(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0152296
(43) 공개일자 2022년11월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7035100
(22) 출원일자(국제) 2021년03월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년10월07일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2021/050638
(87) 국제공개번호 WO 2021/181122
국제공개일자 2021년09월16일
(30) 우선권주장
2003668.7 2020년03월13일 영국(GB)

(71) 출원인
헵테얼즈 테라퓨틱스 리미티드
영국 씨비21 6디지, 캠브리지쉬어, 캠브리지, 그레이트 아빙돈, 그란타 파크
(72) 발명자
버크넬 사라 조안느
영국 씨비21 6디지, 캠브리지쉬어, 캠브리지, 그레이트 아빙턴, 그란타 파크, 씨/오 헵테얼즈 테라퓨틱스 리미티드
왓슨 스티븐 폴
영국 씨비21 6디지, 캠브리지쉬어, 캠브리지, 그레이트 아빙턴, 그란타 파크, 씨/오 헵테얼즈 테라퓨틱스 리미티드
오브라이언 마이클 알리스테어
영국 씨비21 6디지, 캠브리지쉬어, 캠브리지, 그레이트 아빙턴, 그란타 파크, 씨/오 헵테얼즈 테라퓨틱스 리미티드
(74) 대리인
강명구

전체 청구항 수 : 총 25 항

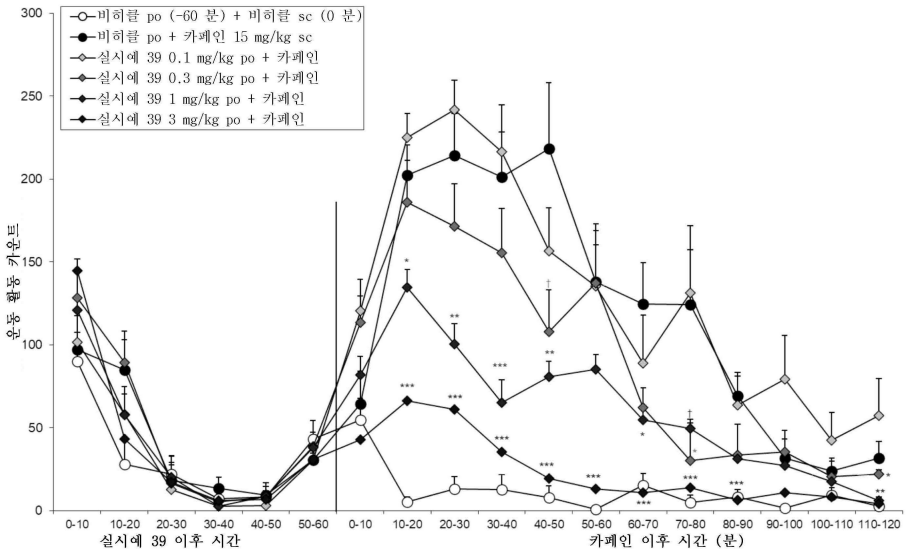
(54) 발명의 명칭 **GPR52 조절제 화합물**

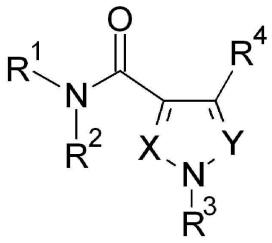
(57) 요 약

본원의 개시내용은 화학식 (1)의 신규 화합물:

(뒷면에 계속)

대 표 도





(1)

및 이의 염 (여기서 X, Y, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 본원에 기재됨), GPR52 수용체와 관련된 장애 위험의 치료, 예방, 개선, 제어 또는 감소에서의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)

C07D 401/14 (2013.01)

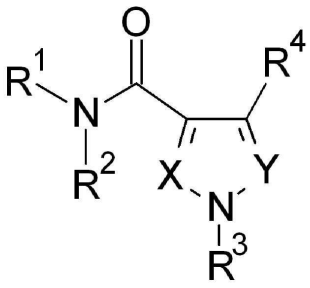
C07D 405/14 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (1)의 화합물:



(1)

또는 이의 염, 여기서;

X는 N 또는 CR^5이고;

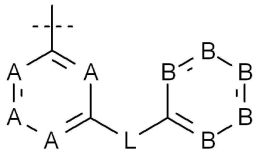
Y는 N 또는 CR^6이고;

R^1은 H, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기가 OH로 치환되지 않는 경우, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기의 한 원자는 N에 직접 부착되지 않거나 N에 직접 부착된 탄소 원자에 부착되지 않은 O 원자로 임의로 대체될 수 있고; 또는 R^1은 R^2에 연결되어 OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 4, 5, 6 또는 7-원 고리를 형성하고;

R^2는 H 또는 OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이고; 또는 R^2는 R^1에 연결되어 OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 4, 5, 6 또는 7-원 고리를 형성하고;

R^4, R^5 및 R^6은 H, CN, 할로, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기가 OH로 치환되지 않는 경우, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기의 한 원자는 O에 의해 임의로 대체될 수 있고;

R^3은 하기 화학식의 기이고:



여기서, 각 A는 독립적으로 N 또는 CR^7이고;

L은 CH_2 또는 CHOH이고;

각 B는 독립적으로 N, CR^8, CR^9 또는 CR^{10}이고;

R^7은 H, 할로, CN 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

R^8, R^9 및 R^{10}은 H, CN, 할로, 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬 기의 한 원자는 O, N, S로부터 선택된 헤테로원자 및 이들의 산화된 형태로 임의로 대체될 수 있음.

청구항 2

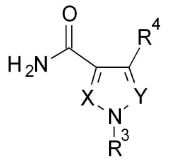
제1항에 있어서, R^1은 H, 메틸, 옥세타닐, CH_2CH_2OH 및 $CH_2CH_2OCH_3$으로부터 선택되거나, R^1은 R^2에 연결되어 5-원 고리를 형성하는 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2는 H 또는 메틸이거나, R^1에 연결되어 5-원 고리를 형성하는 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 화학식 (2a)의 화합물:



(2a);

또는 이의 염인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, X는 N, CH, CCH_3 또는 CCH_2OH인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 N, CH 또는 CCH_3인 화합물.

청구항 7

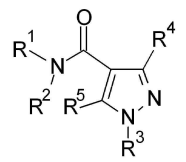
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 H, 메틸, 메톡시, Cl, CHF_2, CF_3, 에틸, CN, 사이클로프로필, CH_2OH 및 CH_2OCH_3으로부터 선택되는 화합물.

청구항 8

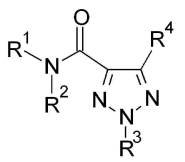
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 및 R^6은 H, 메틸 및 CH_2OH로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 9

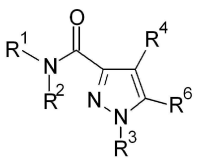
제1항에 있어서, 화학식 (3a), (3b), (3c) 또는 (3d)의 화합물:



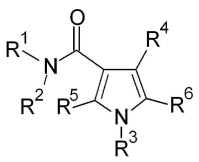
(3a);



(3b);



(3c);

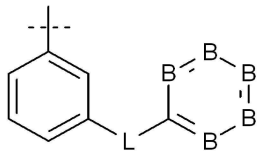
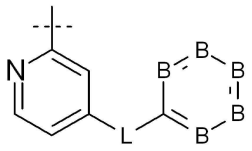
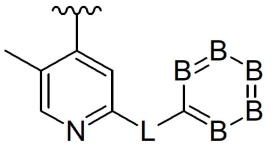


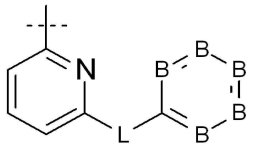
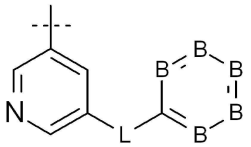
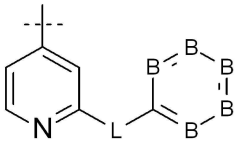
(3d);

또는 이의 염인 화합물.

청구항 10

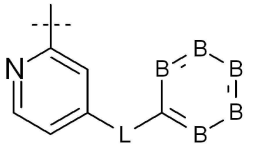
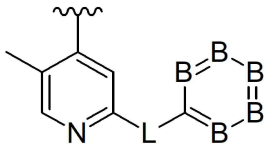
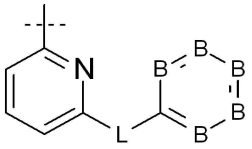
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은:

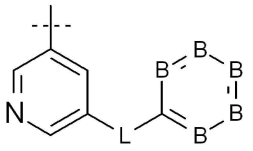
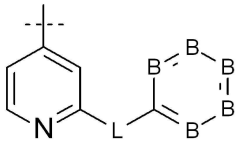

;

;

;


;

; 또는

인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은:


;

;

;

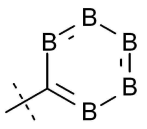

; 또는

인 화합물.

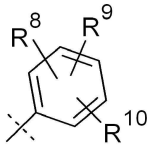
청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, L은 CH_2인 화합물.

청구항 13

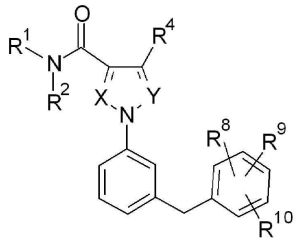
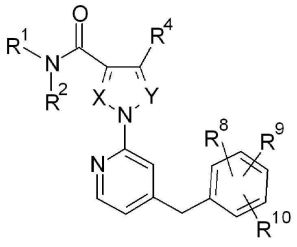
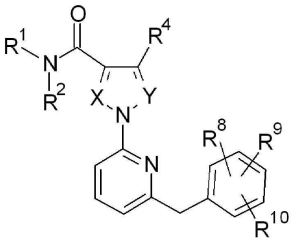
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 기:

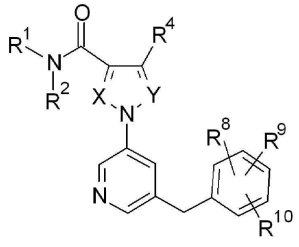
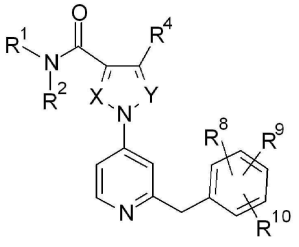
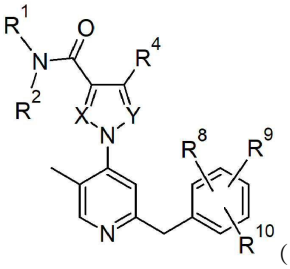

는:


인 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, 화학식 (4a), (4b), (4c), (4d), (4e) 또는 (4f)의 화합물:

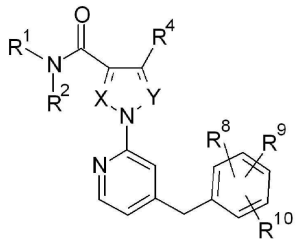
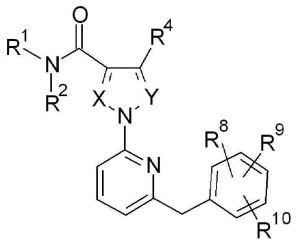
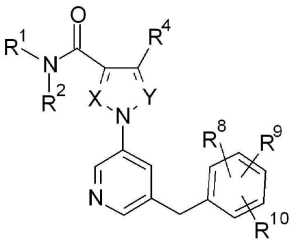

(4a);

(4b);

(4c);

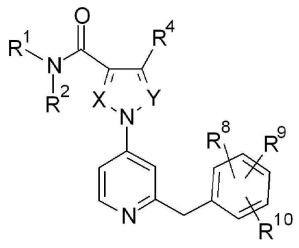
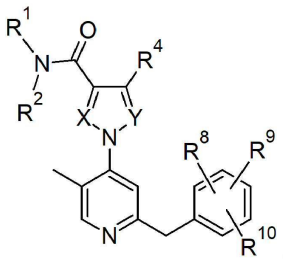

(4d);

(4e);

(4f);

또는 이의 염인 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, 화학식 (4b), (4c), (4d), (4e) 또는 (4f)의 화합물:


(4b);

(4c);

(4d);


(4e);

(4f);

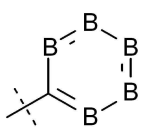
또는 이의 염인 화합물.

청구항 16

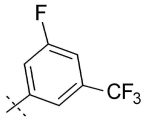
제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^8, R^9 및 R^{10}은 H, F, CHF_2 및 CF_3으로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

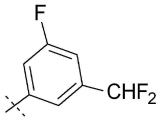
청구항 17

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 기:



는:



또는


인 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

2-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3,5-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메톡시-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

2-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-5-메틸-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드;

2-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-메틸-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-메톡시-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

(1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온;

1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-*N*,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-*N*,*N*,3-트리메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메틸-*N*-(옥세탄-3-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-*N*-(2-하이드록시에틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-*N*-(2-메톡시에틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

3-클로로-1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

3-(디플루오로메틸)-1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

3-에틸-1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

3-시아노-1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

3-사이클로프로필-1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*,5-디메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*,*N*-디메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

(1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-일)(피롤리딘-1-일)메탄온;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-(옥세탄-3-일)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-(2-하이드록시에틸)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-(2-메톡시에틸)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-(2-하이드록시에틸)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-*N*-(2-하이드록시에틸)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-*N*,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(4-{[3-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐]메틸}피리딘-2-일)-*N*,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-*N*-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-*N*-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-(하이드록시메틸)-*N*-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-5-메틸피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-*N*-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

2-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-메틸-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드;

1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*,4-디메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

2-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*,5-디메틸-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드;

1-(2-((3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)(하이드록시)메틸)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미

드;

또는 이의 염.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, GPR52 수용체 조절제 활성을 갖는 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, GPR52 수용체 작용제로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 정의된 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 22

의약에서 사용하기 위한 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제21항에 따른 조성물.

청구항 23

정신 장애; 신경정신병적 장애; 신경퇴행성 장애; 정신병적 장애; 인지 장애; 신경인지 장애; 추체외로 장애; 운동 장애; 운동근육 장애; 과운동성 운동 장애; 긴장증; 기분 장애; 우울 장애; 불안 장애; 강박 장애(OCD); 자폐 스펙트럼 장애; 우울 장애; 시상하부 장애; 뇌하수체 장애; 프로락틴 관련 장애; 외상 또는 스트레스 관련 장애; 파괴적 충동조절 또는 품행 장애; 수면-각성 장애; 물질 관련 장애; 중독 장애; 행동 장애; 전두엽기능저하; 결절누두, 중변연계, 중피질, 또는 흑질선조체 경로의 이상; 선조체에서 감소된 활성; 피질 기능장애; 신경인지 기능장애 또는 이와 관련된 병태 또는 증상의 치료에서 사용하기 위한 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제21항에 따른 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 장애 또는 증상은 조현병, 우울증, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 범불안 장애, 강박 장애(OCD), 공황 장애, 양극성 장애, 중독/충동 조절 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 정신병, 무쾌감증, 초조, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 혈관성 치매, 루이소체병, 전두측두엽 치매, 투렛 증후군, 고프로락틴혈증, 뇌하수체 선종, 프로락틴종, 두개인두종, 쿠싱병, 요붕증, 비기능성 종양, 비만, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 정좌불능 및 관련 동작, 무정위운동증, 운동실조, 도리깨질증, 반도리깨질증, 무도병, 무도무정위운동증, 운동이상증, 지연성 운동이상증, 신경이완제 유발 운동이상증, 근간대경련, 거울 운동 장애, 발작성 운동유발 운동이상증, 하지 불안 증후군, 경련, 상동증적 운동 장애, 상동증, 틱 장애, 진전, 윌슨병, 분열형 인격 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 정신분열형 장애, 분열정동 장애, 물질 또는 약물 유발 정신병적 장애, 망상, 환각, 와해된 사고, 극도로 와해되거나 비정상적인 운동 행동, 긴장증, 주요 우울 장애, 1형 양극성 장애, 2형 양극성 장애, 순환성 장애, 물질 또는 약물 유발 양극성 및 관련 장애, 다른 의학적 상태로 인한 양극성 및 관련 장애, 분리 불안 장애, 선택적 함구증, 특정 공포증, 사회 불안 장애, 공황 장애, 광장공포증, 범불안 장애, 물질 또는 약물 유발 불안 장애, 다른 의학적 상태로 인한 불안 장애, 섬망, 주요 신경인지 장애, 경미한 신경인지 장애, 기억상실, 치매, 발달성 협응 장애, 상동증적 운동 장애, 뇌졸중 후 효과, 치상핵적핵담창구시상하핵 위축증, 감소된 감정 표현, 무욕증, 무언어증 및 비사회성으로부터 선택되는, 사용을 위한 화합물 또는 조성물

청구항 25

제23항에 있어서, 장애 또는 증상은 조현병, 우울증, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 범불안 장애, 강박 장애(OCD), 공황 장애, 양극성 장애, 중독/충동 조절 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 정신병, 신경인지 장애, 섬망, 무쾌감증, 초조, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 혈관성 치매, 루이소체병, 전두측두엽 치매, 투렛 증후군, 고프로락틴혈증, 비만, 및 외상 후 스트레스 장애(PTSD)로부터 선택되는, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 신규 화합물 및 G-단백질 결합 수용체 52(GPR52) 조절제로서의 이들의 용도에 관한 것이다. 본원에 기재된 화합물은 GPR52 수용체가 관련되거나 GPR52 수용체의 조절이 유익할 수 있는 질환의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다. 본 출원은 또한 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 GPR52 수용체가 관련되거나 GPR52 수용체의 조절이 유익할 수 있는 질환의 예방 또는 치료에서 이들 화합물 및 조성물의 제조 및 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] G-단백질 결합 수용체 52(GPR52)는 선조체 및 피질에서 고도로 발현되는 구성적으로 활성인 Gs 결합된 고아 수용체이다. GPR52는 선조체에서 도파민 D2 중형 돌기 뉴런에서 독점적으로 발현되고, 피질에서 도파민 D1 수용체를 발현하는 피질 피라미드 뉴런에서 발견된다 (Komatsu et al, 2014, PLoS One 9:e90134). 국소화 및 기능적 결합에 기반하여, GPR52는 전두선조체 및 변연계 도파민의 조절에서 역할을 하는 것으로 제안되고 따라서 신경정신병적 장애의 치료에 유용할 수 있다. GPR52 작용제는 특히 조현병의 치료와 관련된 것으로 생각되고, 여기서 이들은 D1 신호전달을 강화함으로써 간접적으로 인지 및 음성 증상을 개선하지만 선조체에서 D2 매개 신호전달의 억제를 통해 양성 증상을 완화시키는 것으로 가정된다.

