타내고;

[0324] n은 0 또는 1을 나타내고,

[0325] m이 1을 나타냄),

[0326] 데시프라민,

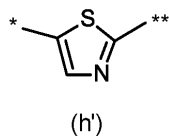
[0327] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0328] 본 발명의 추가 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0329] 화학식 (I)의 화합물

[0330] (여기서

[0331] X, Y 및 Z는 방향족 5-원 고리가 하기 구조 화학식 h')를 갖도록 선택되고,



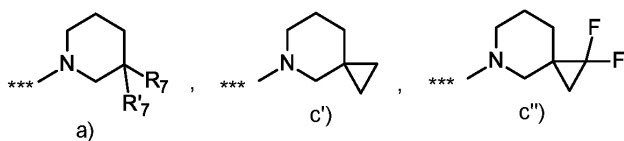
[0332] R₁은 피리디닐, 2-에틸피리디닐, 4,6-디메틸피리디닐, 3,5-디플루오로피리디닐, 3-플루오로피리디닐, 4-트리플루오로메틸피리디닐, 6-트리플루오로메틸피리디닐, 5-클로로-3-플루오로피리디닐, 3-클로로-5-플루오로피리디닐, 3-메틸피리디닐, 4-메틸피리디닐, 6-메틸피리디닐, 3-클로로피리디닐, 5-클로로피리디닐, 6-트리플루오로메톡시피리디닐, 페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 2,5-디플루오로페닐, 5-클로로-2-히드록시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 3-시아노-4-플루오로페닐, 2-시클로프로필페닐, 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸릴, 5-클로로-1,3-티아졸릴, 5-플루오로-2-티에닐을 나타내고;

[0334] R₂는 수소 또는 메틸을 나타내고;

[0335] R₃는 수소를 나타내고;

[0336] R₅는 수소, 플루오린을 나타내고;

[0337] R₆는 화학식 a), c') 또는 c'')의 기를 나타내고,



[0338] 여기서 ***는 인접한 피페리딘 고리에 대한 부착을 표시하고,

[0340] 여기서 R₇ 및 R'₇은 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, tert-부틸, 2-플루오로에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시, 시클로부틸메톡시, 시클로프로필메톡시, 시클로프로필메톡시메틸, 시클로부틸옥시메틸, 3-플루오로부틸옥시메틸, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시메틸, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시메틸, 2,2-디플루오로시클로프로필메톡시, 시클로부틸옥시, 3,3-디플루오로시클로부틸옥시, 플루오로메틸시클로프로필메톡시, 디플루오로메틸시클로프로필메톡시, 트리플루오로메틸시클로프로필메톡시, 플루오린을 나타내고;

[0341] n은 0 또는 1을 나타내고,

[0342] m은 1을 나타냄),

[0343] 및

[0344] 노르아드레날린 재흡수 억제제,

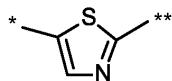
[0345] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0346] 본 발명의 추가 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0347] 화학식 (I)의 화합물

[0348] (여기서

[0349] X, Y 및 Z는 방향족 5-원 고리가 하기 구조 화학식 h')를 갖도록 선택되고,



(h')

[0350]

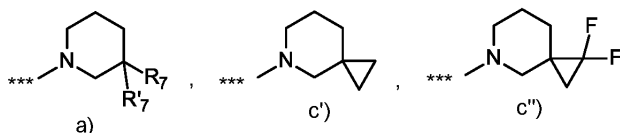
[0351] R₁은 피리디닐, 2-에틸피리디닐, 4,6-디메틸피리디닐, 3,5-디플루오로피리디닐, 3-플루오로피리디닐, 4-트리플루오로메틸피리디닐, 6-트리플루오로메틸피리디닐, 5-클로로-3-플루오로피리디닐, 3-클로로-5-플루오로피리디닐, 3-메틸피리디닐, 4-메틸피리디닐, 6-메틸피리디닐, 3-클로로피리디닐, 5-클로로피리디닐, 6-트리플루오로메톡시피리디닐, 페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 2,5-디플루오로페닐, 5-클로로-2-히드록시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 3-시아노-4-플루오로페닐, 2-시클로프로필페닐, 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸릴, 5-클로로-1,3-티아졸릴, 5-플루오로-2-티에닐을 나타내고;

[0352] R₂는 수소 또는 메틸을 나타내고;

[0353] R₃은 수소를 나타내고;

[0354] R₅는 수소, 플루오린을 나타내고;

[0355] R₆은 화학식 a), c') 또는 c'')의 기를 나타내고,



[0356]

[0357] 여기서 ***는 인접한 피페리딘 고리에 대한 부착을 표시하고,

[0358] 여기서 R₇ 및 R'₇은 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, tert-부틸, 2-플루오로에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시, 시클로부틸메톡시, 시클로프로필메톡시, 시클로프로필메톡시메틸, 시클로부틸옥시메틸, 3-플루오로부틸옥시메틸, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시메틸, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시메틸, 2,2-디플루오로시클로프로필메톡시, 시클로부틸옥시, 3,3-디플루오로시클로부틸옥시, 플루오로메틸시클로프로필메톡시, 디플루오로메틸시클로프로필메톡시, 트리플루오로메틸시클로프로필메톡시, 플루오린을 나타내고;

[0359] n은 0 또는 1을 나타내고,

[0360] m은 1을 나타냄),

[0361] 및

[0362] 아토목세틴, 4-히드록시아토목세틴, CP-39,332, 달레달린, 에디복세틴, 에스레복세틴, 로르탈라민, 니속세틴,

레복세틴, 탈로프람, 탈수프람, 탄다민, 아메달린 및 빌록스를 포함하는 노르에피네프린 선택적 재흡수 억제제의 군으로부터 선택된 노르아드레날린 재흡수 억제제

[0363] 또는

[0364] 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 데스벤라팍신, 텍스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 둘록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신, 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 프로트립틸린, 라다팍신, 타펜타돌, 테닐록사진, 및 벤라팍신을 포함하는 비-선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제의 군으로부터 선택된 노르아드레날린 재흡수 억제제,

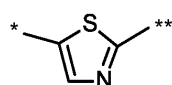
[0365] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0366] 본 발명의 추가 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0367] 화학식 (I)의 화합물

[0368] (여기서

[0369] X, Y 및 Z는 방향족 5-원 고리가 하기 구조 화학식 h')를 갖도록 선택되고,



(h')

[0370]

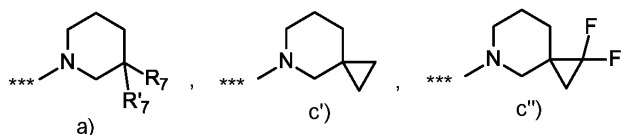
[0371] R₁은 피리디닐, 2-에틸피리디닐, 4,6-디메틸피리디닐, 3,5-디플루오로피리디닐, 3-플루오로피리디닐, 4-트리플루오로메틸피리디닐, 6-트리플루오로메틸피리디닐, 5-클로로-3-플루오로피리디닐, 3-클로로-5-플루오로피리디닐, 3-메틸피리디닐, 4-메틸피리디닐, 6-메틸피리디닐, 3-클로로피리디닐, 5-클로로피리디닐, 6-트리플루오로메톡시피리디닐, 페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 2,5-디플루오로페닐, 5-클로로-2-히드록시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 3-시아노-4-플루오로페닐, 2-시클로프로필페닐, 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸릴, 5-클로로-1,3-티아졸릴, 5-플루오로-2-티에닐을 나타내고;

[0372] R₂는 수소 또는 메틸을 나타내고;

[0373] R₃은 수소를 나타내고;

[0374] R₅는 수소, 플루오린을 나타내고;

[0375] R₆은 화학식 a), c') 또는 c'')의 기를 나타내고,



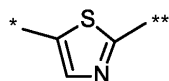
[0376]

[0377] 여기서 ***는 인접한 피페리딘 고리에 대한 부착을 표시하고,

[0378] 여기서 R₇ 및 R'₇은 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, tert-부틸, 2-플루오로에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시, 시클로부틸메톡시, 시클로프로필메톡시, 시클로프로필메톡시메틸, 시클로부틸옥시메틸, 3-플루오로부틸옥시메틸, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시메틸, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시메틸, 2,2-디플루오로시클로프로필메톡시, 시클로부틸옥시, 3,3-디플루오로시클로부틸옥시, 플루오로메틸시클로프로필메톡시, 디플루오로메틸시클로프로필메톡시, 트리플루오로메틸시클로프로필메톡시, 플루오린을 나타내고;