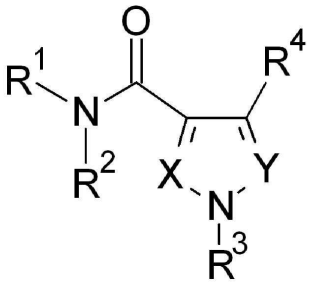
[0003] GPR52 작용제는 중변연계 및 중피질 경로의 기능장애와 관련된 정신 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 예는 조현병, 우울증, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 불안 장애(범불안 장애, 강박 장애, 공황 장애), 양극성 장애, 중독/충동 조절 장애 및 자폐 스펙트럼 장애의 양성, 음성 및 인지 증상의 치료를 포함한다. 신경퇴행성 질환(예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병 등)의 신경정신병적 증상(예를 들어 정신병, 무쾌감증, 초조 등)이 또한 GPR52 작용제에 의해 치료될 수 있다. 뇌하수체 및 시상하부에서의 GPR52 발현은 뇌하수체 및 시상하부 장애에서 GPR52 조절제의 유용성을 시사하고, GPR52 작용제가 고프로락틴혈증의 치료에 유용할 수 있음을 시사하는 전임상 증거가 있다 (Xiong et al, 2016, WO2016/176571).

[0004] WO2019/053090은 성장 인자 경로 활성화제로서 디페닐 화합물을 개시한다.

발명의 내용

[0005] 본 발명은 G 단백질 결합 수용체 52(GPR52) 조절제로서의 활성을 갖는 화합물을 제공한다.

[0006] 따라서, 본 발명은 화학식 (1)의 화합물:



[0007] (1);

[0008] 또는 이의 염을 제공하고, 여기서;

[0009] X는 N 또는 CR^5이고;

[0010] Y는 N 또는 CR^6이고;

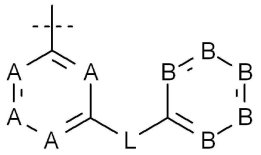
[0011] R^1은 H, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기가 OH로 치환되지 않는 경우, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기의 한 원자는 N에 직접 부착되지 않거나 N에 직접 부착된 탄소 원자에 부착되지 않은 O 원자로 임의로 대체될 수 있고; 또는 R^1은 R^2에 연결되어 OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 4, 5, 6 또는 7-원 고리를 형성하고;

[0012] R^2는 H 또는 OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이고; 또는 R^2는 R^1에 연결되어 OH

또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 4, 5, 6 또는 7-원 고리를 형성하고;

[0013] R^4, R^5 및 R^6은 H, CN, 할로, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기가 OH로 치환되지 않는 경우, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기의 한 원자는 O에 의해 임의로 대체될 수 있고;

[0014] R^3은 하기 화학식의 기이고:

[0015] 

[0016] 여기서, 각 A는 독립적으로 N 또는 CR^7이고;

[0017] L은 CH_2 또는 CHOH이고;

[0018] 각 B는 독립적으로 N, CR^8, CR^9 또는 CR^{10}이고;

[0019] R^7은 H, 할로, CN 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

[0020] R^8, R^9 및 R^{10}은 H, CN, 할로, 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬 기의 한 원자는 O, N, S로부터 선택된 헤테로원자 및 이들의 산화된 형태로 임의로 대체될 수 있다.

[0021] 본 발명의 화합물은 GPR52 조절제로서 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 GPR52 작용제로서 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 약제의 제조에서 사용될 수 있다. 화합물 또는 약제는 GPR52 수용체가 관련된 질환 또는 장애 위험의 치료, 예방, 개선, 제어 또는 감소에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 화합물 또는 약제는 GPR52 수용체의 조절이 유익할 수 있는 질환 또는 장애 위험의 치료, 예방, 개선, 제어 또는 감소에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 본 발명의 화합물은 정신 장애; 신경정신병적 장애; 신경퇴행성 장애; 정신병적 장애; 인지 장애; 신경인지 장애; 추체외로 장애; 운동 장애; 운동근육 장애; 과운동성 운동 장애; 긴장증; 기분 장애; 우울 장애; 불안 장애; 강박 장애(OCD); 자폐 스펙트럼 장애; 우울 장애; 시상하부 장애; 뇌하수체 장애; 프로락틴 관련 장애; 외상 또는 스트레스 관련 장애; 파괴적 충동조절 또는 품행 장애; 수면-각성 장애; 물질 관련 장애; 중독 장애; 행동 장애; 전두엽기능저하; 결절누두, 중변연계, 중피질, 또는 흑질선조체 경로의 이상; 선조체에서 감소된 활성; 피질 기능장애; 신경인지 기능장애 또는 이와 관련된 병태 또는 증상의 치료에서 유용할 수 있다.

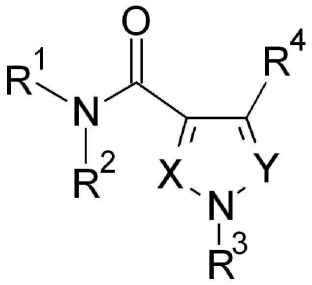
[0022] 본 발명의 화합물은 조현병, 우울증, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 범불안 장애, 강박 장애(OCD), 공황 장애, 양극성 장애, 중독/충동 조절 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 정신병, 무쾌감증, 초조, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 혈관성 치매, 루이소체병, 전두측두엽 치매, 투렛 증후군, 고프로락틴혈증, 뇌하수체 선종, 프로락틴종, 두개인두종, 쿠싱병, 요붕증, 비기능성 종양, 비만, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 정좌불능 및 관련 동작, 무정위운동증, 운동실조, 도리깨질증, 반도리깨질증, 무도병, 무도무정위운동증, 운동이상증, 지연성 운동이상증, 신경이완제 유발 운동이상증, 근간대경련, 거울 운동 장애, 발작성 운동유발 운동이상증, 하지 불안 증후군, 경련, 상동증적 운동 장애, 상동증, 틱 장애, 진전, 윌슨병, 분열형 인격 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 정신분열형 장애, 분열정동 장애, 물질 또는 약물 유발 정신병적 장애, 망상, 환각, 와해된 사고, 극도로 와해되거나 비정상적인 운동 행동, 긴장증, 주요 우울 장애, 1형 양극성 장애, 2형 양극성 장애, 순환성 장애, 물질 또는 약물 유발 양극성 및 관련 장애, 다른 의학적 상태로 인한 양극성 및 관련 장애, 분리불안 장애, 선택적 함구증, 특정 공포증, 사회 불안 장애, 공황 장애, 광장공포증, 범불안 장애, 물질 또는 약물 유발 불안 장애, 다른 의학적 상태로 인한 불안 장애, 섬망, 주요 신경인지 장애, 경미한 신경인지 장애, 기억상실, 치매, 발달성 협응 장애, 상동증적 운동 장애, 뇌졸중 후 효과, 치상핵적핵담창구시상하핵 위축증, 감소된 감정 표현, 무욕증, 무언어증 및 비사회성의 치료에 유용할 수 있다.

[0023] **발명의 상세한 설명**

[0024] 본 발명은 신규 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 GPR52 수용체의 조절제로서의 신규 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 GPR52 조절제로서 사용하기 위한 약제의 제조에서 신규 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 GPR52 작용제로서 사용될 수 있다. 화합물 또는 약제는 GPR52 수용체가 관련된 질환 또는 장애 위험의 치료, 예방, 개선, 제어 또는 감소에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 화합물 또는 약제는 GPR52 수용체의 조절이 유익할 수 있는 질환 또는 장애 위험의 치료, 예방, 개선, 제어 또는 감소에서 사용하기 위한 것일 수 있다.

[0025] 본 발명은 또한 정신 장애; 신경정신병적 장애; 신경퇴행성 장애; 정신병적 장애; 인지 장애; 신경인지 장애; 추체외로 장애; 운동 장애; 운동근육 장애; 과운동성 운동 장애; 긴장증; 기분 장애; 우울 장애; 불안 장애; 강박 장애(OCD); 자폐 스펙트럼 장애; 우울 장애; 프로락틴 관련 장애; 외상 또는 스트레스 관련 장애; 파괴적 충동조절 또는 품행 장애; 수면-각성 장애; 물질 관련 장애; 중독 장애; 행동 장애; 전두엽기능저하; 결절누두, 중변연계, 중피질, 또는 흑질선조체 경로의 이상; 선조체에서 감소된 활성; 피질 기능장애; 신경인지 기능장애 또는 이와 관련된 병태 또는 증상의 치료에서 유용할 수 있는 화합물, 조성물 및 약제에 관한 것이다.

[0026] 본 발명은 화학식 (1)의 화합물:

[0027]  (1);

[0028] 또는 이의 염을 제공하고, 여기서;

[0029] X는 N 또는 CR^5이고;

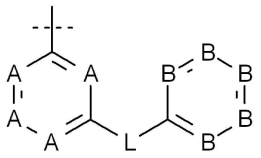
[0030] Y는 N 또는 CR^6이고;

[0031] R^1은 H, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기가 OH로 치환되지 않는 경우, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기의 한 원자는 N에 직접 부착되지 않거나 N에 직접 부착된 탄소 원자에 부착되지 않은 O 원자로 임의로 대체될 수 있고; 또는 R^1은 R^2에 연결되어 OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 4, 5, 6 또는 7-원 고리를 형성하고;

[0032] R^2는 H 또는 OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이고; 또는 R^2는 R^1에 연결되어 OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 4, 5, 6 또는 7-원 고리를 형성하고;

[0033] R^4, R^5 및 R^6은 H, CN, 할로, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기가 OH로 치환되지 않는 경우, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기의 한 원자는 O에 의해 임의로 대체될 수 있고;

[0034] R^3은 하기 화학식의 기이고:



[0035]

[0036] 여기서, 각 A는 독립적으로 N 또는 CR^7이고;

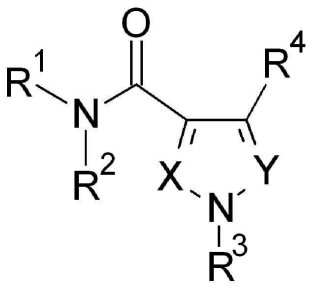
[0037] L은 CH_2 또는 CHOH이고;

[0038] 각 B는 독립적으로 N, CR^8, CR^9 또는 CR^{10}이고;

[0039] R^7은 H, 할로, CN 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

[0040] R^8, R^9 및 R^{10}은 H, CN, 할로, 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬 기의 한 원자는 O, N, S로부터 선택된 헤테로원자 및 이들의 산화된 형태로 임의로 대체될 수 있다.

[0041] 또한 화학식 (1a)의 화합물:



[0042] (1a);

[0043] 또는 이의 염이 제공되고, 여기서;

[0044] X는 N 또는 CR^5이고;

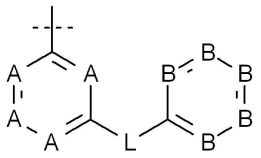
[0045] Y는 N 또는 CR^6이고;

[0046] R^1은 H, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기의 한 원자는 O에 의해 임의로 대체될 수 있고; 또는 R^1은 R^2에 연결되어 OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 4, 5, 6 또는 7-원 고리를 형성하고;

[0047] R^2는 H 또는 OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이고; 또는 R^2는 R^1에 연결되어 OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 4, 5, 6 또는 7-원 고리를 형성하고;

[0048] R^4, R^5 및 R^6은 H, CN, 할로, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬 기가 OH로 치환되지 않는 경우, C_{1-6} 알킬 기의 임의의 한 원자는 O에 의해 임의로 대체될 수 있고;

[0049] R^3은 하기 화학식의 기이고:



[0050]

[0051] 여기서, 각 A는 독립적으로 N 또는 CR^7이고;

[0052] L은 CH_2 또는 CHOH이고;

[0053] 각 B는 독립적으로 N, CR^8, CR^9 또는 CR^{10}이고;

[0054] R^7은 H, 할로, CN 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

[0055] R^8, R^9 및 R^{10}은 H, CN, 할로, 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬 기의 한 원자는 O, N, S로부터 선택된 헤테로원자 및 이들의 산화된 형태로 임의로 대체될 수 있다.

[0056] 본원의 화합물에서, X는 N, CH, CCH_3 또는 CCH_2OH일 수 있다. X는 N일 수 있다. X는 CR^5일 수 있다. X는 CH일 수 있다. X는 CCH_3일 수 있다. X는 CCH_2OH일 수 있다.

[0057] 본원의 화합물에서, Y는 N, CH, CCH_3 또는 CCH_2OH일 수 있다. Y는 N일 수 있다. Y는 CR^6일 수 있다. Y는 CH일 수 있다. Y는 CCH_3일 수 있다.

[0058] 본원의 화합물에서, X는 N일 수 있고 Y는 CR^5일 수 있다. X는 N일 수 있고 Y는 N일 수 있다. X는 CR^5일 수 있고 Y는 CR^6일 수 있다. X는 CR^5일 수 있고 Y는 N일 수 있다. X 및 Y 중 적어도 하나는 N일 수 있다. X 및 Y를 포함하는 고리는 피롤, 피라졸 및 1,2,3-트리아졸 고리 시스템으로부터 선택될 수 있다. X 및 Y를 포함하는 고리는 피롤 고리 시스템일 수 있다. X 및 Y를 포함하는 고리는 피라졸 고리 시스템일 수 있다. X 및 Y를 포함하는 고리는 1,2,3-트리아졸 고리 시스템일 수 있다.

[0059] 본원의 화합물에서, R^1은 H, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있고, 여기서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기가 OH로 치환되지 않은 경우, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기의 한 원자는 N에 직접 부착되지 않거나 N에 직접 부착된 탄소 원자에 부착되지 않은 O 원자에 의해 임의로 대체될 수 있다. R^1은 H, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있고, 여기서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기의 한 원자는 O에 의해 임의로 대체될 수 있다. R^1은 R^2에 연결되어 OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 4, 5, 6 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. R^1은 R^2에 연결되어 4, 5, 6 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. R^1은 H, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있다. R^1은 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있다. R^1은 H, 메틸, 옥세타닐, CH_2CH_2OH 및 $CH_2CH_2OCH_3$로부터 선택될 수 있고, 또는 R^1은 R^2에 연결되어 5-원 고리를 형성할 수 있다. R^1은 R^2에 연결되어 피롤리딘 고리를 형성할 수 있다. R^1은 H일 수 있다. R^1은 OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. R^1은 OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있다. R^1은 1

내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. R^1은 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있다. R^1은 C_{1-6} 알킬일 수 있다. R^1은 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있다. R^1은 메틸일 수 있다. R^1은 옥세타닐일 수 있다. R^1은 CH_2CH_2OH일 수 있다. R^1은 $CH_2CH_2OCH_3$일 수 있다.

[0060] 본원의 화합물에서, R^2는 H 또는 OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬일 수 있다. R^2는 R^1에 연결되어 OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 4, 5, 6 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. R^2는 H 또는 메틸일 수 있거나 R^1에 연결되어 5-원 고리를 형성할 수 있다. R^2는 H 또는 메틸일 수 있다. R^2는 R^1에 연결되어 5-원 고리를 형성할 수 있다. R^2는 R^1에 연결되어 피롤리딘 고리를 형성할 수 있다. R^2는 H일 수 있다. R^2는 메틸일 수 있다.

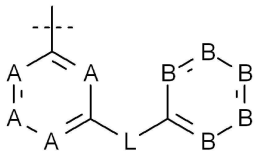
[0061] 본원의 화합물에서, R^4는 H, CN, 할로, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택될 수 있고, 여기서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기가 OH로 치환되지 않는 경우, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기의 한 원자는 O에 의해 임의로 대체될 수 있다. R^4는 H, CN, 할로, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택될 수 있고, 여기서 C_{1-6} 알킬 기가 OH로 치환되지 않는 경우, C_{1-6} 알킬 기의 임의의 한 원자는 O에 의해 임의로 대체될 수 있다. R^4는 H, CN, 할로, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택될 수 있다. R^4는 H, CN, 할로, 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택될 수 있다. R^4는 H, CN, 할로, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택될 수 있다. R^4는 H, 메틸, 메톡시, Cl, CHF_2, CF_3, 에틸, CN, 사이클로프로필, CH_2OH 및 CH_2OCH_3으로부터 선택될 수 있다. R^4는 H일 수 있다. R^4는 메틸일 수 있다.

[0062] 본원의 화합물에서, R^5는 H, CN, 할로, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택될 수 있고, 여기서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기가 OH로 치환되지 않는 경우, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기의 한 원자는 O에 의해 임의로 대체될 수 있다. R^5는 H, CN, 할로, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택될 수 있고, 여기서 C_{1-6} 알킬 기가 OH로 치환되지 않는 경우, C_{1-6} 알킬 기의 임의의 한 원자는 O에 의해 임의로 대체될 수 있다. R^5는 H, CN, 할로, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택될 수 있다. R^5는 H, CN, 할로, 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택될 수 있다. R^5는 H, CN, 할로, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택될 수 있다. R^5는 H, 메틸 및 CH_2OH로부터 선택될 수 있다. R^5는 H일 수 있다. R^5는 메틸일 수 있다.

[0063] 본원의 화합물에서, R^6은 H, CN, 할로, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택될 수 있고, 여기서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기가 OH로 치환되지 않는 경

우, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기의 한 원자는 O에 의해 임의로 대체될 수 있다. R^6은 H, CN, 할로, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택될 수 있고, 여기서 C_{1-6} 알킬 기가 OH로 치환되지 않는 경우, C_{1-6} 알킬 기의 임의의 한 원자는 O에 의해 임의로 대체될 수 있다. R^6은 H, CN, 할로, OH 또는 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택될 수 있다. R^6은 H, CN, 할로, 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택될 수 있다. R^6은 H, CN, 할로, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택될 수 있다. R^6은 H, 메틸 및 CH_2OH로부터 선택될 수 있다. R^6은 H일 수 있다. R^6은 메틸일 수 있다.