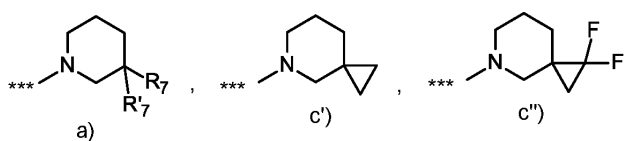
[0379] n은 0 또는 1을 나타내고,

- [0380] m은 1을 나타냄),
 [0381] 및
 [0382] 아토목세틴 또는 4-히드록시아토목세틴,
 [0383] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.
 [0384] 본 발명의 추가 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:
 [0385] 화학식 (I)의 화합물
 [0386] (여기서
 [0387] X, Y 및 Z는 방향족 5-원 고리가 하기 구조 화학식 h')를 갖도록 선택되고,



(h')

- [0388]
 [0389] R₁은 피리디닐, 2-에틸피리디닐, 4,6-디메틸피리디닐, 3,5-디플루오로피리디닐, 3-플루오로피리디닐, 4-트리플루오로메틸피리디닐, 6-트리플루오로메틸피리디닐, 5-클로로-3-플루오로피리디닐, 3-클로로-5-플루오로피리디닐, 3-메틸피리디닐, 4-메틸피리디닐, 6-메틸피리디닐, 3-클로로피리디닐, 5-클로로피리디닐, 6-트리플루오로메톡시피리디닐, 페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 2,5-디플루오로페닐, 5-클로로-2-히드록시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 3-시아노-4-플루오로페닐, 2-시클로프로필페닐, 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸릴, 5-클로로-1,3-티아졸릴, 5-플루오로-2-티에닐을 나타내고;
 [0390] R₂는 수소 또는 메틸을 나타내고;
 [0391] R₃은 수소를 나타내고;
 [0392] R₅는 수소, 플루오린을 나타내고;
 [0393] R₆은 화학식 a), c') 또는 c'')의 기를 나타내고,



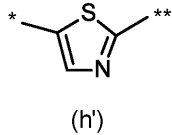
- [0394]
 [0395] 여기서 ***는 인접한 피페리딘 고리에 대한 부착을 표시하고,
 [0396] 여기서 R₇ 및 R'₇은 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, tert-부틸, 2-플루오로에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시, 시클로부틸메톡시, 시클로프로필메톡시, 시클로프로필메톡시메틸, 시클로부틸옥시메틸, 3-플루오로부틸옥시메틸, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시메틸, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시메틸, 2,2-디플루오로시클로프로필메톡시, 시클로부틸옥시, 3,3-디플루오로시클로부틸옥시, 플루오로메틸시클로프로필메톡시, 디플루오로메틸시클로프로필메톡시, 트리플루오로메틸시클로프로필메톡시, 플루오린을 나타내고;
 [0397] n은 0 또는 1을 나타내고,
 [0398] m은 1을 나타냄),
 [0399] 아토목세틴,
 [0400] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0401] 본 발명의 추가 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0402] 화학식 (I)의 화합물

[0403] (여기서

[0404] X, Y 및 Z는 방향족 5-원 고리가 하기 구조 화학식 h')



[0405]

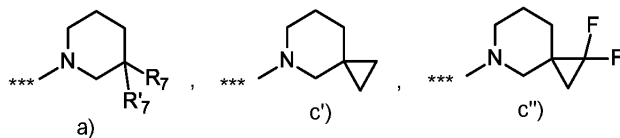
[0406] R₁은 피리디닐, 2-에틸피리디닐, 4,6-디메틸피리디닐, 3,5-디플루오로피리디닐, 3-플루오로피리디닐, 4-트리플루오로메틸피리디닐, 6-트리플루오로메틸피리디닐, 5-클로로-3-플루오로피리디닐, 3-클로로-5-플루오로피리디닐, 3-메틸피리디닐, 4-메틸피리디닐, 6-메틸피리디닐, 3-클로로피리디닐, 5-클로로피리디닐, 6-트리플루오로메톡시피리디닐, 페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 2,5-디플루오로페닐, 5-클로로-2-히드록시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 3-시아노-4-플루오로페닐, 2-시클로프로필페닐, 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸릴, 5-클로로-1,3-티아졸릴, 5-플루오로-2-티에닐을 나타내고;

[0407] R₂는 수소 또는 메틸을 나타내고;

[0408] R₃은 수소를 나타내고;

[0409] R₅는 수소, 플루오린을 나타내고;

[0410] R₆은 화학식 a), c') 또는 c'')의 기를 나타내고,



[0411]

[0412] 여기서 ***는 인접한 피페리딘 고리에 대한 부착을 표시하고,

[0413] 여기서 R₇ 및 R'₇은 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, tert-부틸, 2-플루오로에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시, 시클로부틸메톡시, 시클로프로필메톡시, 시클로프로필메톡시메틸, 시클로부틸옥시메틸, 3-플루오로부틸옥시메틸, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시메틸, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시메틸, 2,2-디플루오로시클로프로필메톡시, 시클로부틸옥시, 3,3-디플루오로시클로부틸옥시, 플루오로메틸시클로프로필메톡시, 디플루오로메틸시클로프로필메톡시, 트리플루오로메틸시클로프로필메톡시, 플루오린을 나타내고;

[0414] n은 0 또는 1을 나타내고,

[0415] m은 1을 나타냄),

[0416] 레복세틴,

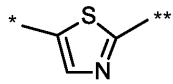
[0417] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0418] 본 발명의 추가 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0419] 화학식 (I)의 화합물

[0420] (여기서

[0421] X, Y 및 Z는 방향족 5-원 고리가 하기 구조 화학식 h')



(h')

[0422]

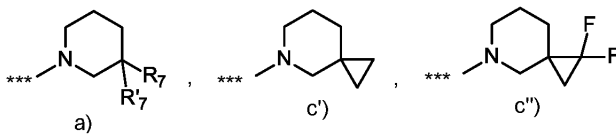
[0423] R₁은 피리디닐, 2-에틸피리디닐, 4,6-디메틸피리디닐, 3,5-디플루오로피리디닐, 3-플루오로피리디닐, 4-트리플루오로메틸피리디닐, 6-트리플루오로메틸피리디닐, 5-클로로-3-플루오로피리디닐, 3-클로로-5-플루오로피리디닐, 3-메틸피리디닐, 4-메틸피리디닐, 6-메틸피리디닐, 3-클로로피리디닐, 5-클로로피리디닐, 6-트리플루오로메톡시피리디닐, 페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 2,5-디플루오로페닐, 5-클로로-2-히드록시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 3-시아노-4-플루오로페닐, 2-시클로프로필페닐, 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸릴, 5-클로로-1,3-티아졸릴, 5-플루오로-2-티에닐을 나타내고;

[0424] R₂는 수소 또는 메틸을 나타내고;

[0425] R₃는 수소를 나타내고;

[0426] R₅는 수소, 플루오린을 나타내고;

[0427] R₆는 화학식 a), c') 또는 c'')의 기를 나타내고,



[0428]

[0429] 여기서 ***는 인접한 피페리딘 고리에 대한 부착을 표시하고,

[0430] 여기서 R₇ 및 R'₇은 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, tert-부틸, 2-플루오로에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시, 시클로부틸메톡시, 시클로프로필메톡시, 시클로프로필메톡시메틸, 시클로부틸옥시메틸, 3-플루오로부틸옥시메틸, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시메틸, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시메틸, 2,2-디플루오로시클로프로필메톡시, 시클로부틸옥시, 3,3-디플루오로시클로부틸옥시, 플루오로메틸시클로프로필메톡시, 디플루오로메틸시클로프로필메톡시, 트리플루오로메틸시클로프로필메톡시, 플루오린을 나타내고;

[0431] n은 0 또는 1을 나타내고,

[0432] m은 1을 나타냄),

[0433] 데시프라민,

[0434] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0435] 본 발명의 바람직한 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0436] 화학식 (I)의 화합물로서

[0437] N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복사미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-(3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복사미드, 2-[3-(시클로프로필메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복사미드, 2-[3-(디플루오로메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복사미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-(트리플루오로메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복사미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-(플루오로메틸)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복사미드, 2-{3-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메톡시][1,4'-비피

[illegible]

스아미드, N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)에틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(5-플루오로-2-티에닐)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-4-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-{3-[(2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-({1-(플루오로메틸)시클로프로필}메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-({1-(디플루오로메틸)시클로프로필}메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-({1-(트리플루오로메틸)시클로프로필}메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3,3-디메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로부틸메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로프로필메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로부틸옥시)메틸]-[1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로프로필메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-에톡시[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-{4-[(3R)-3-메틸피페리딘-1-일]아제판-1-일}-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(6-메틸피리딘-3-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-벤질-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-({3-플루오로부틸}옥시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-(3-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메톡시]메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(4,6-디메틸피리딘-3-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-메톡시벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2,5-디플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-히드록시벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(2R)-2-페닐프로필]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(4-플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-3-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-메틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-3-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-메틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-4-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-벤질-N-메틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-시클로프로필페닐)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-클로로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(1R)-1-(4-메틸페닐)에틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-에틸피리딘-4-일)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3S)-3-(메톡시메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-(메톡시메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3S)-3-[(시클로부틸옥시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-[(시클로부틸옥시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3-이소프로필[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-((4S)-4-메틸아제판-1-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-((4R)-4-메틸아제판-1-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3S)-3-[(2,2,2-트