[0064] 본원의 화합물에서, R^3은 다음 화학식의 기일 수 있고:

[0065] 

[0066] 여기서, 각 A는 독립적으로 N 또는 CR^7이고;

[0067] L은 CH_2 또는 CHOH이고;

[0068] 각 B는 독립적으로 N, CR^8, CR^9 또는 CR^{10}이고;

[0069] R^7, R^8, R^9 및 R^{10}은 H, 할로, CN 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0070] 본원의 화합물에서, A는 N 또는 CH일 수 있다. A는 N일 수 있다. A는 CR^7일 수 있다. A는 CH일 수 있다. 각 A는 CH일 수 있고; 또는 하나의 A는 N일 수 있고 각각의 나머지 A는 CR_7일 수 있다. 각 A는 CH일 수 있고; 또는 하나의 A는 N일 수 있고 각각의 나머지 A는 CH일 수 있다.

[0071] 본원의 화합물에서, L은 CH_2일 수 있다. L은 CHOH일 수 있다.

[0072] 본원의 화합물에서, B는 N일 수 있다. B는 CR^8, CR^9 또는 CR^{10}일 수 있다. B는 CH일 수 있다. 각 B는 CR^8, CR^9 또는 CR^{10}일 수 있다. 각 B는 CH일 수 있다.

[0073] R^7은 H, 할로, CN 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있다. R^7은 H, F, CHF_2 및 CF_3으로부터 선택될 수 있다. R^7은 H일 수 있다.

[0074] R^8은 H, CN, 할로, 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택될 수 있고, 여기서 C_{1-6} 알킬 기의 한 원자는 O, N, S로부터 선택된 헤테로원자 및 이들의 산화된 형태로 임의로 대체될 수 있다. R^8은 H, 할로, CN 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있다. R^8은 H, F, CHF_2 및 CF_3으로부터 선택될 수 있다. R^8은 H일 수 있다. R^8은 F일 수 있다. R^8은 CHF_2일 수 있다. R^8은 CF_3일 수 있다.

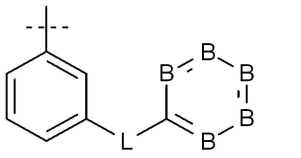
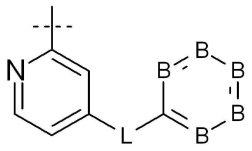
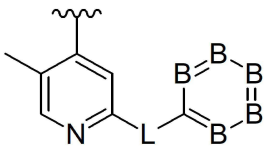
[0075] R^9는 H, CN, 할로, 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로

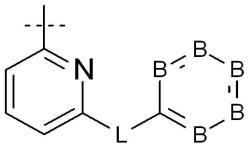
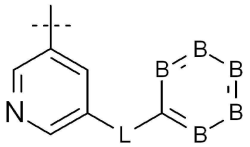
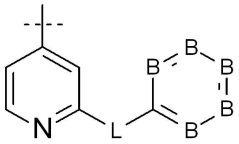
임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택될 수 있고, 여기서 C_{1-6} 알킬 기의 한 원자는 O, N, S로부터 선택된 헤테로원자 및 이들의 산화된 형태로 임의로 대체될 수 있다. R^9는 H, 할로, CN 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있다. R^9는 H, F, CHF_2 및 CF_3으로부터 선택될 수 있다. R^9는 H일 수 있다. R^9는 F일 수 있다. R^9는 CHF_2일 수 있다. R^9는 CF_3일 수 있다.

[0076] R^{10}은 H, CN, 할로, 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택될 수 있고, 여기서 C_{1-6} 알킬 기의 한 원자는 O, N, S로부터 선택된 헤테로원자 및 이들의 산화된 형태로 임의로 대체될 수 있다. R^{10}은 H, 할로, CN 및 1 내지 6 개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있다. R^{10}은 H, F, CHF_2 및 CF_3으로부터 선택될 수 있다. R^{10}은 H일 수 있다. R^{10}은 F일 수 있다. R^{10}은 CHF_2일 수 있다. R^{10}은 CF_3일 수 있다.

[0077] R^8, R^9 및 R^{10}은 H, F, CHF_2 및 CF_3으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

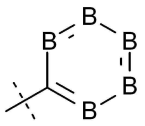
[0078] R^3은:

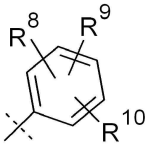
[0079]  ;  ;  ;

[0080]  ;  ; 또는  일 수 있고;

[0081] 여기서 L 및 B는 위에서 정의된 바와 같다.

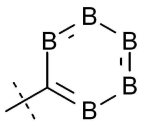
[0082] 본원의 화합물에서, 기:

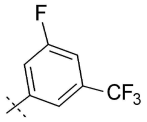
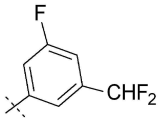
[0083]  는:

[0084]  일 수 있고;

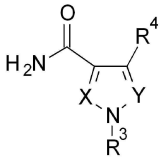
[0085] 여기서 R^8, R^9 및 R^{10}은 위에서 정의된 바와 같다.

[0086] 본원의 화합물에서, 기:

[0087]  는:

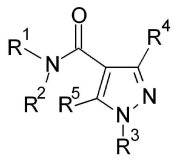
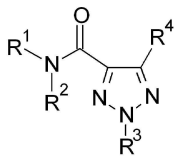
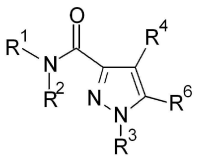
[0088]  또는  일 수 있다.

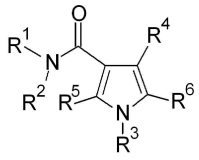
[0089] 화합물은 화학식 (2a)의 화합물:

[0090]  (2a);

[0091] 또는 이의 염일 수 있고, 여기서 X, Y, R^3 및 R^4는 위에서 정의된 바와 같다.

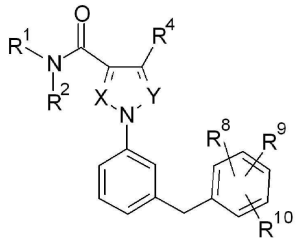
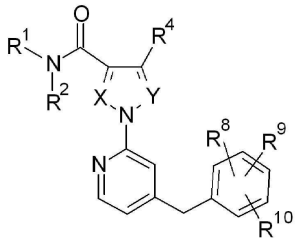
[0092] 화합물은 화학식 (3a), (3b), (3c) 또는 (3d)의 화합물:

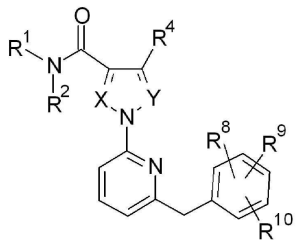
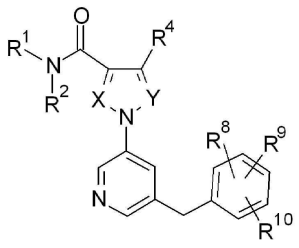
[0093]  (3a);  (3b);  (3c);

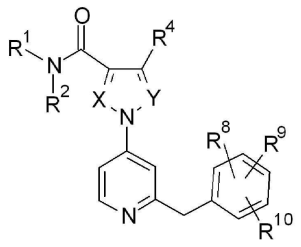
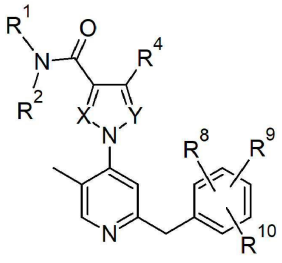
[0094]  (3d);

[0095] 또는 이의 염일 수 있고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 위에서 정의된 바와 같다.

[0096] 화합물은 화학식 (4a), (4b), (4c), (4d), (4e) 또는 (4f)의 화합물:

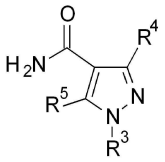
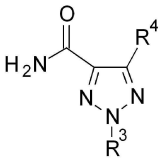
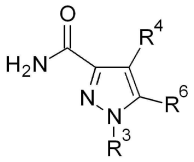
[0097]  (4a);  (4b);

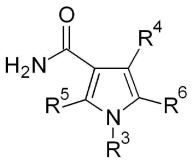
[0098]  (4c);  (4d);

[0099]  (4e);  (4f);

[0100] 또는 이의 염일 수 있고, 여기서 X, Y, R^1, R^2, R^4, R^8, R^9 및 R^{10}은 위에서 정의된 바와 같다.

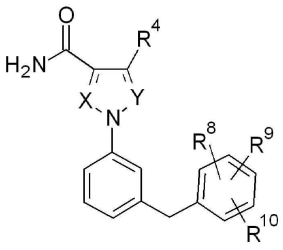
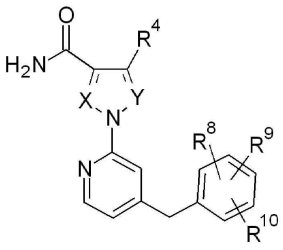
[0101] 화합물은 화학식 (5a), (5b), (5c) 또는 (5d)의 화합물:

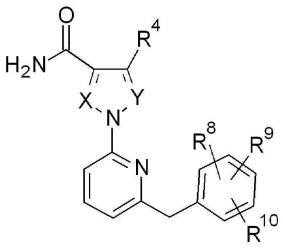
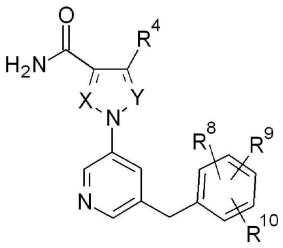
[0102]  (5a);  (5b);  (5c);

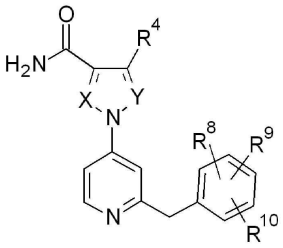
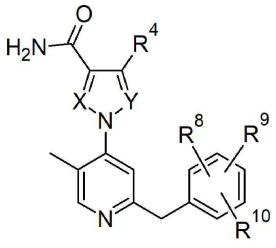
[0103]  (5d);

[0104] 또는 이의 염일 수 있고, 여기서 R^3, R^4, R^5 및 R^6은 위에서 정의된 바와 같다.

[0105] 화합물은 화학식 (6a), (6b), (6c), (6d), (6e) 또는 (6f)의 화합물:

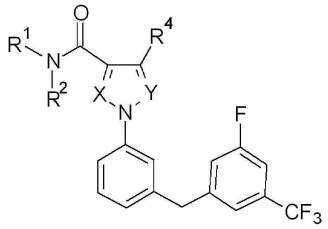
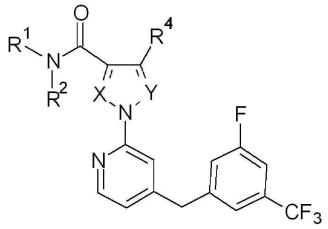
[0106]  (6a);  (6b);

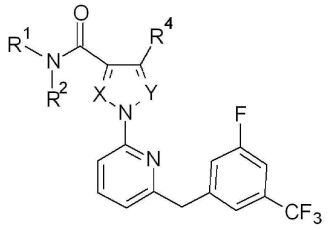
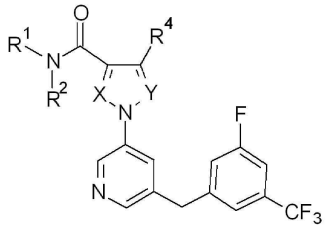
[0107]  (6c);  (6d);

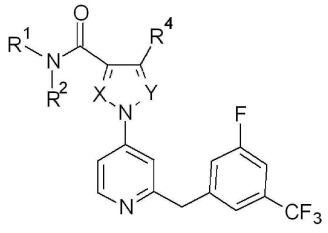
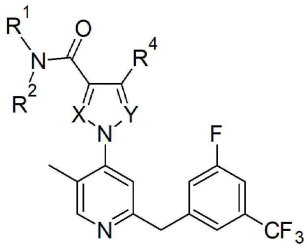
[0108]  (6e);  (6f);

[0109] 또는 이의 염일 수 있고, 여기서 X, Y, R^4, R^8, R^9 및 R^{10}은 위에서 정의된 바와 같다.

[0110] 화합물은 화학식 (7a), (7b), (7c), (7d), (7e) 또는 (7f)의 화합물:

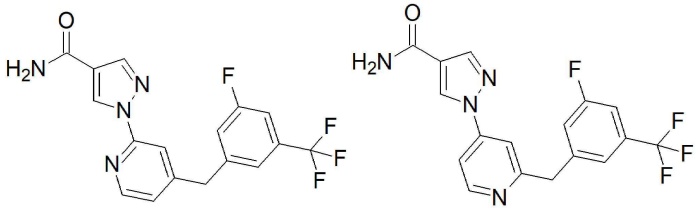
[0111]  (7a);  (7b);

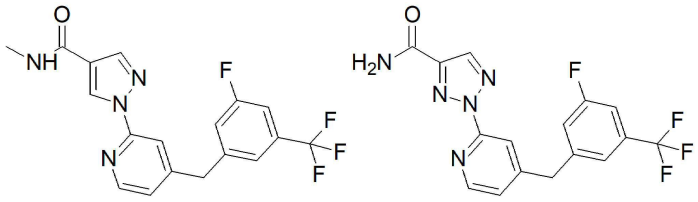
[0112]  (7c);  (7d);

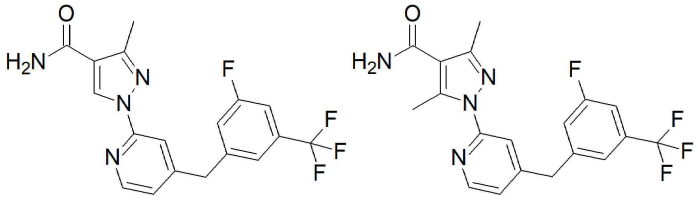
[0113]  (7e);  (7f);

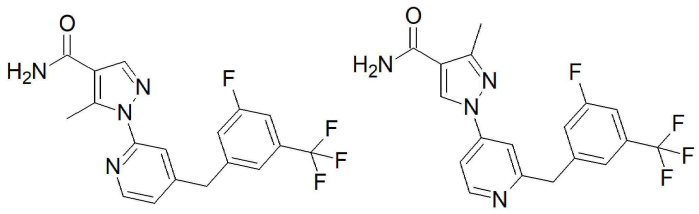
[0114] 또는 이의 염일 수 있고, 여기서 X, Y, R^1, R^2 및 R^4는 위에서 정의된 바와 같다.

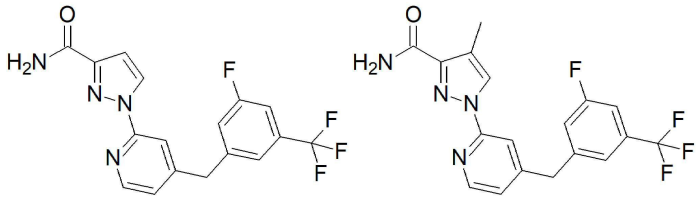
[0115] 화합물은 다음으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다:

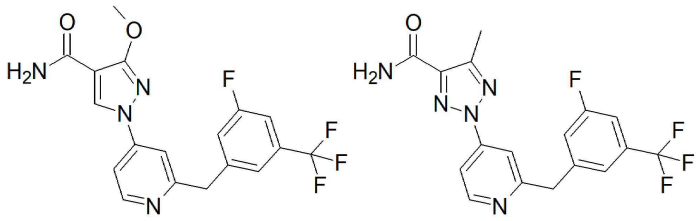
[0116] 

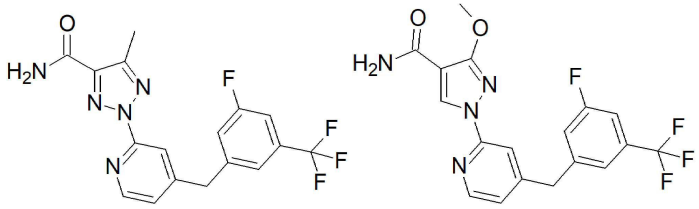
[0117] 

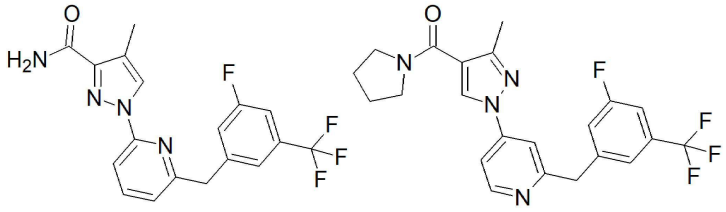
[0118] 

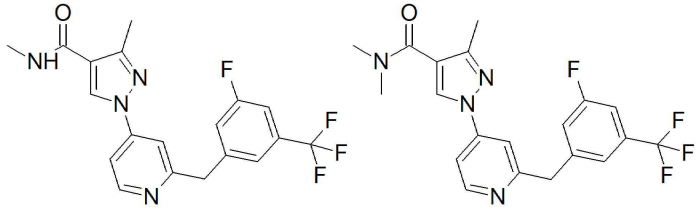
[0119] 

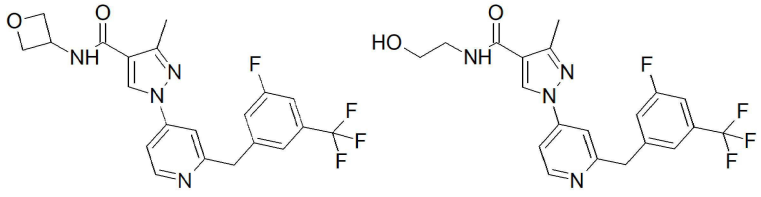
[0120] 

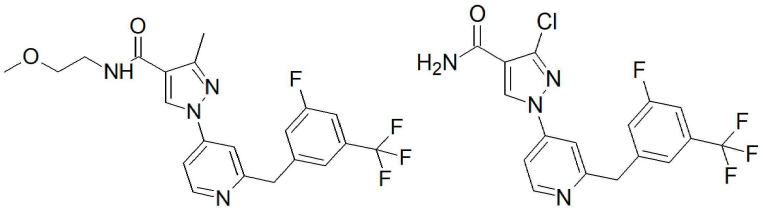
[0121] 

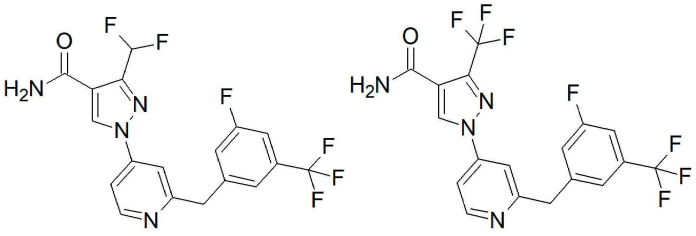
[0122] 