리플루오로에톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-{(3R)-3-[(2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메톡시][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로부틸옥시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(3,3-디플루오로시클로부틸)옥시][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-4-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-옥사졸-4-카르복스아미드, N-(5-클로로-2-플루오로벤질)-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-(시클로프로필메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로프로필메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로프로필메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-(2-클로로페닐)-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-브로모-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-클로로-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3-프로필[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-시클로프로필-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3S)-3-에톡시[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-에톡시[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3S)-3-(시클로부틸메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-(시클로부틸메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 포름산-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-(2-플루오로에틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(1,4'-비피페리딘)-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)시클로프로필]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-4-에틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(3S)-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3-페닐[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드,

[0438] 및 노르아드레날린 재흡수 억제제,

[0439] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0440] 본 발명의 바람직한 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0441] 화학식 (I)의 화합물로서

[0442] N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-(3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로프로필메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(디플루오로메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸로-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-(트리플루오로메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-(플루오로메틸)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메톡시][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-4-메틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오

[illegible]

아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-4-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-{3-[(2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-({[1-(플루오로메틸)시클로프로필]메톡시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-({[1-(디플루오로메틸)시클로프로필]메톡시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-({[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3,3-디메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로부틸메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로프로필메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로부틸옥시)메틸]-[1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로프로필메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-에톡시[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-{4-[(3R)-3-메틸피페리딘-1-일]아제판-1-일}-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(6-메틸피리딘-3-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-벤질-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-({[3-플루오로부틸]옥시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-(3-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메톡시]메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(4,6-디메틸피리딘-3-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-메톡시벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2,5-디플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-히드록시벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(2R)-2-페닐프로필]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(4-플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-3-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-메틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-3-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-메틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-4-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-벤질-N-메틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-시클로프로필페닐)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-클로로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(1R)-1-(4-메틸페닐)에틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-에틸피리딘-4-일)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3S)-3-(메톡시메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-(메톡시메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{(3S)-3-[(시클로부틸옥시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{(3R)-3-[(시클로부틸옥시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3-이소프로필[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-((4S)-4-메틸아제판-1-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-((4R)-4-메틸아제판-1-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-{(3S)-3-[(2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-{(3R)-3-[(2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-1,3-티아졸-5-카르복스아

미드, 2-{3-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메톡시][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로부틸옥시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(3,3-디플루오로시클로부틸)옥시][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-4-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-옥사졸-4-카르복스아미드, N-(5-클로로-2-플루오로벤질)-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-(시클로프로필메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로프로필메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로프로필메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[1-(2,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-(2-클로로페닐)-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-브로모-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-클로로-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3-프로필[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-시클로프로필-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-((3S)-3-에톡시[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-((3R)-3-에톡시[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3S)-3-(시클로부틸메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-(시클로부틸메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 포름산-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-(2-플루오로에틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-([1,4'-비피페리딘]-1'-일)-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)시클로프로필]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-4-에틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(3S)-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(3R)-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3-페닐[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드,

[0443] 및 아토목세틴, 4-히드록시아토목세틴, CP-39,332, 달레달린, 에디복세틴, 에스레복세틴, 로르탈라민, 니속세틴, 레복세틴, 탈로프람, 탈수프람, 탄다민, 아메달린 및 빌록스를 포함하는 노르에피네프린 선택적 재흡수 억제제의 군으로부터 선택된 노르아드레날린 재흡수 억제제,

[0444] 또는

[0445] 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 데스벤라팍신, 텍스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 둘록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신, 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 프로트립틸린, 라다팍신, 타펜타돌, 테닐록사진, 및 벤라팍신을 포함하는 비-선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제의 군으로부터 선택된 노르아드레날린 재흡수 억제제,

[0446] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0447] 본 발명의 바람직한 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0448] 화학식 (I)의 화합물로서

[0449] N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-(3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로프로필메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-

[illegible]

오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R), (3'S)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-(4-메틸아제판-1-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-(4-메틸아제판-1-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(5-플루오로-2-티에닐)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-4-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-{3-[(2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-({[1-(플루오로메틸)시클로프로필]메톡시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-({[1-(디플루오로메틸)시클로프로필]메톡시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-({[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3,3-디메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로부틸메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로프로필메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로부틸옥시)메틸]-[1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로프로필메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-메톡시[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-[(3R)-3-메틸피페리딘-1-일]아제판-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(6-메틸피리딘-3-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-벤질-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-({[3-플루오로부틸]옥시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-(3-({[3,3-디플루오로시클로부틸]메톡시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(4,6-디메틸피리딘-3-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-메톡시벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2,5-디플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-히드록시벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(2R)-2-페닐프로필]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(4-플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-3-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-메틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-3-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-메틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-4-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-벤질-N-메틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-시클로프로필페닐)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-클로로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(1R)-1-(4-메틸페닐)에틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-에틸피리딘-4-일)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3S)-3-(메톡시메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-(메톡시메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{(3S)-3-[(시클로부틸옥시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{(3R)-3-[(시클로부틸옥시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-

1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3-이소프로필[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-((4S)-4-메틸아제판-1-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-((4R)-4-메틸아제판-1-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-((3S)-3-[(2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-((3R)-3-[(2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메톡시][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로부틸옥시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(3,3-디플루오로시클로부틸)옥시][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-4-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-옥사졸-4-카르복스아미드, N-(5-클로로-2-플루오로벤질)-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-(시클로프로필메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로프로필메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로프로필메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[1-(2,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-(2-클로로페닐)-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-브로모-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-클로로-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3-프로필[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-시클로프로필-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-((3S)-3-에톡시[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-((3R)-3-에톡시[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3S)-3-(시클로부틸메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-(시클로부틸메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 포름산-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-(2-플루오로에틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(1,4'-비피페리딘)-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)시클로프로필]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-4-에틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(3S)-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(3R)-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3-페닐[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드,

[0450]

및

[0451]

아토목세틴 또는 4-히드록시아토목세틴,

[0452]

및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0453]

본 발명의 바람직한 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0454]

화학식 (I)의 화합물로서

[0455]

N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-(3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로프로필메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-

[illegible]

오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R), (3'S)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-(4-메틸아제판-1-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-(4-메틸아제판-1-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(5-플루오로-2-티에닐)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-4-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-{3-[(2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-({[1-(플루오로메틸)시클로프로필]메톡시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-({[1-(디플루오로메틸)시클로프로필]메톡시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-({[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3,3-디메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로부틸메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로프로필메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로부틸옥시)메틸]-[1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로프로필메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-메톡시[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-[(3R)-3-메틸피페리딘-1-일]아제판-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(6-메틸피리딘-3-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-벤질-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-({[3-플루오로부틸]옥시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-(3-({[3,3-디플루오로시클로부틸]메톡시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(4,6-디메틸피리딘-3-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-메톡시벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2,5-디플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-히드록시벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(2R)-2-페닐프로필]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(4-플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-3-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-메틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-3-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-메틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-4-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-벤질-N-메틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-시클로프로필페닐)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-클로로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(1R)-1-(4-메틸페닐)에틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-에틸피리딘-4-일)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3S)-3-(메톡시메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-(메톡시메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{(3S)-3-[(시클로부틸옥시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{(3R)-3-[(시클로부틸옥시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-

1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3-이소프로필[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-((4S)-4-메틸아제판-1-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-((4R)-4-메틸아제판-1-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3S)-3-[(2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-[(2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메톡시][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로부틸옥시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(3,3-디플루오로시클로부틸)옥시][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-4-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-옥사졸-4-카르복스아미드, N-(5-클로로-2-플루오로벤질)-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-(시클로프로필메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로프로필메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로프로필메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[1-(2,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-(2-클로로페닐)-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-브로모-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-클로로-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3-프로필[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-시클로프로필-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3S)-3-에톡시[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-에톡시[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3S)-3-(시클로부틸메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-(시클로부틸메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 포름산-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-(2-플루오로에틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(1,4'-비피페리딘)-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)시클로프로필]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-4-에틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(3S)-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(3R)-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3-페닐[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드,

[0456]

및

[0457]

아토목세틴,

[0458]

및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0459]

본 발명의 바람직한 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0460]

화학식 (I)의 화합물로서

[0461]

N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-(3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로프로필메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-

[illegible]

오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R), (3'S)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-(4-메틸아제판-1-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-(4-메틸아제판-1-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(5-플루오로-2-티에닐)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-4-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-{3-[(2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-({[1-(플루오로메틸)시클로프로필]메톡시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-({[1-(디플루오로메틸)시클로프로필]메톡시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-({[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3,3-디메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로부틸메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로프로필메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로부틸옥시)메틸]-[1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로프로필메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-에톡시[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-[(3R)-3-메틸피페리딘-1-일]아제판-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(6-메틸피리딘-3-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-벤질-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-({[3-플루오로부틸]옥시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-(3-({[3,3-디플루오로시클로부틸]메톡시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(4,6-디메틸피리딘-3-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-메톡시벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2,5-디플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-히드록시벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(2R)-2-페닐프로필]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(4-플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-3-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-메틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-3-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-메틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-4-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-벤질-N-메틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-시클로프로필페닐)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-클로로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(1R)-1-(4-메틸페닐)에틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-에틸피리딘-4-일)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3S)-3-(메톡시메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-(메톡시메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{(3S)-3-[(시클로부틸옥시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{(3R)-3-[(시클로부틸옥시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-

1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3-이소프로필[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-((4S)-4-메틸아제판-1-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-((4R)-4-메틸아제판-1-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-((3S)-3-[(2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-((3R)-3-[(2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-((3S)-3-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메톡시][1,4'-비피페리딘]-1'-일)-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-((3R)-3-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메톡시][1,4'-비피페리딘]-1'-일)-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-((3S)-3-[(3,3-디플루오로시클로부틸)옥시][1,4'-비피페리딘]-1'-일)-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-4-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-옥사졸-4-카르복스아미드, N-(5-클로로-2-플루오로벤질)-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-(시클로프로필메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-((3S)-3-[(시클로프로필메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일)-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-((3R)-3-[(시클로프로필메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일)-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[1-(2,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-(2-클로로페닐)-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-브로모-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-클로로-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3-프로필[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-시클로프로필-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-((3S)-3-에톡시[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-((3R)-3-에톡시[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3S)-3-(시클로부틸메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-(시클로부틸메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 포름산-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-(2-플루오로에틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(1,4'-비피페리딘)-1'-일)-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)시클로프로필]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-4-에틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(3S)-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(3R)-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3-페닐[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드,

[0462] 및

[0463] 레복세틴,

[0464] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0465] 본 발명의 바람직한 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0466] 화학식 (I)의 화합물로서

[0467] N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-(3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로프로필메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-

[illegible]

오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R), (3'S)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-(4-메틸아제판-1-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-(4-메틸아제판-1-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(5-플루오로-2-티에닐)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-4-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-{3-[(2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-({[1-(플루오로메틸)시클로프로필]메톡시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-({[1-(디플루오로메틸)시클로프로필]메톡시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-({[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3,3-디메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로부틸메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로프로필메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로부틸옥시)메틸]-[1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로프로필메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-에톡시[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-[(3R)-3-메틸피페리딘-1-일]아제판-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(6-메틸피리딘-3-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-벤질-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-({[3-플루오로부틸]옥시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-(3-({[3,3-디플루오로시클로부틸]메톡시}메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(4,6-디메틸피리딘-3-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-메톡시벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2,5-디플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-히드록시벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(2R)-2-페닐프로필]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(4-플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-3-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-플루오로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-메틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-3-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-메틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-(피리딘-4-일메틸)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-벤질-N-메틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-시클로프로필페닐)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(3-클로로벤질)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(1R)-1-(4-메틸페닐)에틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-(2-에틸피리딘-4-일)-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3S)-3-(메톡시메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-(메톡시메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{(3S)-3-[(시클로부틸옥시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{(3R)-3-[(시클로부틸옥시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-

1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3-이소프로필[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-((4S)-4-메틸아제판-1-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[4-((4R)-4-메틸아제판-1-일)피페리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3S)-3-[(2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-[(2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메톡시][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[3-(시클로부틸옥시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(3,3-디플루오로시클로부틸)옥시][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-4-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-옥사졸-4-카르복스아미드, N-(5-클로로-2-플루오로벤질)-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-(시클로프로필메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로프로필메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-{3-[(시클로프로필메톡시)메틸][1,4'-비피페리딘]-1'-일}-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[1-(2,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(3R)-3'-플루오로-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-(2-클로로페닐)-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-브로모-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-클로로-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3-프로필[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-시클로프로필-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3S)-3-에톡시[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-에톡시[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3S)-3-(시클로부틸메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(3R)-3-(시클로부틸메톡시)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 포름산-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[3-(2-플루오로에틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[(1,4'-비피페리딘)-1'-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)시클로프로필]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-4-에틸-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(3S)-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(3R)-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3-페닐[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드,

[0468] 및

[0469] 데시프란인,

[0470] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0471] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0472] 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물:

[0473] N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R*)-3-(메톡시메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아

줄-5-카르복스아미드, 4-클로로-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드 및 N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)시클로프로필]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드,

[0474] 및 노르아드레날린 재흡수 억제제,

[0475] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0476] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0477] 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물:

[0478] N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R*)-3-(메톡시메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-클로로-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드 및 N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)시클로프로필]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드

[0479] 및

[0480] 아토목세틴, 4-히드록시아토목세틴, CP-39,332, 달레달린, 에디복세틴, 에스레복세틴, 로르탈라민, 니속세틴, 레복세틴, 탈로프람, 탈수프람, 탄다민, 아메달린 및 빌록스를 포함하는 노르에피네프린 선택적 재흡수 억제제의 군으로부터 선택된 노르아드레날린 재흡수 억제제

[0481] 또는

[0482] 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 데스벤라팍신, 텍스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 둘록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신, 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 프로트립틸린, 라다팍신, 타펜타돌, 테닐록사진, 및 벤라팍신을 포함하는 비-선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제의 군으로부터 선택된 노르아드레날린 재흡수 억제제,

[0483] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0484] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0485] 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물:

[0486] N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R*)-3-(메톡시메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-클로로-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드 및 N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)시클로프로필]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드

[0487] 및

[0488] 아토목세틴 또는 4-히드록시아토목세틴,

[0489] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

[0490] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

[0491] 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물:

[0492] N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R*)-3-(메톡시메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-클로로-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드 및 N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)시클로프로필]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드

- [0493] 및
- [0494] 아토목세틴,
- [0495] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.
- [0496] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:
- [0497] 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물:
- [0498] N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R*)-3-(메톡시메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-클로로-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드 및 N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)시클로프로필]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드
- [0499] 및
- [0500] 레복세틴,
- [0501] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.
- [0502] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:
- [0503] 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물:
- [0504] N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R*)-3-(메톡시메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-클로로-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드 및 N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)시클로프로필]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드
- [0505] 및
- [0506] 데시프라민,
- [0507] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.
- [0508] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:
- [0509] N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드,
- [0510] 및
- [0511] 노르아드레날린 재흡수 억제제,
- [0512] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.
- [0513] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:
- [0514] N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드,
- [0515] 및
- [0516] 아토목세틴, 4-히드록시아토목세틴, CP-39,332, 달레달린, 에디복세틴, 에스레복세틴, 로르탈라민, 니속세틴, 레복세틴, 탈로프람, 탈수프람, 탄다민, 아메달린 및 빌록스를 포함하는 노르에피네프린 선택적 재흡수 억제제의 군으로부터 선택된 노르아드레날린 재흡수 억제제
- [0517] 또는
- [0518] 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 데스벤라팍신, 텍스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 둘록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신, 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 프로트립틸린, 라다팍신, 타펜타돌, 테닐록사진, 및 벤라팍신을 포함하는

비-선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제의 군으로부터 선택된 노르아드레날린 재흡수 억제제,

및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드,

및 아토목세틴, 레복세틴 또는 데시프라민인 노르아드레날린 재흡수 억제제,

및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드,

및

아토목세틴 또는 4-히드록시아토목세틴,

및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드,

및

아토목세틴,

및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드,

및

레복세틴,

및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태는 하기의 조합물에 관한 것이다:

N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드,

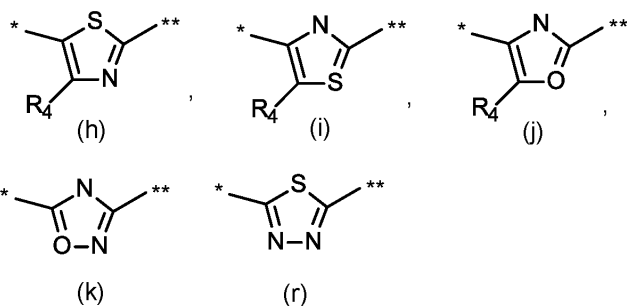
및

데시프라민,

및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

화학식 I의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물의 가능한 하위군에서,

X, Y 및 Z는 방향족 5-원 고리가 구조 화학식 h), i), j), k) 또는 (r)을 갖도록 선택되고;



여기서 *는 카르보닐 기에 대한 부착을 표시하고, **는 인접한 피페리딘 고리의 질소 원자에 대한 부착을 표시

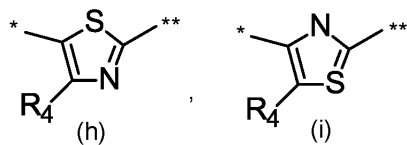
하고,

[0548] R₄는 수소, 메틸, 에틸, 시클로프로필, 트리플루오로메틸, 브로민, 염소, 페닐을 나타내고;

[0549] 여기서 페닐은 염소에 의해 치환될 수 있다.