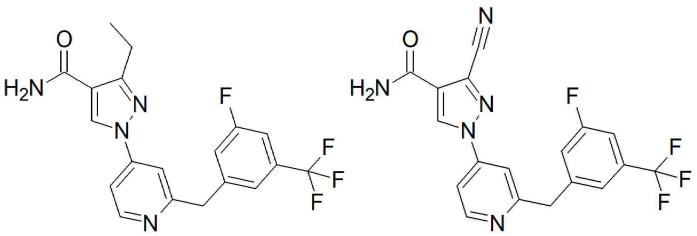
[0123] 

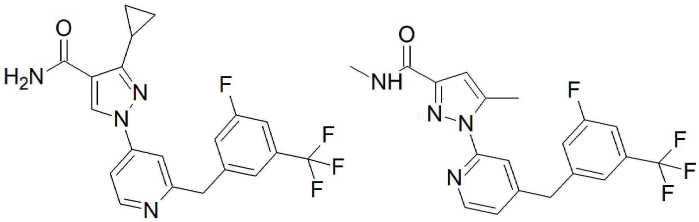
[0124] 

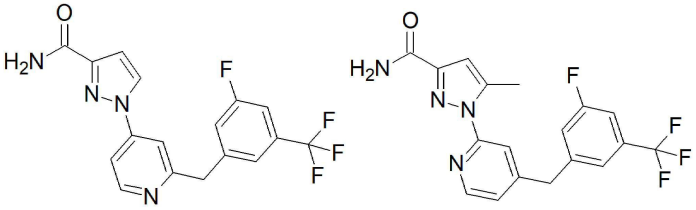
[0125] 

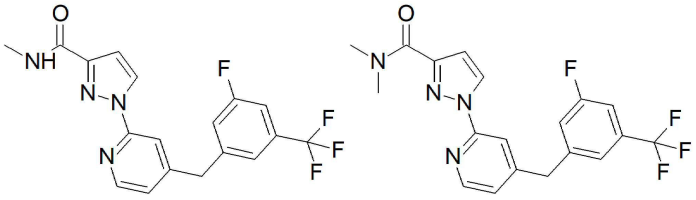
[0126] 

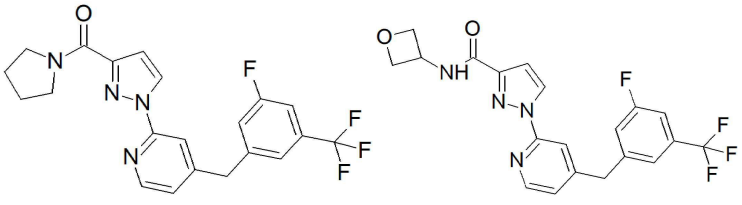
[0127] 

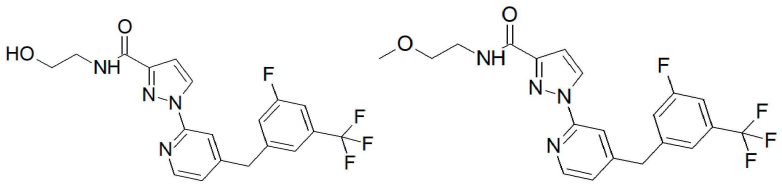
[0128] 

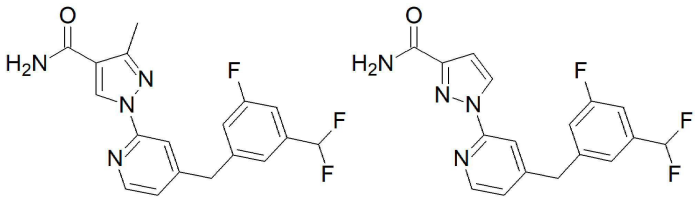
[0129] 

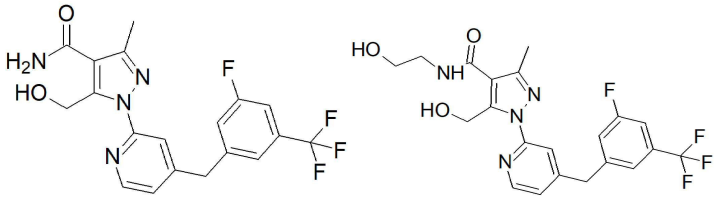
[0130] 

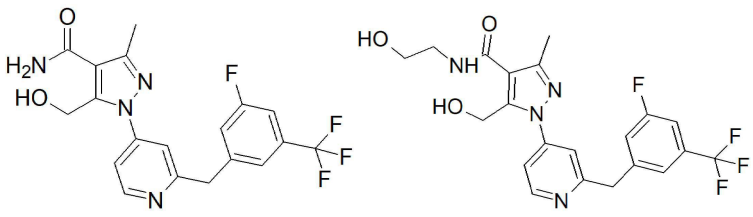
[0131] 

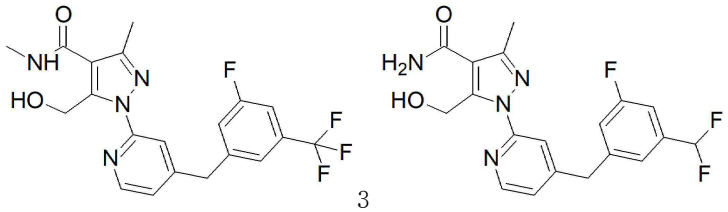
[0132] 

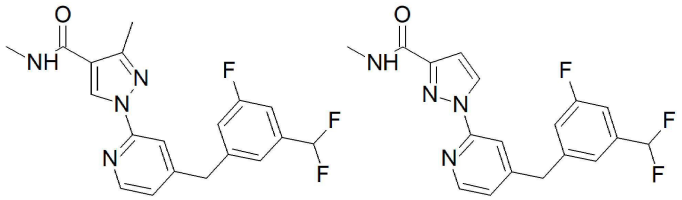
[0133] 

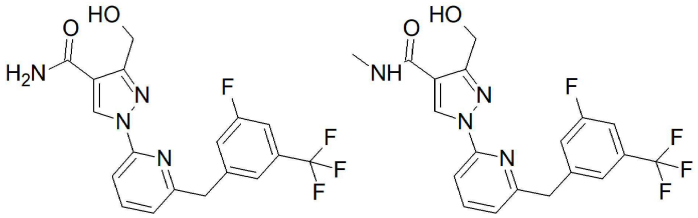
[0134] 

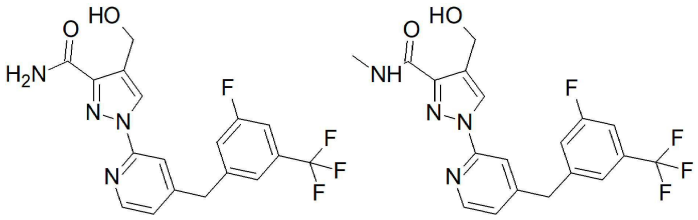
[0135] 

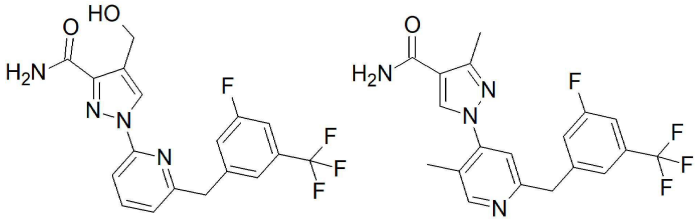
[0136] 

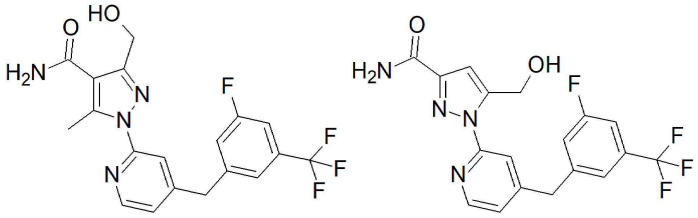
[0137] 

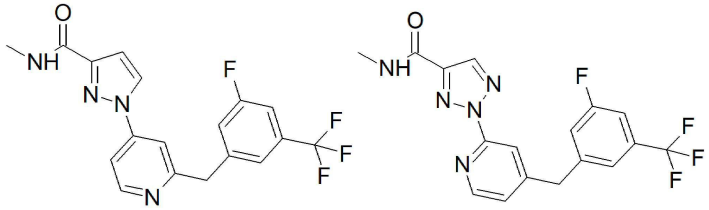
[0138] 

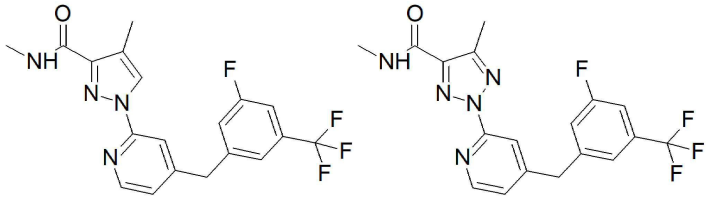
[0139] 

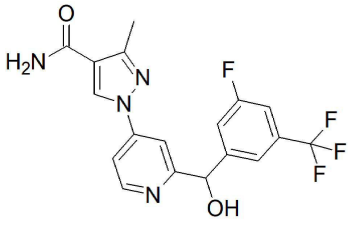
[0140] 

[0141] 

[0142] 

[0143] 

[0144] 

[0145] 

[0146] 또는 이의 염.

[0147] 화합물은 다음으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다:

[0148] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0149] 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0150] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0151] 2-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드;

[0152] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0153] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3,5-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0154] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0155] 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0156] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

[0157] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

[0158] 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메톡시-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0159] 2-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-5-메틸-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드;

[0160] 2-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-메틸-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드;

[0161] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-메톡시-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0162] 1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

[0163] (1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온;

[0164] 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-*N*,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0165] 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-*N*,*N*,3-트리메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0166] 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메틸-*N*-(옥세탄-3-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0167] 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-*N*-(2-하이드록시에틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0168] 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-*N*-(2-메톡시에틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0169] 3-클로로-1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0170] 3-(디플루오로메틸)-1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0171] 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0172] 3-에틸-1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0173] 3-시아노-1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0174] 3-사이클로프로필-1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0175] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*,5-디메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

[0176] 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

[0177] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

[0178] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

[0179] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*,*N*-디메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

[0180] (1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-일)(피롤리딘-1-일)메탄온;

[0181] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-(옥세탄-3-일)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

[0182] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-(2-하이드록시에틸)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

[0183] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-(2-메톡시에틸)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

[0184] 1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0185] 1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

[0186] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0187] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-(2-하이드록시에틸)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0188] 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0189] 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-*N*-(2-하이드록시에틸)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0190] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-*N*,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0191] 1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0192] 1-(4-{[3-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐]메틸}피리딘-2-일)-*N*,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0193] 1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-*N*-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

[0194] 1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0195] 1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-*N*-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0196] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

[0197] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-(하이드록시메틸)-*N*-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

[0198] 1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

[0199] 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-5-메틸피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0200] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0201] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

[0202] 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-*N*-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

[0203] 2-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-메틸-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드;

[0204] 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*,4-디메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드;

[0205] 2-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*,5-디메틸-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드;

[0206] 1-(2-((3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)(하이드록시)메틸)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드;

[0207] 또는 이의 염.

[0208] 본 발명의 추가 구체예는 GPR52 수용체 조절제 또는 GPR52 수용체 작용제로서 화학식 (1)의 화합물 또는 이의 염 또는 화학식 (1)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 용도를 포함한다. 본 발명의 화합물은 GPR52 조절제로서 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 GPR52 작용제로서 사용될 수 있다. 명세서 전체에 걸쳐 화학식 (1)에 대한 일반적인 언급은 화학식 (1) 및 화학식 (1a)의 모든 화합물을 포함한다.

[0209] 본 발명의 화합물은 정신 장애; 신경정신병적 장애; 신경퇴행성 장애; 정신병적 장애; 인지 장애; 신경인지 장애; 추체외로 장애; 운동 장애; 운동근육 장애; 과운동성 운동 장애; 긴장증; 기분 장애; 우울 장애; 불안 장애; 강박 장애(OCD); 자폐 스펙트럼 장애; 우울 장애; 시상하부 장애; 뇌하수체 장애; 프로락틴 관련 장애; 외상 또는 스트레스 관련 장애; 파괴적 충동조절 또는 품행 장애; 수면-각성 장애; 물질 관련 장애; 중독 장애; 행동 장애; 전두엽기능저하; 결절누두, 중변연계, 중피질, 또는 흑질선조체 경로의 이상; 선조체에서 감소된 활성; 피질 기능장애; 신경인지 기능장애 또는 이와 관련된 병태 또는 증상의 치료에서 사용될 수 있다.

[0210] 본 발명의 화합물은 조현병, 우울증, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 범불안 장애, 강박 장애(OCD), 공황 장애, 양극성 장애, 중독/충동 조절 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 정신병, 무쾌감증, 초조, 알츠하이머병,

파킨슨병, 헌팅턴병, 혈관성 치매, 루이소체병, 전두측두엽 치매, 투렛 증후군, 고프로락틴혈증, 뇌하수체 선종, 프로락틴종, 두개인두종, 쿠싱병, 요붕증, 비기능성 종양, 비만, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 정좌불능 및 관련 동작, 무정위운동증, 운동실조, 도리깨질증, 반도리깨질증, 무도병, 무도무정위운동증, 운동이상증, 지연성 운동이상증, 신경이완제 유발 운동이상증, 근간대경련, 거울 운동 장애, 발작성 운동유발 운동이상증, 하지 불안 증후군, 경련, 상동증적 운동 장애, 상동증, 틱 장애, 진전, 윌슨병, 분열형 인격 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 정신분열형 장애, 분열정동 장애, 물질 또는 약물 유발 정신병적 장애, 망상, 환각, 와해된 사고, 극도로 와해되거나 비정상적인 운동 행동, 긴장증, 주요 우울 장애, 1형 양극성 장애, 2형 양극성 장애, 순환성 장애, 물질 또는 약물 유발 양극성 및 관련 장애, 다른 의학적 상태로 인한 양극성 및 관련 장애, 분리불안 장애, 선택적 함구증, 특정 공포증, 사회 불안 장애, 공황 장애, 광장공포증, 범불안 장애, 물질 또는 약물 유발 불안 장애, 다른 의학적 상태로 인한 불안 장애, 섬망, 주요 신경인지 장애, 경미한 신경인지 장애, 기억상실, 치매, 발달성 협응 장애, 상동증적 운동 장애, 뇌졸중 후 효과, 치상핵적핵담창구시상하핵 위축증, 감소된 감정 표현, 무욕증, 무언어증 및 비사회성의 치료에 사용될 수 있다.

[0211] 본 발명의 화합물은 조현병, 우울증, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 범불안 장애, 강박 장애(OCD), 공황 장애, 양극성 장애, 중독/충동 조절 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 정신병, 신경인지 장애, 섬망, 무쾌감증, 초조, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 혈관성 치매, 루이소체병, 전두측두엽 치매, 투렛 증후군, 고프로락틴혈증, 비만, 및 외상 후 스트레스 장애(PTSD)의 치료에서 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 조현병의 치료에서 사용될 수 있다.

[0212] **정의**

[0213] 본 출원에서는 달리 명시되지 않는 한 다음 정의가 적용된다.

[0214] 본원에 사용된 용어 "GPR52 조절제"는 GPR52 수용체에 결합하고 그 기능을 조절하는 임의의 화합물을 지칭한다. 용어 "조절제"는 작용제, 부분 작용제 및 역 작용제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 양식에 의한 조절을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0215] 화학식 (1)의 화합물을 포함하여 본원에 기재된 임의의 화합물의 용도와 관련하여 용어 "치료"는 화합물이 문제의 질환 또는 장애를 앓거나, 앓을 위험이 있거나, 잠재적으로 앓을 위험이 있는 대상에게 투여되는 임의의 형태의 개입을 설명하기 위해 사용된다. 따라서, 용어 "치료"는 예방적(preventative, prophylactic) 치료 및 질환 또는 장애의 측정 가능하거나 검출 가능한 증상이 나타나는 치료를 모두 포함한다.

[0216] 용어 "유효 치료량"(예를 들어 질환 또는 병태의 치료 방법과 관련하여)은 원하는 치료 효과를 생성하는 데 효과적인 화합물의 양을 지칭한다. 예를 들어, 병태가 통증인 경우 유효 치료량은 원하는 수준의 통증 완화를 제공하기에 충분한 양이다. 원하는 수준의 통증 완화는 예를 들어 통증의 완전한 제거 또는 통증의 중증도 감소일 수 있다.

[0217] "알킬", "사이클로알킬" "알콕시" 및 "할로"와 같은 용어는 달리 표시되지 않는 한, 모두 이들의 통상적인 의미(예를 들어 IUPAC Gold Book에 정의된 바와 같음)로 사용된다. 임의의 기에 적용된 "임의로 치환된"은 상기 기가 원하는 경우 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있음을 의미한다.

[0218] 탄소 원자에 대한 헤테로원자 치환의 예는 에테르 $-CH_2-O-CH_2-$ 또는 티오에테르 $-CH_2-S-CH_2-$를 제공하는 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 사슬의 탄소 원자의 산소 또는 황으로의 치환, 니트릴 (시아노) 기 $CH_2-C\equiv N$를 제공하는 기 $CH_2-C\equiv C-H$의 탄소 원자의 질소로의 치환, 케톤 $-CH_2-C(O)-CH_2-$를 제공하는 기 $-CH_2-CH_2-CH_2-$의 탄소 원자의 C=O로의 치환, 알데하이드 $-CH_2-C(O)H$를 제공하는 기 $-CH_2-CH=CH_2$의 탄소 원자의 C=O로의 치환, 알코올 $-CH_2-CH_2-CH_2OH$를 제공하는 기 $-CH_2-CH_2-CH_3$의 탄소 원자의 O로의 치환, 에테르 $-CH_2-O-CH_3$를 제공하는 기 $-CH_2-CH_2-CH_3$의 탄소 원자의 O로의 치환, 티올 $-CH_2-CH_2-CH_2SH$를 제공하는 기 $-CH_2-CH_2-CH_3$의 탄소 원자의 S로의 치환, 설폭사이드 $-CH_2-S(O)-CH_2-$ 또는 설폰 $-CH_2-S(O)_2-CH_2-$를 제공하는 기 $-CH_2-CH_2-CH_2-$의 탄소 원자의 S=O 또는 SO_2로의 치환, 아미드 $-CH_2-CH_2-C(O)-NH-$를 제공하는 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 사슬의 탄소 원자의 C(O)NH로의 치환, 아민 $-CH_2-NH-CH_2-$를 제공하는 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 사슬의 탄소 원자의 질소로의 치환, 및 에스테르 (또는 카르복실산) $-CH_2-CH_2-C(O)-O-$를 제공하는 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 사슬의 탄소 원자의 C(O)O로의 치환을 포함한다. 각각의 그러한 대체에서, 알킬 기의 적어도 하나의 탄소 원자가 남아 있어야 한다.