[0550] 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물의 가능한 하위군에서,

[0551] X, Y 및 Z는 방향족 5-원 고리가 구조 화학식 (h) 또는 (i)를 갖도록 선택되고;



[0552]

[0553] 여기서 *는 카르보닐 기에 대한 부착을 표시하고, **는 인접한 피페리딘 고리의 질소 원자에 대한 부착을 표시하고,

[0554] R₄는 수소, 메틸, 에틸, 시클로프로필, 트리플루오로메틸, 브로민, 염소, 페닐을 나타내고;

[0555] 여기서 페닐은 염소에 의해 치환될 수 있다.

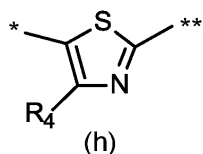
[0556] 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물의 가능한 하위군에서,

[0557] X는 S를 나타내고,

[0558] Y는 N을 나타내고,

[0559] Z는 C를 나타내고,

[0560] 생성된 화학식 (h)의 기에서,



[0561]

[0562] 여기서 *는 카르보닐 기에 대한 결합을 나타내고, **는 인접한 피페리딘-고리의 N-원자에 대한 결합을 나타내고,

[0563] R₄는 수소 또는 클로로를 나타낸다.

[0564] 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물의 또 다른 가능한 하위군에서,

[0565] R₁은 피리디닐 또는 페닐을 나타내고,

[0566] 여기서 피리디닐은 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸 및 트리플루오르메톡시의 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고;

[0567] 여기서 페닐은 메틸, 시클로프로필, 메톡시, 시아노, 히드록시, 플루오로, 클로로 및 트리플루오로메틸의 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있다.

[0568] 화학식 I의 화합물의 또 다른 가능한 하위군에서,

[0569] R₁은 3,5-디플루오로피리딘-2-일을 나타낸다.

[0570] 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물의 또 다른 가능한 하위군에서,

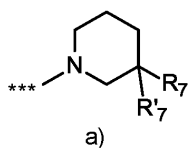
[0571] R₂는 수소를 나타내거나;

[0572] 또는

[0573] R_2 는 그가 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필 고리를 형성한다.

[0574] 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물의 또 다른 가능한 하위군에서,

[0575] R_6 은 화학식 a)의 기를 나타내고,



[0576] 여기서 ***는 인접한 피페리딘-고리에 대한 결합을 나타내고,
 [0577] R_7 은 수소를 나타내고,

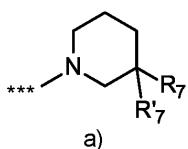
[0579] R'_7 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, 에톡시, 메톡시메틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시메틸, 시클로프로필메틸, 1-플루오로메틸, 시클로프로필메톡시메틸, 1-디플루오로메틸시클로프로필메톡시메틸, 1-트리플루오로메틸시클로프로필메톡시메틸, 시클로부틸메톡시, 시클로프로필메톡시, 시클로부틸옥시메틸, 시클로프로필메톡시메틸, 3,3-디플루오로시클로부틸메톡시메틸, 3-플루오로부틸옥시메틸, 2,2-디플루오로시클로프로필메톡시, 시클로부틸옥시, 3,3-디플루오로시클로부틸옥시, 2-플루오로에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 2-메톡시에틸 또는 tert-부틸이거나,

[0580] 또는

[0581] R_7 및 R'_7 은 서로 부착되고, 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필 고리를 형성한다.

[0582] 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물의 또 다른 가능한 하위군에서,

[0583] R_6 은 화학식 a)의 기를 나타내고,



[0584] 여기서 ***는 인접한 피페리딘-고리에 대한 결합을 나타내고,
 [0585] R_7 은 수소를 나타내고,

[0586] R'_7 은 메틸이거나,

[0587] 또는

[0588] 또는

[0589] R_7 및 R'_7 은 서로 부착되고, 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필 고리를 형성한다.

[0590] 화학식 I의 화합물의 또 다른 가능한 하위군에서, n은 1이다.

[0591] 화학식 I의 화합물의 추가의 가능한 하위군에서, m은 1이다.

[0592] 화학식 I의 화합물의 또 다른 가능한 하위군에서, p는 1이다.

[0593] 화학식 I의 화합물의 또 다른 가능한 하위군에서, q는 2이다.

[0594] 화학식 I의 화합물의 추가의 가능한 하위군에서, 화합물은 하기이다: N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 2-[4-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피페리딘-1-일]-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R*)-3-(메톡시메틸)[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드, 4-클로로-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드 또는

는 N-[1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)시클로프로필]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복사미드, 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

- [0595] 화학식 (I)의 바람직한 화합물은 하기이다: N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복사미드, 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.
- [0596] 화학식 (I)의 화합물, 그의 생성 및 아드레날린수용체 ADRA2C의 선택적 억제제로서의 그의 작용, 또는 호흡 곤란, 예컨대 수면-유발 호흡 곤란, 예컨대 중추성 및 폐쇄성 수면 무호흡, 코골이 (원발성 및 폐쇄성 코골이), 연하곤란, 말초 및 심장 혈관 장애, 예컨대 당뇨병성 미세혈관병증, 및 말초 및 중추 신경계의 장애, 예컨대 신경변성 및 신경염증성 장애의 치료 및/또는 예방은 일반적으로 WO 2021089683 A1에 개시되어 있고, 특히 화합물은 구체적으로 본 발명의 설명의 명백한 부분이고, 본원에 참조로 포함된다.
- [0597] 본원에 사용된 용어 유효량은 수면-관련 호흡 장애, 바람직하게는 폐쇄성 및 중추성 수면 무호흡 및 코골이의 치료 및/또는 예방에 효과적인 화학식 (I)의 화합물 및 노르아드레날린 재흡수 억제제의 조합물의 양을 지칭한다.
- [0598] 본 발명은 호흡기 장애, 수면-관련 호흡기 장애, 폐쇄성 수면 무호흡, 중추성 수면 무호흡 및 코골이의 치료 및/또는 예방 방법에 사용하기 위한 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물 및 노르아드레날린 재흡수 억제제의 조합물에 관한 것이다.
- [0599] 본 발명은 또한 호흡기 장애, 수면-관련 호흡기 장애, 폐쇄성 수면 무호흡, 중추성 수면 무호흡 및 코골이의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물 및 노르아드레날린 재흡수 억제제의 조합물의 용도에 관한 것이다.
- [0600] 더욱이, 본 발명은 수면-관련 호흡 장애 치료용 제약 조성물을 제조하기 위한, 1종 이상의 $\alpha 2$ -아드레날린수용체 하위유형 C (알파-2C) 길항제와 조합한 1종 이상의 노르아드레날린 재흡수 억제제의 용도에 관한 것이다.
- [0601] 본 발명의 추가의 대상은 수면-관련 호흡 장애, 바람직하게는 폐쇄성 및 중추성 수면 무호흡 및 코골이를 치료 및/또는 예방하는 방법에서의 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물 및 노르아드레날린 재흡수 억제제와 1종 이상의 다른 활성 화합물의 조합물의 용도이다.
- [0602] 본 발명의 추가의 대상은 수면-관련 호흡 장애, 바람직하게는 폐쇄성 및 중추성 수면 무호흡 및 코골이를 치료 및/또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물 및 노르아드레날린 재흡수 억제제의 적어도 1종의 조합물을 1종 이상의 불활성 비-독성 제약상 적합한 부형제와 조합하여 포함하는 의약이다.
- [0603] 본 발명은 추가로 수면-관련 호흡 장애, 바람직하게는 폐쇄성 및 중추성 수면 무호흡 및 코골이를 치료 및/또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물 및 노르아드레날린 재흡수 억제제와 1종 이상의 다른 활성 화합물의 적어도 1종의 조합물을 1종 이상의 불활성 비-독성 제약상 적합한 부형제와 조합하여 포함하는 의약에 관한 것이다.
- [0604] 본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 및 노르아드레날린 재흡수 억제제의 적어도 1종의 조합물 또는 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물 및 노르아드레날린 재흡수 억제제의 적어도 1종의 조합물을 불활성, 비-독성, 제약상 허용되는 첨가제와 조합하여 포함하는 의약을 전신 및/또는 국부 투여함으로써 수면-관련 호흡 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0605] 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물 및 노르아드레날린 재흡수 억제제의 조합물은 단독으로, 또는 필요에 따라 1종 이상의 다른 약리학적 활성 물질과 조합하여 사용될 수 있으며, 단 이러한 조합물은 바람직하지 않고 허용되지 않는 부작용을 유도하지 않는다. 수면-관련 호흡 장애, 바람직하게는 폐쇄성 및 중추성 수면 무호흡 및 코골이를 치료하기 위한 목적에 적합한 조합물의 바람직한 예는 하기를 포함한다:
- [0606] • 호흡 자극제 예컨대, 예로서 및 바람직하게는 테오필린, 독사프람, 니케타미드 또는 카페인;
- [0607] • 정신자극제 예컨대, 예로서 및 바람직하게는 모다피닐 또는 아르모다피닐;
- [0608] • 암페타민 및 암페타민 유도체 예컨대, 예로서 및 바람직하게는 암페타민, 메탐페타민 또는 메틸페니데이트;
- [0609] • 세로토닌 재흡수 억제제 예컨대, 예로서 및 바람직하게는 플루옥세틴, 파록세틴, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 세르트랄린 또는 플루복사민;
- [0610] • 5-HT₂ 수용체 길항제 및 세로토닌 재흡수 억제제 예컨대, 예로서 및 바람직하게는 트라조돈;

- [0611] · 세로토닌 전구체 예컨대, 예로서 및 바람직하게는 L-트립토판;
- [0612] · 노르아드레날린성 및 특이적 세로토닌성 항우울제 예컨대, 예로서 및 바람직하게는 미르타자핀;
- [0613] · 삼환계 항우울제 예컨대, 예로서 및 바람직하게는, 아미트립틸린, 프로트립틸린, 독세핀, 트리미프라민, 이미프라민, 클로미프라민 또는 데시프라민;
- [0614] · 무스카린성 수용체 길항제, 예로서 및 바람직하게는 옥시부티닌 또는 R-옥시부티닌;
- [0615] · GABA 효능제 예컨대, 예로서 및 바람직하게는 바클로펜;
- [0616] · 글루코코르티코이드, 예컨대, 예로서 및 바람직하게는 플루티카손, 부데소니드, 베클로메타손, 모메타손, 텍소코르톨 또는 트리암시놀론;
- [0617] · 칸나비노이드 수용체 효능제;
- [0618] · 카르보안히드라제 억제제 예컨대, 예로서 및 바람직하게는 아세타졸아미드, 메타졸아미드 또는 디클로페나미드;
- [0619] · 오피오이드 및 벤조디아제핀 수용체 길항제 예컨대, 예로서 및 바람직하게는 플루마제닐, 날록손 또는 날트렉손;
- [0620] · 콜린에스테라제 억제제 예컨대, 예로서 및 바람직하게는 네오스티그민, 피리도스티그민, 피소스티그민 도네페질, 갈란타민 또는 리바스티그민;
- [0621] · 식욕 억제제, 예컨대, 예로서 및 바람직하게는 시부트라민, 오피라메이트, 펜테르민, 리파제 억제제 또는 칸나비노이드 수용체 길항제;
- [0622] · 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제.
- [0623] 본 발명의 바람직한 대상은 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물 및 노르아드레날린 재흡수 억제제의 조합물을 무스카린성 수용체 길항제, 5-HT₂ 수용체 길항제 및 세로토닌 재흡수 억제제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, 이노제, 코르티코스테로이드로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 추가의 활성 성분과 조합하여 포함하는 의약이다.
- [0624] 본 발명의 바람직한 대상은 호흡기 장애, 수면-관련 호흡기 장애, 폐쇄성 수면 무호흡, 중추성 수면 무호흡 및 코골이의 치료 및/또는 예방을 위한, 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물 및 노르아드레날린 재흡수 억제제의 조합물을 포함하는 의약이다.
- [0625] 본 발명의 바람직한 대상은 수면-관련 호흡 장애, 바람직하게는 폐쇄성 수면 무호흡 및 중추성 수면 무호흡 및 코골이를 치료 및/또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물 및 노르아드레날린 재흡수 억제제의 조합물, 및 무스카린성 수용체 길항제, 5-HT₂ 수용체 길항제 및 세로토닌 재흡수 억제제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, 이노제, 코르티코스테로이드로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 다른 활성 화합물을 포함하는 조합물이다.
- [0626] 본 발명의 또 다른 바람직한 대상은 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물 및 노르아드레날린 재흡수 억제제의 조합물을 무스카린성 수용체 길항제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 다른 활성 화합물과 조합하여 포함하는 의약이다.
- [0627] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 무스카린성 수용체 길항제, 예로서 및 바람직하게는 옥시부티닌 또는 (R)-옥시부티닌과 조합하여 투여된다.
- [0628] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 무스카린성 수용체 길항제, 예로서 및 바람직하게는 (R)-옥시부티닌과 조합하여 투여된다.
- [0629] 본 발명의 또 다른 바람직한 대상은 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물 및 노르아드레날린 재흡수 억제제의 조합물을 5-HT₂ 수용체 길항제 및 세로토닌 재흡수 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 다른 활성 화합물과 조합하여 포함하는 의약이다.
- [0630] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 5-HT₂ 수용체 길항제 및 세로토닌 재흡수 억제제, 예로서 및 바람직하게는 트라조돈과 조합하여 투여된다.

- [0631] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 미네랄코르티코이드 수용체 길항제, 예로서 및 바람직하게는 스피로노락톤, 에플레레논 또는 피네레논과 조합하여 투여된다.
- [0632] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 이노제, 예로서 및 바람직하게는 푸로세미드, 부메타니드, 토르세미드, 벤드로플루메티아지드, 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 히드로플루메티아지드, 메티클로티아지드, 폴리티아지드, 트리클로르메티아지드, 클로르탈리돈, 인다파미드, 메톨라존, 퀴네타존, 아세타졸아미드, 디클로르페나미드, 메타졸아미드, 글리세롤, 이소소르비드, 만니톨, 아밀로리드 또는 트리암테렌과 조합하여 투여된다.
- [0633] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 코르티코스테로이드, 예로서 및 바람직하게는 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 트리암시놀론, 텍사메타손, 베타메타손, 베클로메타손, 플루티솔리드, 부테소니드 또는 플루티카손과 조합하여 투여된다.
- [0634] 필요한 경우, 본 발명에 따른 화학식 (I)의 아릴 피페라진은 또한 1종 이상의 의료 기술 장치 또는 보조제의 사용과 함께 사용될 수 있으며, 단 이는 원치않고 허용되지 않는 부작용으로 이어지지 않는다. 이러한 조합 적용에 적합한 의료 장치 및 보조제는, 예로서 및 바람직하게는 하기와 같다:
- [0635] · 기도 양압 환기를 위한 장치, 예컨대, 예로서 및 바람직하게는 CPAP (연속식 기도 양압) 장치, BiPAP (양단식 기도 양압) 장치 및 IPPV (간헐적 양압 환기) 장치;
- [0636] · 설하 신경의 신경자극기;
- [0637] · 구강내 보조제 예컨대, 예로서 및 바람직하게는 돌출부 고정기;
- [0638] · 비강 일회용 밸브;
- [0639] · 비강 스텐트.
- [0640] 본 발명에 따른 화학식 (I)의 치환된 헤테로시클릭 카르복스아미드 및 노르아드레날린 재흡수 억제제는 전신으로 및/또는 국부로 작용할 수 있다. 이러한 목적을 위해, 이들은 적합한 방식으로, 예를 들어 경구, 비경구, 폐, 폐내 (흡입), 비강, 비강내, 인두, 설측, 설하, 협측, 직장, 피부, 경피, 결막 또는 귀 경로에 의해, 또는 이식물 또는 스텐트로서 투여될 수 있다.
- [0641] 본 발명의 추가의 대상은 경구, 비경구, 폐, 폐내 (흡입), 비강, 비강내, 인두, 설측, 설하, 협측, 직장, 피부, 경피, 결막 또는 귀 경로에 의한 전신 및/또는 국부 투여를 위한, 또는 이식물 또는 스텐트로서의, 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물 및 노르아드레날린 재흡수 억제제의 조합물을 포함하는 제약 조성물이다. 바람직한 투여는 경구 경로이다.
- [0642] 이들 투여 경로를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 적합한 투여 형태로 투여될 수 있다.
- [0643] 경구 투여의 경우, 최신 기술에 따라 기능하고, 본 발명에 따른 화합물을 신속하게 및/또는 변형된 방식으로 방출하며, 본 발명에 따른 화합물을 결정질 및/또는 무정형 및/또는 용해된 형태로 함유하는 투여 형태, 예컨대 예를 들어 정제 (비코팅 또는 코팅된 정제, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물의 방출을 제어하는 위액-저항성 또는 지연 용해 또는 불용성 코팅을 갖는 정제), 구강 내에서 신속하게 분해되는 정제 또는 필름/웨이퍼, 필름/동결건조물, 캡슐 (예를 들어, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐), 당의정, 과립, 펠릿, 분말, 에멀전, 현탁액, 에어로졸 또는 용액이 적합하다.
- [0644] 비경구 투여는 흡수 단계를 생략하거나 (예를 들어, 정맥내, 동맥내, 심장내, 척수내 또는 요추내 투여) 또는 흡수를 수반하여 (예를 들어, 근육내, 피하, 피내, 경피 또는 복강내 투여) 수행될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 투여 형태는 용액, 현탁액, 에멀전, 동결건조물 또는 멸균 분말 형태의 주사 및 주입 체제를 포함한다.
- [0645] 다른 투여 경로의 경우, 예를 들어 흡입 체제 (분말 흡입기 및 네블라이저 포함), 점비제, 용액 또는 스프레이, 인두 스프레이, 설측, 설하 또는 협측 투여용 정제, 정제, 필름/웨이퍼 또는 캡슐, 좌제, 경구 또는 안과용 체제, 질 캡슐, 수현탁액 (로션, 진탕성 혼합물), 친지성 현탁액, 연고, 크림, 경피 치료 시스템 (예를 들어, 플라스터), 유액, 페이스트, 발포제, 산포제, 이식물 또는 스텐트가 적합하다.
- [0646] 경구 투여가 바람직하다.
- [0647] 본 발명에 따른 화합물은 언급된 투여 형태로 전환될 수 있다. 이는 불활성, 비-독성, 제약상 적합한 첨가제와 혼합함으로써 그 자체로 공지된 방식으로 수행될 수 있다. 이들 첨가제는 담체 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로