[0219] 기재된 화합물 중 어느 하나가 카이랄 중심을 갖는 경우, 본 발명은 라세미체 형태이든 분할된 거울상 이성질체 형태이든, 이러한 화합물의 모든 광학 이성질체로 확장된다. 본원에 기재된 발명은 그러나 그렇게 제조된 임의의 개시된 화합물의 모든 결정 형태, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다. 본원에 개시된 화합물 중 어느 하나가 카르복실레이트 또는 아미노 기와 같이 산 또는 염기 중심을 갖는 경우, 상기 화합물의 모든 염 형태가 본원에 포함된다. 약제학적 용도의 경우 염은 약제학적으로 허용되는 염으로 간주되어야 한다.

[0220] 언급될 수 있는 염 또는 약제학적으로 허용되는 염은 산 부가 염 및 염기 부가 염을 포함한다. 이러한 염은 통상적인 수단에 의해, 예를 들어, 임의로 용매 중에서, 또는 염이 불용성인 매질 중에서 유기 산 또는 유리 염기 형태의 화합물과 1 당량 이상의 적절한 산 또는 염기의 반응에 이어서, 표준 기술을 사용하여 (예를 들어 진공에서, 동결 건조에 의해 또는 여과에 의해) 상기 용매, 또는 상기 매질을 제거함으로써 형성될 수 있다. 염은 또한 예를 들어 적합한 이온 교환 수지를 사용하여 염 형태의 화합물의 반대 이온을 다른 반대 이온으로 교환함으로써 제조될 수 있다.

[0221] 약제학적으로 허용되는 염의 예는 무기산 및 유기산 유래의 산 부가 염, 및 소듐, 마그네슘, 포타슘 및 칼슘과 같은 금속 유래 염을 포함한다.

[0222] 산 부가 염의 예는 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아릴 설폰산(예를 들어 벤젠설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 나프탈렌-1,5-디설폰산 및 p-톨루엔설폰산), 아스코르브산(예를 들어 L-아스코르브산), L-아스파르트산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 부탄산, (+) 캄포르산, 캄포르-설폰산, (+)-(1S)-캄포르-10-설폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 젠티스산, 글루코헵톤산, 글루콘산(예를 들어 D-글루콘산), 글루쿠론산(예를 들어 D-글루쿠론산), 글루탐산(예를 들어 L-글루탐산), α-옥소글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, 아이오딘화수소산, 이세티온산, 락트산(예를 들어 (+)-L-락트산 (±)-DL-락트산), 락토비온산, 말레산, 말산(예를 들어 (-)-L-말산), 말론산, (±)-DL-만델산, 메타인산, 메탄설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 인산, 프로피온산, L-피로글루탐산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바스산, 스테아르산, 석신산, 황산, 탄닌산, 타르타르산(예를 들어(+)-L-타르타르산), 티오시안산, 운데실렌산 및 발레르산으로 형성된 산 부가 염을 포함한다.

[0223] 또한 화합물 및 이들의 염의 임의의 용매화물이 포함된다. 바람직한 용매화물은 본 발명의 화합물의 고체 상태 구조(예를 들어 결정 구조)에 무독성의 약제학적으로 허용되는 용매(이하 용매화 용매로 지칭됨)의 분자가 혼입함으로써 형성된 용매화물이다. 이러한 용매의 예는 물, 알코올(예컨대 에탄올, 이소프로판올 및 부탄올) 및 디메틸설폭사이드를 포함한다. 용매화물은 용매화 용매를 포함하는 용매 또는 용매 혼합물로 본 발명의 화합물을 재결정화함으로써 제조될 수 있다. 주어진 경우에 용매화물이 형성되었는지 여부는 열중량 분석(TGA), 시차 주사 열량계법(DSC) 및 X-선 결정학과 같은 잘 알려진 표준 기술을 사용하여 화합물의 결정을 분석하여 결정할 수 있다.

[0224] 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 용매화물일 수 있다. 특정 용매화물은 수화물일 수 있고, 수화물의 예는 반수화물, 일수화물 및 이수화물을 포함한다. 용매화물 및 이를 제조하고 특징분석하기 위해 사용되는 방법에 대한 더 자세한 논의에 대해, Bryn *et al*, Solid-State Chemistry of Drugs, Second Edition, published by SSCI, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3을 참조하라.

[0225] 본 발명의 맥락에서 용어 "약제학적 조성물"은 활성제를 포함하고 추가로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 의미한다. 조성물은 투여 방식 및 투여 형태의 특성에 따라, 예를 들어 희석제, 보조제, 부형제, 비히클, 방부제, 충전제, 붕해제, 습윤제, 유화제, 현탁제, 감미제, 향미제, 방향제, 항균제, 항진균제, 윤활제 및 분산제로부터 선택된 성분을 추가로 포함할 수 있다. 조성물은 예를 들어 정제, 당의정, 분말, 엘릭시르, 시럽, 현탁액을 포함하는 액체 제제, 스프레이, 흡입제, 정제, 로젠지, 에멀젼, 용액, 카세, 과립, 캡슐 및 좌제뿐만 아니라 리포솜 제제를 포함한 주사용 액제 제제의 형태를 취할 수 있다.

[0226] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있고, 특정 원소에 대한 언급은 그 범위 내에 원소의 모든 동위원소를 포함한다. 예를 들어, 수소에 대한 언급은 그 범위 내에 ^{1}H, $^{2}H(D)$ 및 $^{3}H(T)$을 포함한다. 유사하게, 탄소 및 산소에 대한 언급은 이들의 범위 내에 각각 ^{12}C, ^{13}C 및 ^{14}C 및 ^{16}O 및 ^{18}O를 포함한다. 유사한 방식으로, 특정 작용기에 대한 언급은 문맥에서 달리 나타내지 않는 한 그 범위 내에 동위원소 변형을 포함한다. 예를 들어, 에틸 기와 같은 알킬 기 또는 메톡시 기와 같은 알콕시 기에 대한 언급은, 예를 들어 다

섯 개의 수소 원자가 모두 중수소 동위원소 형태인 에틸 기(과중수소에틸 기) 또는 세 개의 수소 원자가 모두 중수소 동위원소 형태인 메톡시 기(트리중수소메톡시 기)에서와 같이, 기의 수소 원자 중 하나 이상이 중수소 또는 삼중수소 동위원소 형태인 변형을 또한 포함한다. 동위원소는 방사성 또는 비방사성일 수 있다.

[0227] 치료 투여량은 환자의 요구 사항, 치료되는 병태의 중증도 및 사용되는 화합물에 따라 달라질 수 있다. 특정 상황에 대한 적절한 투여량의 결정은 당업계의 기술 내에 있다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 용량보다 더 적은 투여량으로 개시된다. 그 후 상황에서 최적 효과에 도달할 때까지 투여량이 작은 증분씩 증가된다. 편의를 위해 총 일일 투여량은 필요한 경우 하루 동안 일부분씩 나누어 투여될 수 있다.

[0228] 물론, 화합물의 유효 용량의 크기는 치료될 병태의 중증도의 성질과 특정 화합물 및 이의 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 적절한 투여량의 선택은 과도한 부담 없이 당업자의 능력 범위 내이다. 일반적으로, 일일 용량 범위는 인간 및 비인간 동물의 체중 kg당 약 10 μg 내지 약 30 mg, 바람직하게는 인간 및 비인간 동물의 체중 kg당 약 50 μg 내지 약 30 mg, 예를 들어 인간 및 비인간 동물의 체중 kg당 약 50 μg 내지 약 10 mg, 예를 들어 인간 및 비인간 동물의 체중 kg당 약 100 μg 내지 약 30 mg, 예를 들어 인간 및 비인간 동물의 체중 kg당 약 100 μg 내지 약 10 mg 및 가장 바람직하게는 인간 및 비인간 동물의 체중 kg당 약 100 μg 내지 약 1 mg일 수 있다.

[0229] **약제학적 제형**

[0230] 활성 화합물을 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 이를 약제학적 조성물(예를 들어 제형)로 제공하는 것이 바람직하다.

[0231] 따라서, 본 발명의 일부 구체예에서, 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 위에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 화학식 (1)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0232] 조성물은 정제 조성물일 수 있다.

[0233] 조성물은 캡슐 조성물일 수 있다.

[0234] 약제학적으로 허용되는 부형제(들)은 예를 들어 담체(예를 들어 고체, 액체 또는 반고체 담체), 보조제, 희석제(예를 들어 충전제 또는 증량제와 같은 고체 희석제; 및 용매 및 공용매와 같은 액체 희석제), 과립화제, 결합제, 유동 보조제, 코팅제, 방출 조절제(예를 들어 방출 억제 또는 지연 중합체 또는 왁스), 결합제, 붕해제, 완충제, 윤활제, 방부제, 항진균제 및 항균제, 항산화제, 완충제, 장성 조정제, 증점제, 향미제, 감미료, 안료, 가소제, 맛 은폐제, 안정제 또는 약제학적 조성물에서 통상적으로 사용되는 임의의 다른 부형제로부터 선택될 수 있다.

[0235] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비율에 따라 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 대상(예를 들어 인간 대상)의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 의미한다. 각 부형제는 또한 제형의 다른 성분과 상용성이라는 의미에서 "허용"되어야 한다.

[0236] 화학식 (1)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 공지 기술에 따라 제형화될 수 있고, 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA를 참조하라. 약제학적 조성물은 경구, 비경구, 국소, 비강내, 기관지내, 설하, 안구, 귀, 직장, 질내 또는 경피 투여에 적합한 임의의 형태일 수 있다.

[0237] 경구 투여에 적합한 약제학적 투여 형태는 정제(코팅 또는 비코팅), 캡슐(경질 또는 연질 쉘), 캐플릿, 환제, 로젠지, 시럽, 용액, 분말, 과립, 엘릭시르 및 현탁액, 설하정, 웨이퍼 또는 패치, 예컨대 협측 패치를 포함한다.

[0238] 정제 조성물은 불활성 희석제 또는 담체, 예컨대 당 또는 당 알코올, 예를 들어; 락토스, 수크로스, 소르비톨 또는 만니톨; 및/또는 비당 유래 희석제, 예컨대 소듐 카르보네이트, 칼슘 포스페이트, 칼슘 카르보네이트, 또는 미세결정질 셀룰로스(MCC), 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스와 같은 셀룰로스 또는 이의 유도체 및 옥수수 전분과 같은 전분과 함께 단위 투여량의 활성 화합물을 포함할 수 있다. 정제는 폴리비닐피롤리돈과 같은 결합제 및 과립화제, 붕해제(예를 들어 가교된 카르복시메틸셀룰로스와 같은 팽윤성 가교 중합체), 윤활제(예를 들어 스테아레이트), 방부제(예를 들어 파라벤), 항산화제(예를 들어 BHT), 완충제(예를 들어 포스페이트 또는 시트레이트 버퍼) 및 시트레이트/비카르보네이트 혼합물과 같은 발포제와 같은 표

준 성분을 또한 포함할 수 있다. 이러한 부형제는 잘 알려져 있으므로 여기에서 자세히 논의할 필요가 없다.

[0239] 정제는 위액과 접촉 시 약물을 방출(즉시 방출 정제)하거나 장기간에 걸쳐 또는 GI 관의 특정 영역과 제어된 방식으로 방출(제어 방출 정제)하도록 설계될 수 있다.

[0240] 약제학적 조성물은 일반적으로 약 1% (w/w) 내지 약 95%, 바람직하게는% (w/w) 활성 성분 및 99% (w/w) 내지 5% (w/w)의 약제학적으로 허용되는 부형제(예를 들어 위에 정의된 바와 같은 것) 또는 이러한 부형제의 조합을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 약 20% (w/w) 내지 약 90% (w/w) 활성 성분 및 80% (w/w) 내지 10%의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 부형제의 조합을 포함한다. 약제학적 조성물은 약 1% 내지 약 95%, 바람직하게는 약 20% 내지 약 90%의 활성 성분을 포함한다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 예를 들어 단위 용량 형태, 예컨대 앰플, 바이알, 좌약, 미리 충전된 주사기, 당의정, 분말, 정제 또는 캡슐 형태일 수 있다.

[0241] 정제 및 캡슐은 예를 들어 0-20% 붕해제, 0-5% 윤활제, 0-5% 유동 보조제 및/또는 0-99% (w/w) 충전제/또는 증량제(약물 용량에 따라 다름)를 포함할 수 있다. 이들은 또한 0-10% (w/w) 중합체 결합제, 0-5% (w/w) 항산화제, 0-5% (w/w) 안료를 포함할 수 있다. 서방성 정제는 또한 일반적으로 0-99% (w/w) 방출 제어(예를 들어 지연) 중합체(용량에 따라 다음)를 포함할 것이다. 정제 또는 캡슐의 필름 코트는 일반적으로 0-10% (w/w) 중합체, 0-3% (w/w) 안료 및/또는 0-2% (w/w) 가소제를 포함한다.

[0242] 비경구 제형은 일반적으로 0-20% (w/w) 버퍼, 0-50% (w/w) 공용매 및/또는 0-99% (w/w) 주사용수(WFI)(용량 및 동결 건조 여부에 따라 다름)를 포함한다. 근육내 데포 제형은 또는 0-99% (w/w) 오일을 포함할 수 있다.

[0243] 약제학적 제형은 단일 패키지, 일반적으로 블리스터 팩에 전체 치료 과정을 포함하는 "환자 팩"으로 환자에게 주어질 수 있다.

[0244] 화학식 (1)의 화합물은 일반적으로 단위 투여 형태로 제시될 것이며, 그 자체로 원하는 수준의 생물학적 활성을 제공하기에 충분한 화합물을 일반적으로 포함할 것이다. 예를 들어, 제형은 1 나노그램 내지 2 그램의 활성 성분, 예를 들어, 1 나노그램 내지 2 밀리그램의 활성 성분을 포함할 수 있다. 이러한 범위 내에서, 화합물의 특정 하위 범위는 0.1 밀리그램 내지 2 그램의 활성 성분(더욱 일반적으로 10 밀리그램 내지 1 그램, 예를 들어 50 밀리그램 내지 500 밀리그램), 또는 1 마이크로그램 내지 20 밀리그램(예를 들어 1 마이크로그램 내지 10 밀리그램, 예를 들어 0.1 밀리그램 내지 2 밀리그램의 활성 성분)이다.

[0245] 경구 조성물의 경우, 단위 투여 형태는 1 밀리그램 내지 2 그램, 더욱 전형적으로 10 밀리그램 내지 1 그램, 예를 들어 50 밀리그램 내지 1 그램, 예를 들어 100 밀리그램 내지 1 그램의 활성 화합물을 포함할 수 있다.

[0246] 활성 화합물은 이를 필요로 하는 환자(예를 들어 인간 또는 동물 환자)에게 원하는 치료 효과를 달성하기에 충분한 양(유효량)으로 투여될 것이다. 투여되는 화합물의 정확한 양은 표준 절차에 따라 감독하는 의사에 의해 결정될 수 있다.

도면의 간단한 설명

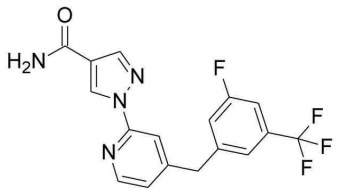
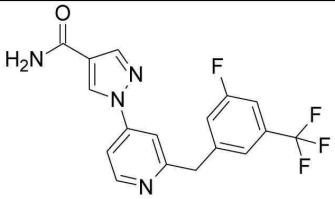
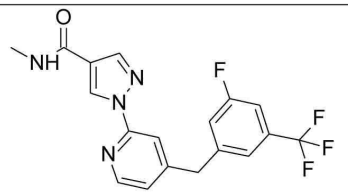
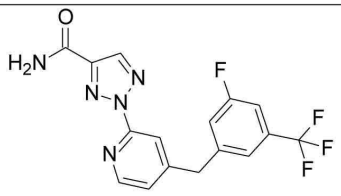
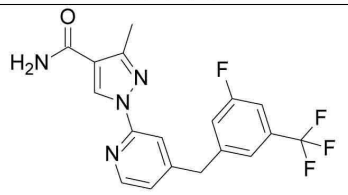
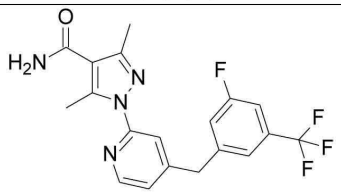
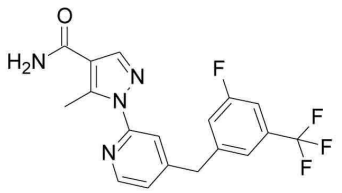
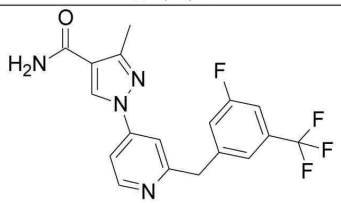
[0247] 도 1: 카페인-유도된 과운동 활성에 대한 실시예 39(0.1, 0.3, 1 및 3 mg/kg, PO)을 사용한 급성 치료 효과. 카페인에 대한 유의성 차이는 *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001로 표시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0248] **실시예**

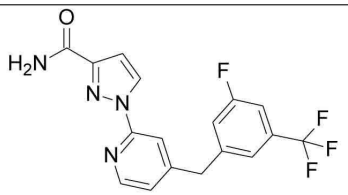
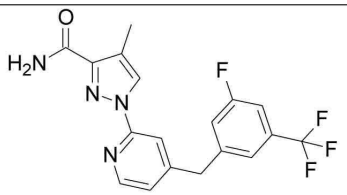
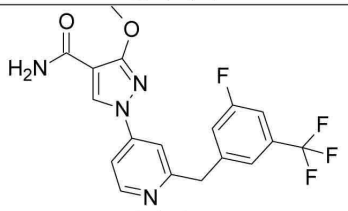
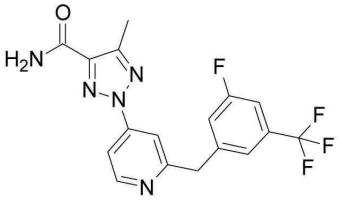
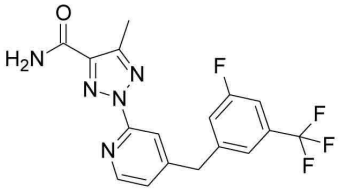
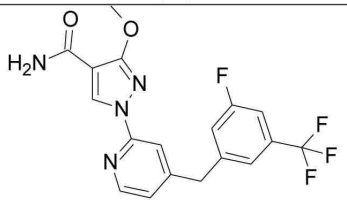
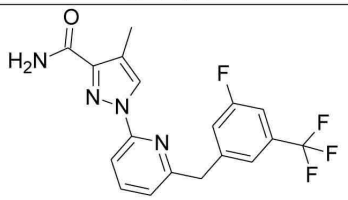
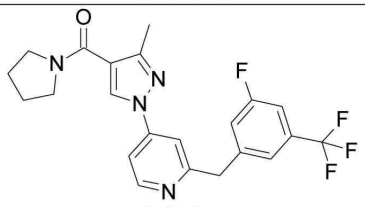
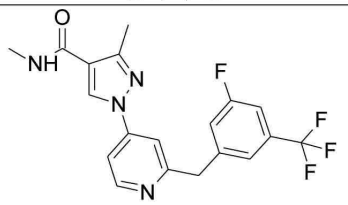
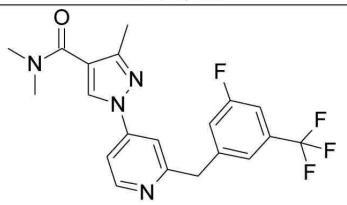
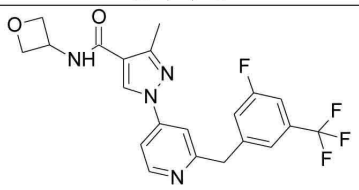
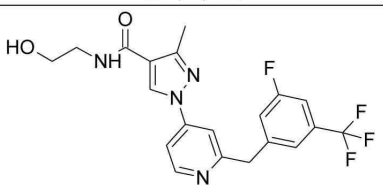
[0249] 본 발명은 이제 표 1에 나타낸 하기 실시예를 참조하여 예시될 것이지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0250] **표 1 - 실시예**

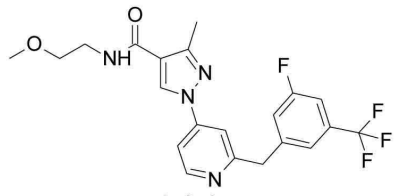
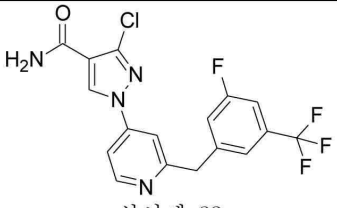
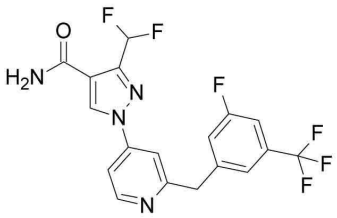
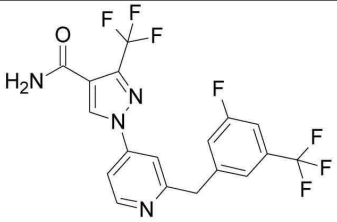
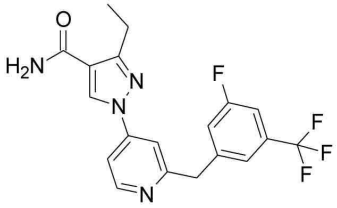
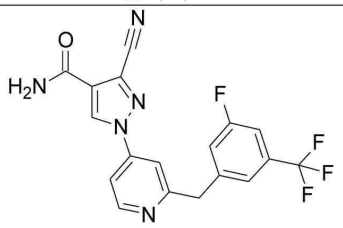
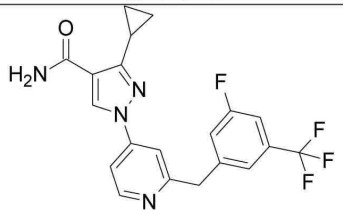
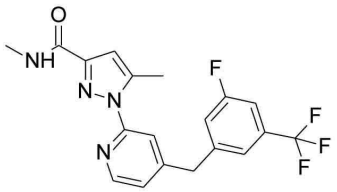
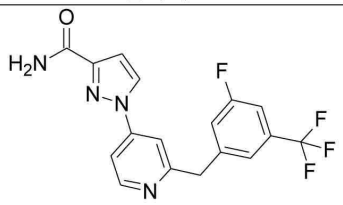
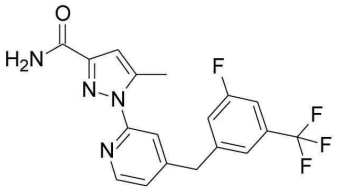
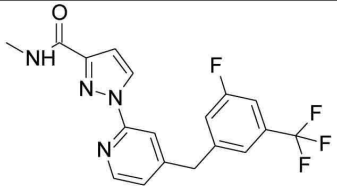
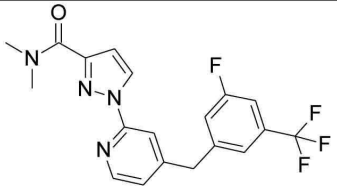
 실시예 1	 실시예 2
 실시예 3	 실시예 4
 실시예 5	 실시예 6
 실시예 7	 실시예 8

[0251]

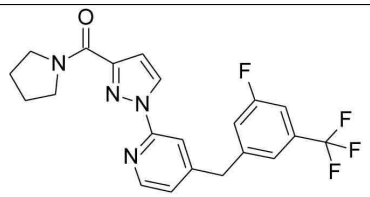
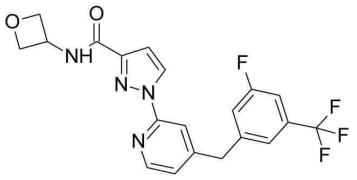
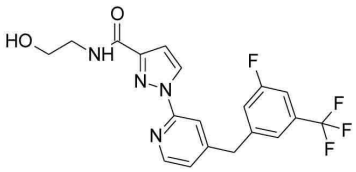
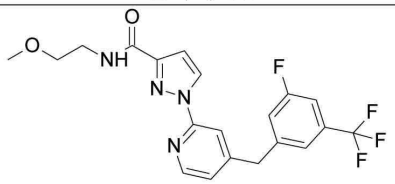
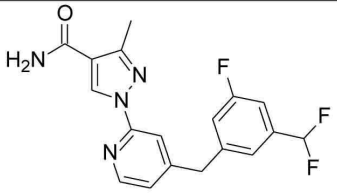
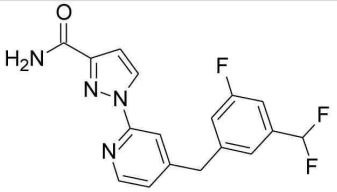
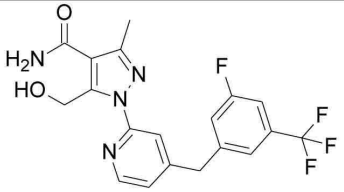
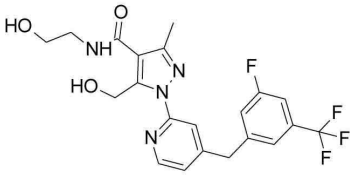
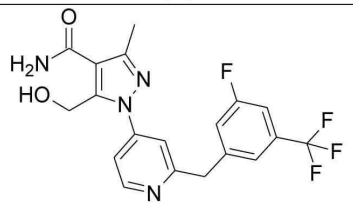
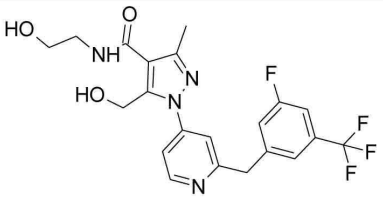
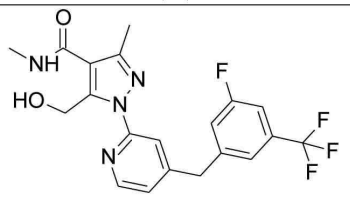
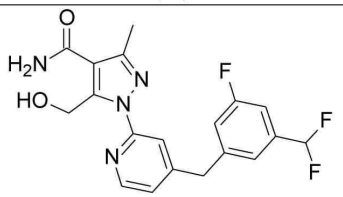
[0252]

 실시예 9	 실시예 10
 실시예 11	 실시예 12
 실시예 13	 실시예 14
 실시예 15	 실시예 16
 실시예 17	 실시예 18
 실시예 19	 실시예 20

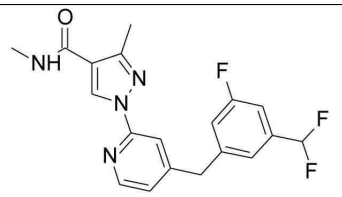
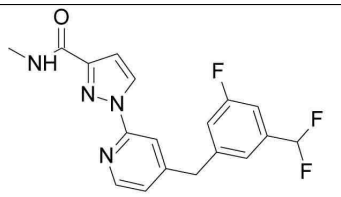
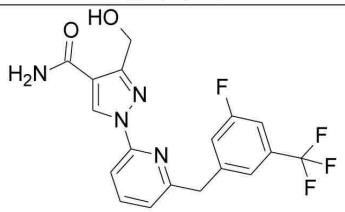
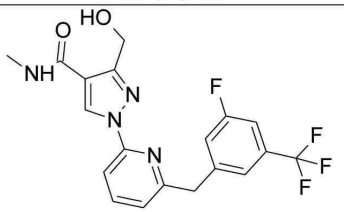
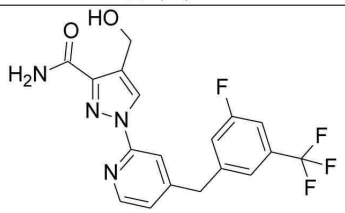
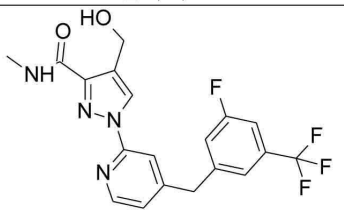
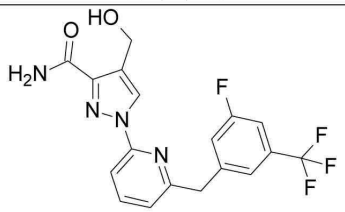
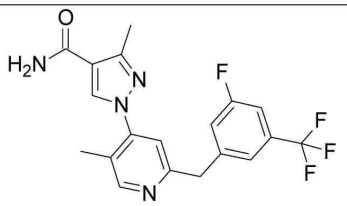
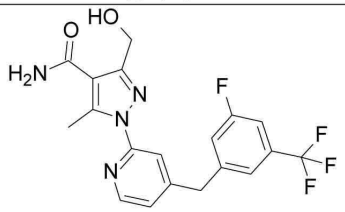
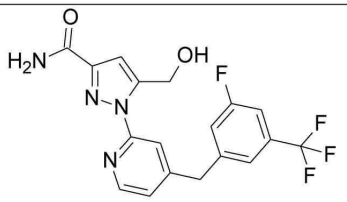
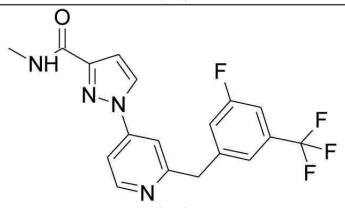
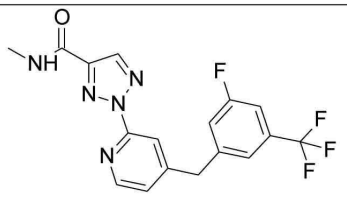
[0253]

 실시예 21	 실시예 22
 실시예 23	 실시예 24
 실시예 25	 실시예 26
 실시예 27	 실시예 28
 실시예 29	 실시예 30
 실시예 31	 실시예 32

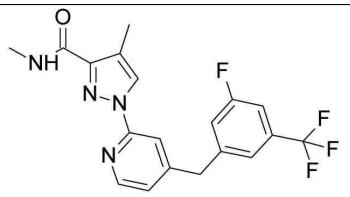
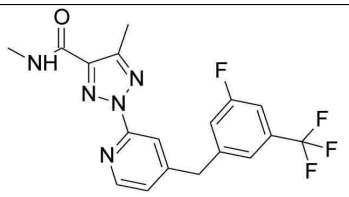
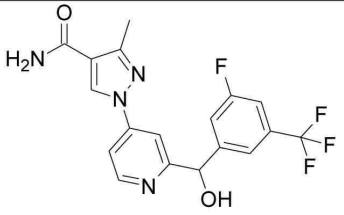
[0254]

 실시예 33	 실시예 34
 실시예 35	 실시예 36
 실시예 37	 실시예 38
 실시예 39	 실시예 40
 실시예 41	 실시예 42
 실시예 43	 실시예 44

[0255]

 실시예 45	 실시예 46
 실시예 47	 실시예 48
 실시예 49	 실시예 50
 실시예 51	 실시예 52
 실시예 53	 실시예 54
 실시예 55	 실시예 56

[0256]

 실시예 57	 실시예 58
 실시예 59	

[0257] **본 발명의 화합물의 제조**

[0258] 화학식 (1)의 화합물은 당업자에게 공지된 합성 방법에 따라 제조될 수 있다. 본 발명은 또한 상기 화학식 (1)에 정의된 바와 같은 화합물의 제조 방법을 제공한다. 중간체를 상업적으로 이용할 수 있는 경우, 이들은 표 3의 CAS(Chemical Abstracts Service) 참조 번호로 식별되며, 상업적으로 이용 가능하지 않은 경우 표준 변환을 사용한 중간체의 합성이 본원에 자세히 설명되어 있다. 상업적 시약은 추가 정제 없이 사용되었다.

[0259] 일반적 절차

[0260] 실온(RT)은 약 20-27 ℃를 지칭한다. ^{1}H NMR 스펙트럼은 달리 명시되지 않는 한 일반적으로 주위 온도에서 400MHz에서 기록되었다. 화학적 이동 값은 백만분율(ppm), 즉 (δ)-값으로 표현된다. 표준 약어 또는 그 조합은 NMR 신호의 다중도에 사용된다. 예를 들어: s=단일선, br=광폭, d=이중선, t=삼중선, q=사중선, quin=오중선 또는 p=육중선, h= 칠중선, dd=이중선의 이중선, dt=삼중선의 이중선, m=다중선. 결합 상수는 Hz로 측정된 *J* 값으로 나열된다. NMR 및 질량 분광법 결과는 배경 피크를 설명하기 위해 수정되었다. 크로마토그래피는 실리카 또는 C18 실리카를 사용하여 수행되고 양압 (플래시 크로마토그래피) 조건에서 실행되는 컬럼 크로마토그래피를 지칭한다.

[0261] LCMS 방법

[0262] LCMS 실험은 아래 조건에서 전기분무 조건을 사용하여 수행되었다 (용매: A1 = H_2O:MeCN(95:5) 중의 0.1% TFA; A2 = 5 mM H_2O 중의 암모늄 아세테이트; A3 = 2.5 L H_2O + 2.5 mL H_2O 용액 중의 28% 암모니아; A4 = H_2O:MeCN(95:5) 중의 0.1% HCO_2H; A5 = 10 mM H_2O 중의 NH_4HCO_3; A6 = H_2O 중의 28% 암모니아 용액의 0.2%; A7 = H_2O 중의 0.1% TFA; A8 = 50 mM 암모늄 아세테이트 pH 7.4; A9 = H_2O 중의 10mM 암모늄 아세테이트; B1 = MeCN 중의 0.1% TFA; B2 = MeCN; B3 = 2.5 L MeCN + 135 mL H_2O + 2.5 mL H_2O 용액 중의 28% 암모니아. LCMS 데이터는 다음 형색으로 주어진다: 질량 이온, 전기분무 모드 (양 또는 음), 체류 시간 (실험 텍스트 및 표 2); 질량 이온, 전기분무 모드 (양 또는 음), 체류 시간, 대략적 순도 (표 3).

[0263] **방법 1.** 기기: Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC, 6125 Quadrupole MSD SL; 컬럼: Zorbax XDB C18, 5 마이크론; 구배 [시간 (분)/용매 A4 중의 B2 (%)]:0.00/5, 2.50/95, 4.00/95, 4.50/5, 6.00/5; 주입 부피 1 μL; UV 검출 210-400 nm; 컬럼 온도 25 ℃; 유량 1.5 mL/분.

[0264] **방법 2.** 기기: Waters Acquity UPLC, Waters 3100 PDA 검출기, SQD; 컬럼: Acquity BEH C-18, 1.7 마이크론, 2.1 x 100 mm; 구배 [시간 (분)/용매 A2 중의 B2 (%)]: 0.00/2, 2.00/2, 7.00/50, 8.50/80, 9.50/2, 10.0/2; 주입 부피 1 μL; 검출 파장 214 nm; 컬럼 온도 30 ℃; 유량 분당 0.3 mL.

[0265] **방법 3.** 기기: G1315A DAD가 있는 Hewlett Packard 1100, Micromass ZQ; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18, 3 마이크론, 2.0 x 30 mm; 구배 [시간 (분)/용매 A3 중의 B3 (%)]: 0.00/2, 0.10/2, 8.40/95, 10.00/95; 주입 부피 1 μL; UV 검출 230 내지 400 nM; 컬럼 온도 45 ℃; 유량 1.5 mL/분.

[0266] **방법 4.** 기기: Waters Acquity UPLC, Waters 3100 PDA 검출기, SQD; 컬럼: Acquity BEH C-18, 1.7 마이크론, 2.1 x 100 mm; 구배 [시간 (분)/용매 A2 중의 B2 (%)]: 0.00/5, 0.25/5, 1.50/35, 2.50/95, 3.20/95 3.60/5,

4.00/5; 주입 부피 1 μL; 검출 파장 214 nm; 컬럼 온도 35 ℃; 유량 3.20 분까지 분당 0.6 mL 내지 이후 분당 0.8 mL.