스, 락토스, 만니톨), 용매 (예를 들어, 액체 폴리에틸렌 글리콜), 유화제 및 분산제 또는 습윤제 (예를 들어, 소듐 도데실술페이트, 폴리옥시소르비탄 올레이트), 결합제 (예를 들어, 폴리비닐피롤리돈), 합성 및 천연 중합체 (예를 들어, 알부민), 안정화제 (예를 들어, 항산화제, 예컨대 예를 들어 아스코르브산), 착색제 (예를 들어, 무기 안료, 예컨대 예를 들어 산화철) 및 향미 또는 냄새 교정제를 포함한다.

[0648] 일반적으로, 경구 투여에서 효과적인 결과를 달성하기 위해, 약 0.01 내지 100 mg/kg, 바람직하게는 약 0.1 내지 10 mg/kg 체중의 양을 투여하는 것이 유리한 것으로 밝혀졌다. 비강 또는 인두 투여에서, 투여량은 약 0.01 μg/kg 내지 1000 μg/kg, 바람직하게는 약 0.1 내지 500 μg/kg 체중이다. 그럼에도 불구하고, 때때로 체중, 투여 경로, 활성 물질에 대한 개별 반응, 제제의 성질 및 투여가 일어나는 시간 또는 간격에 따라 상기 양으로부터 벗어나는 것이 필요할 수 있다. 따라서, 일부 경우에는 상기 언급된 최소량 미만으로 관리하는 것이 충분할 수 있는 반면에, 다른 경우에는 언급된 상한을 초과해야 한다. 보다 많은 양의 투여의 경우, 이들을 하루에 걸쳐 여러 개별 투여로 나누는 것이 권장될 수 있다.

[0649] 바람직한 투여는 화학식 (I)의 화합물의 경구 경로 및 노르아드레날린 재흡수 억제제의 경구 경로이다.

[0650] 경구 투여의 경우, 최신 기술에 따라 기능하고, 본 발명에 따른 화합물을 신속하게 및/또는 변형된 방식으로 방출하며, 본 발명에 따른 화합물을 결정질 및/또는 무정형 및/또는 용해된 형태로 함유하는 투여 형태, 예컨대 예를 들어 정제 (비코팅 또는 코팅된 정제, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물의 방출을 제어하는 위액-저항성 또는 지연 용해 또는 불용성 코팅을 갖는 정제), 구강 내에서 신속하게 분해되는 정제 또는 필름/웨이퍼, 필름/동결건조물, 캡슐 (예를 들어, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐), 당의정, 과립, 펠릿, 분말, 에멀전, 현탁액, 에어로졸 또는 용액이 적합하다.

[0651] C. 실험 방법 - α2-아드레날린수용체 하위유형 C (알파-2C) 길항제와 노르아드레날린 재흡수 억제제의 조합물

[0652] α2-아드레날린수용체 하위유형 C (알파-2C) 길항제와 노르아드레날린 재흡수 억제제의 조합물의 유리한 약리학적 특성은 하기 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0653] 수면 무호흡에서 본 발명에 따른 α2-아드레날린수용체 하위유형 C (알파-2C) 길항제와 노르아드레날린 재흡수 억제제의 조합물의 치료 잠재력은 폐쇄성 수면 무호흡 (OSA)의 돼지 모델에서 전임상적으로 평가될 수 있다.

[0654] 음압을 사용하여, 마취되고 자발적으로 호흡하는 돼지에서 상기도의 허탈 및 이에 따른 폐쇄를 유도하는 것이 가능하다 (Wirth K.J. et al., Sleep 36(5) (2013) pp. 699-708).

[0655] 독일 랜드레이스(Landrace) 돼지를 모델에 사용한다. 돼지를 마취시키고 기관절개한다. 2개의 기관 캐놀라를 기관에 삽입하는데, 하나는 기관의 문측 부분에 삽입하고, 다른 하나는 기관의 미측 부분에 삽입한다. 연결편을 사용하여, 문측 캐놀라를 음압 장치 및 원위 기관 캐놀라로의 튜브에 연결한다. 원위 기관 캐놀라를 자유로운 기관 호흡을 위해 제공되는 연결편을 통해 대기로의 개방 단부를 갖는 튜브에 추가로 연결하여, 상기도를 우회한다. 이들 튜브의 적절한 개방 및 클램핑에 의해, 호흡은 비강 호흡에서 상기도를 우회하여 미측 기관 캐놀라를 통한 호흡으로 전환될 수 있고, (고립된) 상기도는 음압 장치에 연결되어, 흡기 방향으로의 기류를 유도할 수 있다.

[0656] 특정 시점에서, 돼지를 미측 캐놀라를 통해 호흡시키고 -50, -100 및 -150 cm 워터 헤드 (cm H₂O)의 음압을 상기도에 적용함으로써 상기도의 허탈성을 시험한다. 이는 상기도 허탈을 유발하며, 그 자체로 기류의 중단 및 튜브 시스템에서의 압력 강하로 나타난다. 이 시험은 시험 물질의 투여 전에 및 시험 물질의 투여 후에 특정 간격으로 수행된다. 적절하게 효과적인 시험 물질은 흡기 단계에서 이러한 호흡기도의 허탈을 방지할 수 있다.

[0657] 상기 OSA 돼지 모델에서, 0.01 mg/kg의 십이지장내 투여를 이용한 화학식 (I)의 α2-아드레날린수용체 하위유형 C (알파-2C) 길항제, 예컨대 N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복사미드의 전신 적용은 십이지장내 적용 후 어떤 시점에서든 -50, -100 및 -150 cm 헤드 (cm H₂O)의 음압 모두에서 모든 돼지의 상기도 허탈성을 억제하지는 못하였다. 십이지장내 투여 후 120분 시점에 상기도 허탈성은 -50 및 -100 cm 헤드 (cm H₂O)의 음압에서 억제되었고, 십이지장내 투여 후 150분 시점에 상기도 허탈성은 -50 cm 헤드 (cm H₂O)의 음압에서 억제되었다 (표 1, 2 및 3 및 도 1 참조). 20 μg/kg의 볼루스 주사의 정맥내 투여, 및 이어서 4시간 동안 12.5 μg/kg/h의 정맥내 주입을 통한 노르아드레날린 재흡수 억제제 아도복세틴의 전신 적용은 어떤 시간에서도 -50, -100 및 -150 cm 헤드 (cm H₂O)의 음압 모두에서 모든 돼지의 상기도 허탈성을 억제하지는 못하였다 (표 4, 5 및 6 및 도 2 참조). 상기 비유효 용량의 화학식 (I)의 α2-아드레날린수용체 하위유형 C (알파-2C) 길항제 N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸

[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드와 상기 비유효 용량의 노르아드레날린 재흡수 억제제 아토목세틴의 조합물은 -50, -100 및 -150 cm 헤드 (cm H₂O)의 모든 음압에서 5시간 30분 초과 동안 상기도 허탈성을 억제한다 (표 7, 8 및 9 및 도 3 참조).