[0267] **방법 5.** 기기: Waters Acquity UPLC, Waters 3100 PDA 검출기, SQD; 컬럼: Acquity HSS-T3, 1.8 마이크론, 2.1 x 100 mm; 구배 [시간 (분)/용매 A7 중의 B2 (%)]: .00/10, 1.00/10, 2.00/15, 4.50/55, 6.00/90, 8.00/90, 9.00/10, 10.00/10; 주입 부피 1μL; 검출 파장 214 nm; 컬럼 온도 30 ℃; 유량 분당 0.3 mL.

[0268] **방법 6.** 기기: G1315A DAD가 있는 Hewlett Packard 1100, Micromass ZQ; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18, 3 마이크론, 2.0 x 30 mm; 구배 [시간 (분)/용매 A3 중의 B3 (%)]: 0.00/2, 0.10/2, 2.5/95, 3.5/95; 주입 부피 1 μL; UV 검출 230 내지 400 nM; 컬럼 온도 45 ℃; 유량 1.5 mL/분.

[0269] **방법 7.** 기기: Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC, 6125 Quadrupole MSD SL; 컬럼: Zorbax eclipse plus C18, 1.8 마이크론, 2.1 x 50mm; 구배 [시간 (분)/용매 A4 중의 B2 (%)]:0.0/05, 0.25/05, 2.5/100, 3.0/100, 3.1/05, 4.0/05; 주입 부피 1 μL; UV 검출 210-400 nm; 컬럼 온도 25 ℃; 유량 0.8 mL/분.

[0270] **방법 8.** 기기: Chemstation 소프트웨어가 있는 Agilent Technologies 1260 LC, 다이오드 어레이 검출기, APCI 및 ES 소스가 있는 Agilent 6120 Quadrupole MS; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18, 3 마이크론, 2 x 30 mm; 구배 [시간 (분)/용매 A3 중의 B3 (%)]:0.00/5, 2.00/95, 2.50/95, 2.60/5, 3.00/5; 주입 부피 0.5 μL; UV 검출 190-400 nm; 컬럼 온도 40 ℃; 유량 1.5 mL/분.

[0271] **방법 9.** 기기: Chemstation 소프트웨어가 있는 Agilent Technologies 1260 LC, 다이오드 어레이 검출기, APCI 및 ES 소스가 있는 Agilent 6120 Quadrupole MS; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18, 3 마이크론, 2 x 30 mm; 구배 [시간 (분)/용매 A3 중의 B3 (%)]:0.00/2, 0.10/2, 8.40/95, 10.0/95, 10.1/2, 12.0/2; 주입 부피 0.5 μL; UV 검출 190-400 nm; 컬럼 온도 40 ℃; 유량 1.5 mL/분.

[0272] **방법 10.** 기기: MassLynx 소프트웨어가 있는 Waters Acquity H-Class UPLC MS 시스템, 광 다이오드 어레이 검출기(PDA), 전기분무 소스가 있는 QDa 질량 검출기; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18, 3 마이크론, 2.1 x 50 mm; 구배 [시간 (분)/용매 A8 중의 B2 (%)]:0.00/0, 1.3/100, 1.55/100, 1.6/0, 3.0/0; 주입 부피 1 μL; UV 검출 200-500 nm; 컬럼 온도 40 ℃; 유량 0.5 mL/분.

[0273] **방법 11.** 기기: Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC, 6125 Quadrupole MSD SL; 컬럼: Waters XBridgeC8 3.5 마이크론, 4.6 x 50 mm; 구배 [시간 (분)/용매 A1 중의 B1 (%)]:0.0/5, 2.5/95, 4.0/95, 4.5/5, 6.0/5; 주입 부피 1 μL; UV 검출 210 내지 400 nM; 컬럼 온도 25 ℃; 1.5 mL/분.

[0274] **방법 12.** 기기: Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC, 6125 Quadrupole MSD SL; 컬럼: Atlantis dC18 5 마이크론, 4.6 x 50mm; 구배 [시간 (분)/용매 A1 중의 B2 (%)]:0.0/5, 2.5/95, 4.0/95, 4.5/5, 6.0/5; 주입 부피 1 μL; UV 검출 210 내지 400 nM; 컬럼 온도 25 ℃; 1.5 mL/분.

[0275] **방법 13.** 기기: Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC, 6125 Quadrupole MSD SL; 컬럼: Waters XBridgeC8 3.5 마이크론, 4.6 x 50 mm; 구배 [시간 (분)/용매 A5 중의 B2 (%)]:0.0/10, 4.0/95, 5.0/95, 5.5/10, 7.0/10.; 주입 부피 1 μL; UV 검출 210 내지 400 nM; 컬럼 온도 25 ℃; 1.2 mL/분.

[0276] **방법 14.** 기기: Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC, 6125 Quadrupole MSD SL; 컬럼: Acquity BEH C18 1.7 마이크론, 2.1 x 50 mm; 구배 [시간 (분)/용매 A9 중의 B2 (%)]:0.0/5, 0.25/5, 2.5/100, 3.0/100, 3.1/5, 4.0/5.; 주입 부피 1 μL; UV 검출 210 내지 400 nM; 컬럼 온도 25 ℃; 0.8 mL/분.

[0277] **방법 15.** 기기: Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC, 6125 Quadrupole MSD SL; 컬럼: Acquity BEH C8 1.7 마이크론, 2.1 x 50 mm; 구배 [시간 (분)/용매 A9 중의 B2 (%)]:0.0/5, 0.25/5, 2.5/100, 3.0/100, 3.1/5, 4.0/5.; 주입 부피 1 μL; UV 검출 210 내지 400 nM; 컬럼 온도 25 ℃; 0.8 mL/분.

[0278] GCMS 방법

[0279] GCMS 데이터는 다음 형식으로 주어진다: 질량 이온, 전기분무 모드 (양 또는 음), 체류 시간.

[0280] **방법 1.** 기기: Agilent GCMS 7890B; 컬럼: HP-5ms UI (30m x 250μm x 0.25μm); 입구 온도: 250 ℃; 분할 비율: 75:1; 오븐 온도: 50 ℃, 유지 시간 3 분; 램프 1: 300 ℃까지 40 ℃/분, 유지 시간 2 분; 검출기 온도: 310 ℃; 컬럼 유량: 2 mL/분; 공기 유량: 300 mL/분; H_2 유량: 40 mL/분; 메이크 업 유량(He): 25 mL/분; 소스 온도: 230 ℃.

[0281] **방법 2.** 기기: Agilent GCMS 7890B; 컬럼: HP-5ms UI (30m x 250μm x 0.25μm); 입구 온도: 250 ℃; 분할 비율: 75:1; 오븐 온도: 120 ℃, 유지 시간 1 분; 램프 1: 300 ℃까지 40 ℃/분, 유지 시간 4 분; 검출기 온도: 310 ℃; 컬럼 유량: 2 mL/분; 공기 유량: 300 mL/분; H_2 유량: 40 mL/분; 메이크 업 유량(He): 25 mL/분; 소스 온도: 230 ℃.

[0282] MS 방법

[0283] **방법 1.** 버퍼를 사용하여 UPLC 컬럼을 통해 4 - 6분 실행 후 Waters QDA 또는 Waters SQD 기기에서 수집된 데이터.

[0284] 분취용 HPLC 방법

[0285] 용매 조건에 대해 LCMS 방법 섹션을 참조하라.

[0286] **방법 1.** 기기: Gilson Semi 분취용 HPLC 시스템 - 321 펌프/171 다이오드 어레이 검출기/GX-271 액체 처리기; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 5 마이크론 30 x 100 mm; 구배 12.5 분, 용매 A6 중의 B2 (%)는 개별 실행 기준에 따라 다름 (자세한 내용은 예시된 절차 참조).

[0287] **방법 2.** 기기: Waters 2767 Auto purification; 컬럼: X Bridge Shield 10 마이크론 19 x 250 mm; 구배 20 분, 용매 A2 중의 B2 (%)는 개별 실행 기주에 따라 다름 (자세한 내용은 예시된 절차 참조).

[0288] **방법 3.** 기기: Agilent Technologies 1260 Infinity II Series LC / 6125 Quadrupole MSD; 컬럼: Waters XBridge C8 5 마이크론 19 x 150 mm; 구배 [시간 (분)/용매 A5 중의 B2 (%)]:0.0/10, 15/95, 18/95, 19/10, 21/10.

[0289] **약어**

[0290] aq = 수성

[0291] DAST = (디에틸아미노)설퍼 트리플루오라이드

[0292] dba = 디벤질리덴아세톤

[0293] DCM = 디클로로메탄

[0294] Dess-Martin = 1,1,1-트리스(아세틸옥시)-1,1-디하이드로-1,2-벤지오독솔-3-(1*H*)-온

[0295] DIPEA = *N*,*N*-디이소프로필에틸아민

[0296] DMF = *N*,*N*-디메틸포름아미드

[0297] DMF-DMA = *N*,*N*-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈

[0298] DMSO = 디메틸설폭사이드

[0299] dppf = 1,1'-페로센디일-비스(디페닐포스핀)

[0300] ES = 전기분무

[0301] EtOAc = 에틸 아세테이트

[0302] EtOH = 에탄올

[0303] h = 시간

[0304] HATU = *N*-[(디메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트리아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드

[0305] IPA = *i*-프로필 알코올

[0306] L = 리터

[0307] LC = 액체 크로마토그래피

[0308] LCMS = 액체 크로마토그래피 질량 분석법

[0309] MeCN = 아세토니트릴

[0310] MeOH = 메탄올

[0311] min = 분

[0312] MS = 질량 분석법

[0313] NMP = 1-메틸-2-피롤리돈

[0314] NMR = 핵자기 공명

[0315] Pet-에테르 = 석유 에테르

[0316] pin = 피나콜라토

[0317] RT = 실온

[0318] RuPhos = 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시비페닐

[0319] T3P = 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥사이드

[0320] TFA = 트리플루오로아세트산

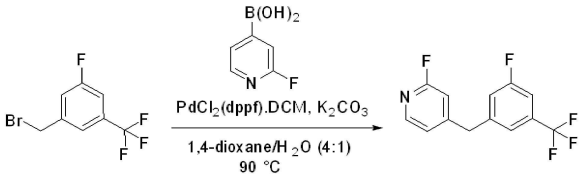
[0321] THF = 테트라하이드로푸란

[0322] 접두사 *n*-, *s*-, *i*-, *t*- 및 *tert*-는 노르말, 이차, 이소 및 삼차와 같은 이들의 일반적인 의미를 갖는다.

[0323] **중간체의 합성**

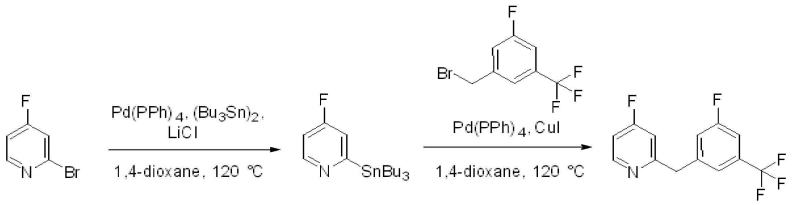
[0324] **치환된 플루오로피리딘 중간체의 제조**

[0325] **중간체 경로 1, 중간체 1, 2-플루오로-4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘의 제조에 의해 예시됨**

[0326] 

[0327] $PdCl_2$(dppf).DCM(284 mg, 0.38 mmol)을 1,4-디옥산(20 mL)/물(5 mL) 중의 (2-플루오로피리딘-4-일)보론산(1.3 g, 7.77 mmol), 포타슘 카르보네이트(3.2 g, 22.3 mmol) 및 1-(브로모메틸)-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤젠(1.3 g, 9.30 mmol)의 탈기된 용액에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 90 ℃에서 1 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 물(70 mL)과 EtOAc(100 mL) 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 pet-에테르 중의 0-30% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-플루오로-4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘을 갈색 오일(1.8 g, 86%)로 수득했다. **표 2의 데이터.**

[0328] **중간체 경로 2, 중간체 2, 4-플루오로-2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘의 제조에 의해 예시됨**

[0329] 

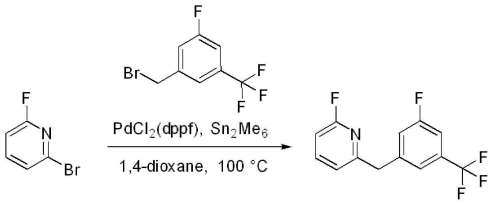
[0330] 단계 1. 1,4-디옥산(60 mL) 중의 2-브로모-4-플루오로피리딘(4.0 g, 22.7 mmol)의 용액을 10 분 동안 아르곤으로 탈기하고 *비*스(트리부틸틴)(17.3 mL, 34.0 mmol), LiCl(2.88 g, 68.1 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(1.31 g, 1.13 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 120 ℃에서 16 시간 동안 가열했다. 반응물을 물(100 mL)로 퀀칭하고 수성층을 EtOAc(2x100 mL)로 추출했다. 유기층을 조합하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거하여 4-플루오로-2-(트리부틸스타닐)피리딘을 황색 액체(14.3 g, 미정제)로 수득했다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 추가의

정제 없이 사용했다.

[0331] **MS (방법 1):** m/z 388 (ES+)

[0332] 단계 2. 1-(브로모메틸)-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤젠(1.33 g, 5.18 mmol)을 1,4-디옥산(30 mL) 중의 4-플루오로-2-(트리부틸스타닐)피리딘(14.3 g, 5.18 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10 분 동안 탈기하고 CuI(98 mg, 0.51 mmol), $Pd(PPh_3)_4$(299 mg, 0.26 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 120 ℃에서 16 시간 동안 가열했다. 반응물을 물(30 mL)로 퀀칭하고 수성층을 EtOAc(2x100 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 헥산 중의 5-10% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-플루오로-2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘을 밝은 황색 액체(두 단계에 걸쳐 400 mg, 6.4%)를 수득했다. **표 2의 데이터.**

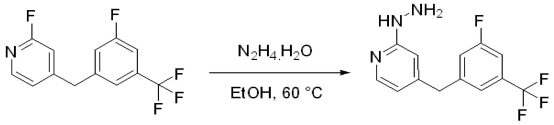
[0333] **중간체 경로 3, 중간체 6, 2-플루오로-6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘의 제조에 의해 예시됨**

[0334] 

[0335] Sn_2Me_6(600 mg, 1.94 mmol)을 실온에서 1,4-디옥산(20 mL) 중의 2-브로모-6-플루오로피리딘(340 mg, 1.94 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고 이어서 $PdCl_2$(dppf)(150 mg, 0.19 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 100 ℃에서 15 시간 동안 가열했다. 이후 1-(브로모메틸)-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤젠(500 mg, 1.94 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf)(150 mg, 0.19 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 100 ℃에서 15 시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 pet-에테르 중의 0-5% EtOAc 구배로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-플루오로-6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘을 백색 반고체(400 mg, 75%)로 수득했다. **표 2의 데이터.**

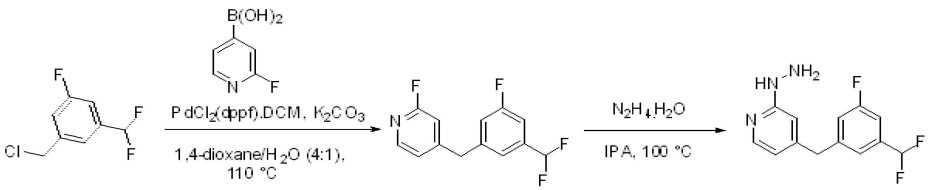
[0336] **치환된 하이드라진일 중간체의 제조**

[0337] **중간체 경로 4, 중간체 3, 4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-2-하이드라진일피리딘의 제조에 의해 예시됨**

[0338] 

[0339] 하이드라진 수화물(0.17 mL, 3.52 mmol)을 EtOH(10 mL) 중의 2-플루오로-4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘(중간체 1, 300 mg, 1.17 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 60 ℃에서 16 시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 물(50 mL)과 EtOAc(50 mL) 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거하여 4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-2-하이드라진일피리딘을 갈색 오일(350 mg, 100%)로 수득했다. **표 2의 데이터.**

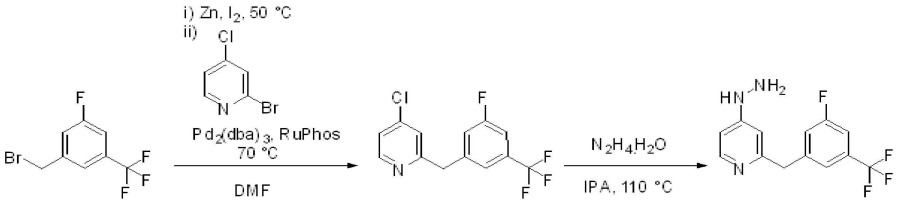
[0340] **중간체 13, 4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)-2-하이드라진일피리딘**

[0341] 

[0342] 표제 화합물(110 mg, 미정제)을 중간체 1 및 중간체 3의 방법을 사용하여, 110 ℃에서 16 시간 동안 가열하며 1,4-디옥산(8 mL)/물(2 mL) 중의 (2-플루오로피리딘-4-일)보론산(145 mg, 1.03 mmol), 1-(클로로메틸)-3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤젠(중간체 12, 200 mg, 1.03 mmol), $PdCl_2$(dppf).DCM(84 mg, 0.103 mmol)로부터, 100

℃에서 48 시간 동안 가열하며 K_2CO_3(426 mg, 3.09 mmol); 및 IPA(10 mL) 중의 하이드라진 수화물(0.5 mL, 9.77 mmol)로부터 두 단계로 제조했다. 단계 2의 완료 후, EtOAc(10 mL)와 물(10 mL) 사이에 분배함으로써 표제 화합물을 황색 검으로 단리했다. 수성층을 EtOAc(10 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수 용액(10 mL)으로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. **표 2의 데이터.**

[0343] **중간체 경로 5, 중간체 14, 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-4-하이드라진일피리딘의 제조에 의해 예시됨**

[0344] 

[0345] 단계 1. 소량의 아이오딘을 DMF(300 mL) 중의 활성화된 아연(35 g, 583 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고 용액을 50 ℃에서 5 분 동안 가열하고 이어서 DMF(50 mL) 중의 1-(브로모메틸)-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤젠(32 g, 124 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 1 시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각되도록 했다. 잔류 아연이 침전되도록 하고 상청액 옅은 녹색 DMF 층을 캐뉼러를 통해 DMF(50 mL) 중의 2-브로모-4-클로로피리딘(16 g, 83.3 mmol) 및 RuPhos(2.3 g, 4.99 mmol)의 탈기된 현탁액에 옮기고 이어서 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(3.8 g, 4.16 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 70 ℃에서 16 시간 동안 가열한 다음 셀라이트를 통해 여과하고 EtOAc(600 mL)로 세척했다. 여과액을 염수(3x300 mL)로 세척했다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 pet-에테르 중의 0-5% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-클로로-2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘을 황색 반고체(8 g, 33%)로 수득했다.