[0658] 도 1: 상이한 수준의 음압에서의 상기도 허탈성에 대한, 시점 0분에 제공된 0.01 mg/kg의 화학식 (I)의 α2-아드레날린수용체 하위유형 C (알파-2C) 길항제 N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드의 십이지장내 투여의 효과. 허탈을 갖지 않는 돼지의 백분율을 제공한다. 평균 값.

[0659] 표 1: -50 cm 헤드 (cm H₂O)의 음압에서 0.01 mg/kg의 화학식 (I)의 α2-아드레날린수용체 하위유형 C (알파-2C) 길항제 N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드의 십이지장내 투여

	시간, 분	-50 cm H ₂ O에서 허탈을 갖지 않는 돼지 퍼센트, %
	0	0
	30	0
	60	25
	90	75
	120	100
	150	100
	180	75
	240	50
	270	25
	300	25

[0660]

[0661] 표 2: -100 cm 헤드 (cm H₂O)의 음압에서 0.01 mg/kg의 화학식 (I)의 α2-아드레날린수용체 하위유형 C (알파-2C) 길항제 N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드 십이지장내 투여

	시간, 분	-100 cm H ₂ O에서 허탈을 갖지 않는 돼지 퍼센트, %
	0	0
	30	0
	60	0
	90	75
	120	100
	150	75
	180	50
	240	25
	270	25
	300	0

[0662]

[0663] 표 3: -150 cm 헤드 (cm H₂O)의 음압에서 0.01 mg/kg의 화학식 (I)의 α2-아드레날린수용체 하위유형 C (알파-

2C) 길항제 N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드의 십이지장내 투여

	시간, 분	-150 cm H ₂ O에서 허탈을 갖지 않는 돼지 퍼센트, %
	0	0
	30	0
	60	0
	90	0
	120	50
	150	25
	180	0
	240	0
	270	0
	300	0

[0664]

[0665]

표 4, 5 및 6, 및 도 2: 상이한 수준의 음압에서의 상기도 허탈성에 대한, 시점 0분에 주어진 노르아드레날린 재흡수 억제제 아토목세틴의 20 µg/kg의 볼루스 주사의 정맥내 투여, 및 이어서 4시간 동안 12.5 µg/kg/h의 정맥내 주입의 효과. 허탈을 갖지 않는 돼지의 백분율을 제공한다. 평균 값.

[0666]

표 4: -50 cm 헤드 (cm H₂O)의 음압에서 노르아드레날린 재흡수 억제제 아토목세틴의 20 µg/kg의 정맥내 볼루스 주사, 및 이어서 4시간 동안 12.5 µg/kg/h의 정맥내 주입

시간, 분	-50 cm H ₂ O에서 허탈을 갖지 않는 돼지 퍼센트, %
0	0
10	0
30	0
60	0
120	0
180	0
240	0

[0667]

[0668]

표 5: -100 cm 헤드 (cm H₂O)의 음압에서 노르아드레날린 재흡수 억제제 아토목세틴 20 µg/kg의 정맥내 볼루스 주사, 및 이어서 4시간 동안 12.5 µg/kg/h의 정맥내 주입

시간, 분	-100 cm H ₂ O에서 허탈을 갖지 않는 돼지 퍼센트, %
0	0
10	0
30	0
60	0
120	0
180	0
240	0

[0669]

[0670]

표 6: -100 cm 헤드 (cm H₂O)의 음압에서 노르아드레날린 재흡수 억제제 아토목세틴 20 μg/kg의 정맥내 볼루스 주사, 이어서 4시간 동안 12.5 μg/kg/h의 정맥내 주입

시간, 분	-150 cm H ₂ O에서 허탈을 갖지 않는 돼지 퍼센트, %
0	0
10	0
30	0
60	0
120	0
180	0
240	0

[0671]

[0672]

표 7: 비유효 용량의 N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드와 비유효 용량의 노르아드레날린 재흡수 억제제 아토목세틴의 조합물은 -50 cm 헤드 (cm H₂O)의 음압에서 상기도 허탈성을 억제함

	시간, 분	-50 cm H ₂ O에서 허탈을 갖지 않는 돼지 퍼센트, %
	0	0
	30	100
	60	100
	120	100
	180	100
	240	100
	300	100
	360	100

[0673]

[0674]

표 8: 비유효 용량의 N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드와 비유효 용량의 노르아드레날린 재흡수 억제제 아토목세틴의 조합물은 -100 cm 헤드 (cm H₂O)의 음압에서 상기도 허탈성을 억제함

	시간, 분	-100 cm H ₂ O에서 허탈을 갖지 않는 돼지 퍼센트, %
	0	0
	30	100
	60	100
	120	100
	180	100
	240	100
	300	100
	360	100

[0675]

[0676]

표 9: 비유효 용량의 N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[(3R)-3-메틸[1,4'-비피페리딘]-1'-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드와 비유효 용량의 노르아드레날린 재흡수 억제제 아토목세틴의 조합물은 -150 cm 헤드 (cm H₂O)의 음압에서 상기도 허탈성을 억제함

	시간, 분	-150 cm H ₂ O에서 허탈을 갖지 않는 돼지 퍼센트, %
	0	0
	30	100
	60	100
	120	100
	180	0
	240	0
	300	50
	360	100

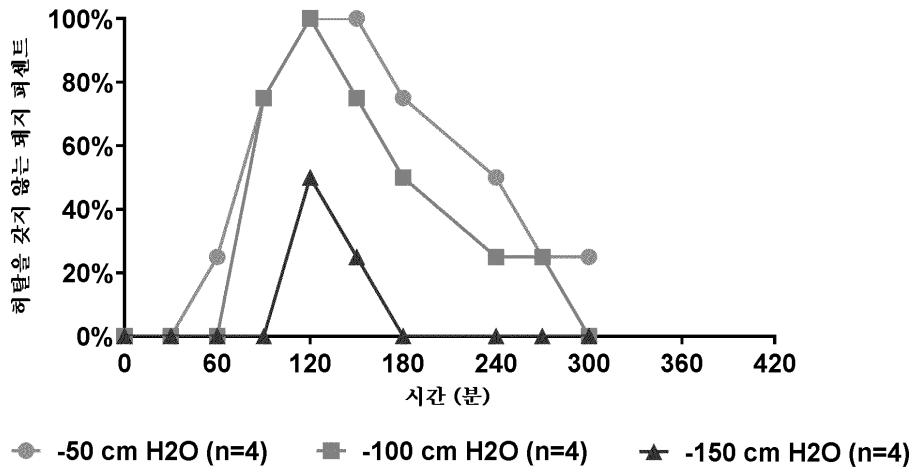
[0677]

[0678]

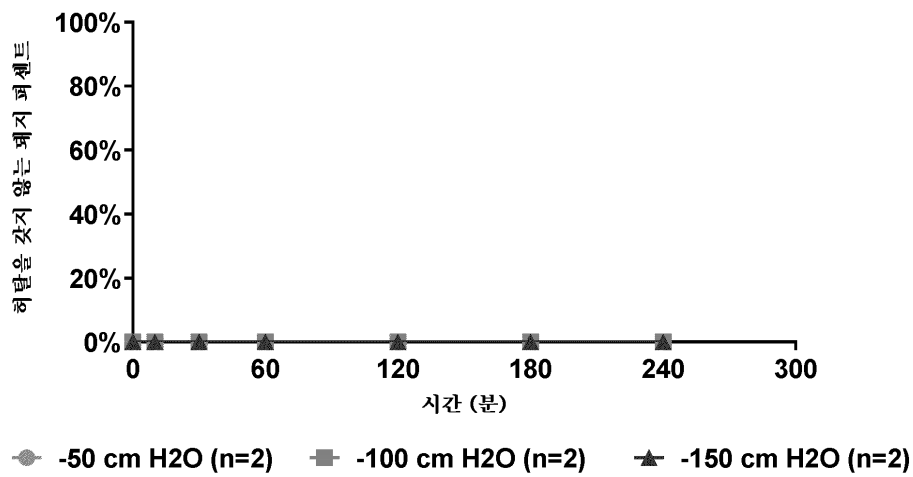
비유효 용량의 아드레날린수용체 ADRA2C 억제제와 비유효 용량의 노르아드레날린 재흡수 억제제 아토목세틴의 조합물은 각각의 치료 단독에 비해 상승작용적 효능으로 상기도 허탈성을 억제하는 것으로 밝혀졌다. 상기 언급된 데이터로부터, 화학식 (I)의 아드레날린수용체 ADRA2C 억제제와 노르아드레날린 재흡수 억제제의 조합물이 각각의 치료 단독과 비교하여 상승작용적 효능으로 상기도 허탈성을 억제하고, 따라서 수면-관련 호흡 장애, 바람직하게는 폐쇄성 및 중추성 수면 무호흡 및 코골이를 치료하는 데 적합하다는 것을 추론할 수 있다.

도면

도면1



도면2



도면3