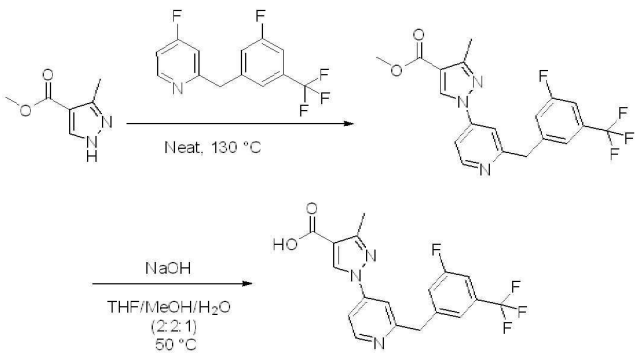
[0346] **LCMS (방법 1):** m/z 290.1 (ES+), 2.65 분에서.

[0347] **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.61-7.41 (m, 4H), 4.23 (s, 2H).

[0348] 단계 2. 하이드라진 수화물(20 g, 415 mmol)을 밀봉된 튜브 안의 IPA(100 mL) 중의 4-클로로-2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘(8 g, 27.68 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 110 ℃에서 72 시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 물(200 mL)과 EtOAc(200 mL) 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고, 염수(200 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거하여 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-4-하이드라진일피리딘을 황색 검(5 g, 63%)으로 수득했다. **표 2의 데이터.**

[0349] **<u>치환된 아졸 카르복실산 중간체의 제조</u>**

[0350] **중간체 경로 6, 중간체 4, 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산의 제조에 의해 예시됨**

[0351] 

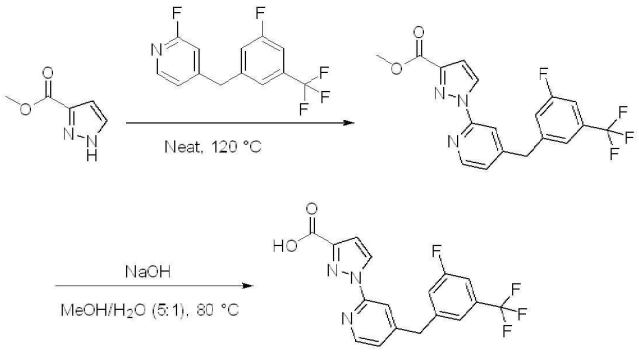
[0352] 단계 1. 메틸 3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(150 mg, 1.07 mmol) 및 4-플루오로-2-(3-플루오로-5-(트리플

루오로메틸)벤질)피리딘(중간체 2, 292 mg, 1.07 mmol)의 혼합물을 130 ℃에서 16 시간 동안 가열하여 메틸 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트를 회백색 고체(400 mg, 95%)로 수득했다.

[0353] **LCMS (방법 4):** m/z 394.3 (ES+), 2.38 분에서.

[0354] 단계 2. 물(1 mL) 중의 NaOH(83 mg, 2.03 mmol)를 THF(2 mL) 및 MeOH(1 mL) 중의 메틸 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(400 mg, 1.02 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 2 시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 물(25 mL)로 처리했다. 수득된 고체를 여과하고 진공에서 건조시켜 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산을 회백색 고체(400 mg, 95%)로 수득했다. **표 2의 데이터.**

[0355] **중간체 경로 7, 중간체 5, 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-카르복실산의 제조에 의해 예시됨**



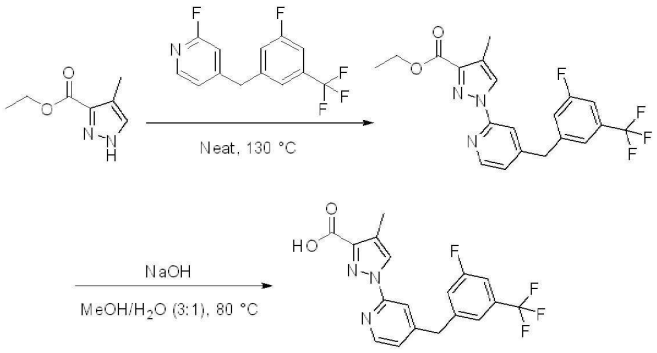
[0356]

[0357] 단계 1. 메틸 1*H*-피라졸-3-카르복실레이트(100 mg, 0.79 mmol) 및 2-플루오로-4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘(중간체 1, 217 mg, 0.79 mmol)의 혼합물을 120 ℃에서 48 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 DCM 중의 5% MeOH로 희석하고 용매를 진공에서 제거하여 메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트를 갈색 반고체(220 mg, 73%)로 수득했다.

[0358] **LCMS (방법 4):** m/z 378.3 (ES+), 2.36 분에서.

[0359] 단계 2. 물(2 mL) 중의 소듐 하이드록사이드(63 mg, 1.58 mmol)의 용액을 MeOH(10 mL) 중의 메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트(200 mg, 0.52 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 80 ℃에서 16 시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 $NaHSO_4$ 수용액(20 mL)으로 산성화했다. 수성층을 EtOAc(3x30 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 헵탄(10 mL) 및 Et_2O(10 ml)로 세척하여 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-카르복실산을 회백색 고체(190 mg, 99%)로 수득했다. **표 2의 데이터.**

[0360] **중간체 7, 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복실산**

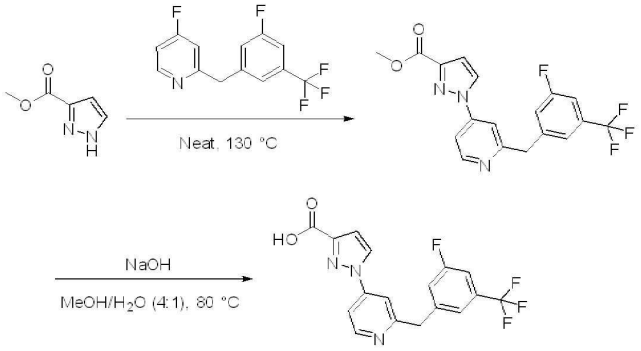


[0361]

[0362] 표제 화합물(180 mg, 68%)을 중간체 5의 방법을 사용하여, 130 ℃에서 16 시간 동안 가열하며 에틸 4-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트(100 mg, 0.64 mmol) 및 2-플루오로-4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘(중간체 1, 177 mg, 0.64 mmol)로부터; 80 ℃에서 2 시간 동안 가열하며 MeOH(5 mL) 중의 물(1.5 mL) 중의

NaOH(73 mg, 1.82 mmol)의 용액으로부터 두 단계로 제조했다. 단계 2의 완료 후, 표제 화합물을 $NaHSO_4$ 수용액(20 mL)으로 산성화하고 수성층을 EtOAc(3x30 mL)로 추출함으로써 백색 고체로 단리했다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. **표 2의 데이터.**

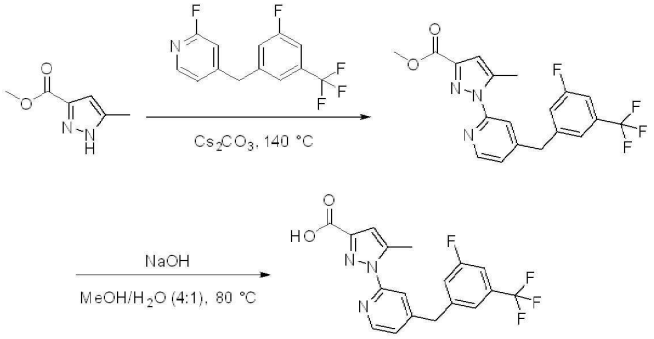
[0363] **중간체 8, 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-3-카르복실산**



[0364]

[0365] 표제 화합물(200 mg, 69%)을 중간체 5의 방법을 사용하여, 130 ℃에서 16 시간 동안 가열하며 메틸 1*H*-피라졸-3-카르복실레이트(100 mg, 0.79 mmol) 및 4-플루오로-2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘(중간체 2, 217 mg, 0.79 mmol)으로부터; 80 ℃에서 4 시간 동안 가열하며 MeOH(6 mL) 중의 물(1.5 mL) 중의 NaOH(153 mg, 3.81 mmol)의 용액으로부터 두 단계로 제조했다. 단계 2의 완료 후, 표제 화합물을 $NaHSO_4$ 수용액(20 mL)으로 산성화하고 수성층을 EtOAc(3x30 mL)로 추출함으로써 분홍색 고체로 단리했다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. **표 2의 데이터.**

[0366] **중간체 경로 8, 중간체 9, 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복실산의 제조에 의해 예시됨**



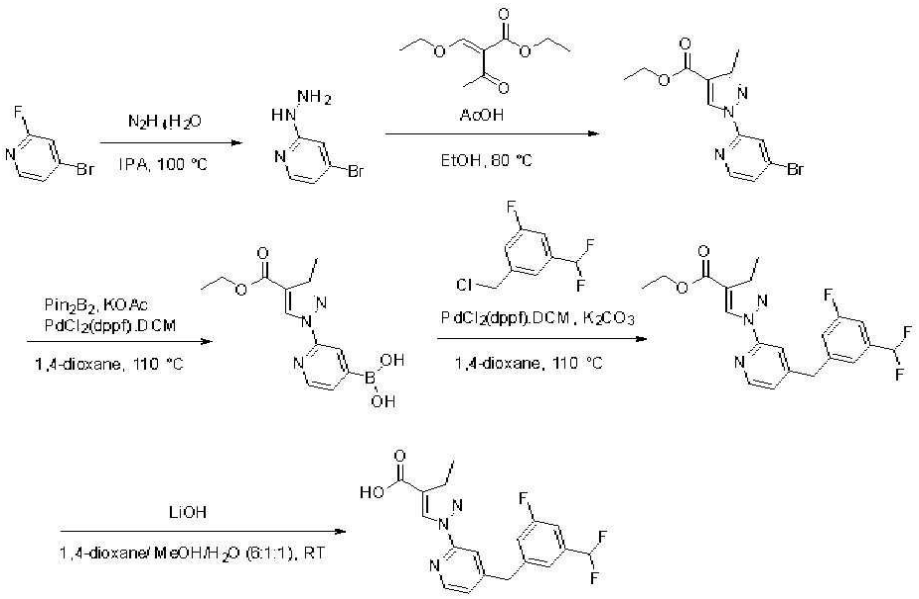
[0367]

[0368] 단계 1. 메틸 5-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트(100 mg, 0.71 mmol), 2-플루오로-4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘(중간체 1, 195 mg, 0.71 mmol) 및 세슘 카르보네이트(232 mg, 0.71 mmol)의 혼합물을 140 ℃에서 16 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 DCM 중의 10% MeOH로 희석하고, 여과하고 용매를 진공에서 제거하여 메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트를 황색 고체 (130 mg, 미정제)로 수득했다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다.

[0369] **LCMS (방법 4):** m/z 394.0 (ES+), 2.32 분에서.

[0370] 단계 2. 표제 화합물(100 mg, 미정제)을 중간체 5, 단계 2의 방법을 사용하여 MeOH(4 mL) 중의 메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트(100 mg, 0.33 mmol) 및 물(1 mL) 중의 NaOH(53 mg, 1.32 mmol)의 용액으로부터 80 ℃에서 16 시간 동안 가열하여 제조했다. 표제 화합물을 $NaHSO_4$ 수용액(20 mL)으로 산성화하고 수성층을 EtOAc(2x30 mL)로 추출함으로써 황색 반고체로 단리했다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. **표 2의 데이터.**

[0371] **중간체 경로 9, 중간체 15, 1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산의 제조에 의해 예시됨**



[0372]

[0373] 단계 1. 하이드라진 수화물(5.69 g, 114 mmol)을 실온에서 IPA(100 mL) 중의 4-브로모-2-플루오로피리딘(2 g, 11.4 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 100 ℃에서 16 시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 물(100 mL)과 EtOAc(100 mL) 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거하여 4-브로모-2-하이드라진일피리딘을 갈색 고체(1.5 g, 70%)로 수득했다.

[0374] **LCMS (방법 1):** m/z 187.9 (ES-), 0.41 분에서.

[0375] **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 5.4, 2.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H).

[0376] 단계 2. 4-브로모-2-하이드라진일피리딘(520 mg, 2.77 mmol) 및 아세트산(0.053 mL, 0.922 mmol)을 실온에서 EtOH(20 mL) 중의 에틸 2-(에톡시메틸렌)-3-옥소부타노에이트(343 mg, 1.84 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 80 ℃에서 15 시간 동안 추가로 가열했다. 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 10% $NaHCO_3$ 수용액(15 mL)으로 트리터레이션하고, 여과하고 진공에서 건조시켜 에틸 1-(4-브로모피리딘-2-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트를 회백색 고체(300 mg, 35%)로 수득했다.

[0377] **LCMS (방법 1):** m/z 310.0 (ES+), 2.64 분에서.

[0378] **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 1.31 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[0379] 단계 3. 포타슘 아세테이트(285 mg, 2.90 mmol) 및 pin_2B_2(246 mg, 0.97 mmol)를 1,4-디옥산(5 mL) 중의 에틸 1-(4-브로모피리딘-2-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(300 mg, 0.97 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고 이어서 $PdCl_2$(dppf).DCM(39.5 mg, 0.048 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 110 ℃에서 16 시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거하여 (2-(4-(에톡시카르보닐)-3-메틸-1*H*-피라졸-1-일)피리딘-4-일)보론산을 갈색 반고체(300 mg, 미정제)로 수득했다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다.

[0380] **LCMS (방법 11):** m/z 276.1 (ES+), 1.75 분에서.

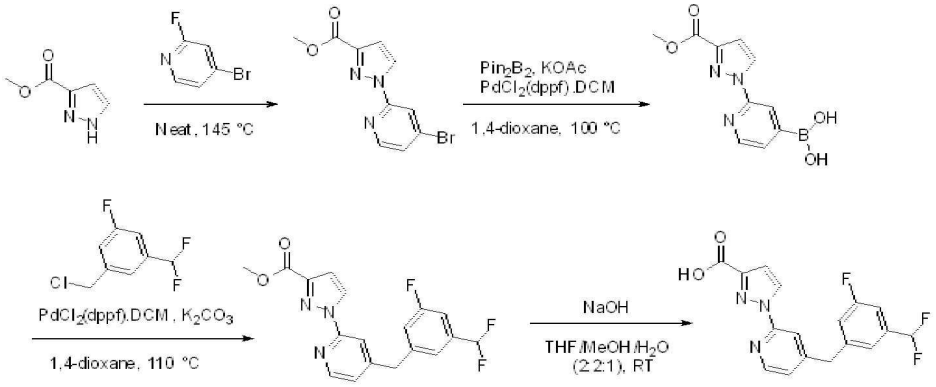
[0381] 단계 4. K_2CO_3(160 mg, 1.156 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf).DCM(31.5 mg, 0.039 mmol)을 실온에서 1,4-디옥산(10 mL) 중의 (2-(4-(에톡시카르보닐)-3-메틸-1*H*-피라졸-1-일)피리딘-4-일)보론산(254 mg, 0.925 mmol) 및 1-(클로로메틸)-3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤젠(중간체 12, 150 mg, 0.771 mmol)의 용액에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 110 ℃에서 15 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 물(10 mL)과 EtOAc(10 mL) 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 pet-에테르 중의 0-30% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트를 회백색 고체(60 mg, 17%)로 수득했다.

[0382] **LCMS (방법 11):** m/z 390.0 (ES+), 2.93 분에서.

[0383] **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.48 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 55.5 Hz, 1H), 4.27-4.25 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.38-1.28 (m, 3H).

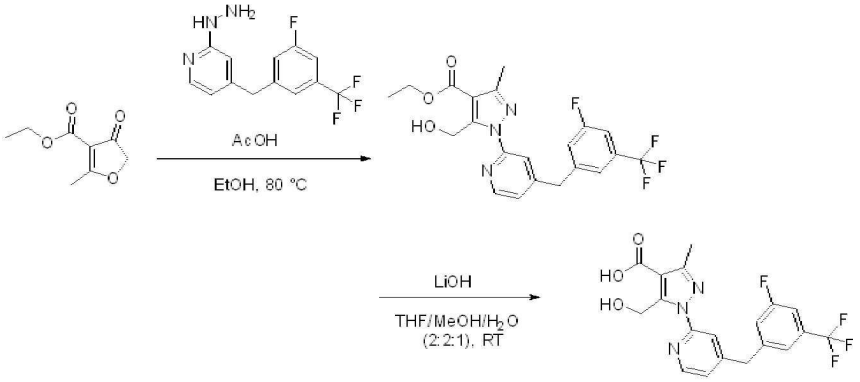
[0384] 단계 5. LiOH(11.07 mg, 0.462 mmol), 물(0.5 mL) 및 MeOH(0.5 mL)를 실온에서 1,4-디옥산(3 mL) 중의 에틸 1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(60 mg, 0.15 mmol)의 용액에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 1.5 N HCl(5 mL)로 pH ~6까지 산성화하고 수성층을 EtOAc(15 mL)로 추출했다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거하여 1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산을 회백색 고체(40 mg, 72%)로 수득했다. **표 2의 데이터.**

[0385] **중간체 16, 1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-카르복실산**

[0386] 

[0387] 표제 화합물(60 mg, 6%)을 중간체 4, 단계 1, 중간체 15, 단계 3 및 4 및 중간체 4, 단계 2의 방법을 사용하여, 145 ℃에서 16 시간 동안 가열하며 4-브로모-2-플루오로피리딘(1.5 g, 8.52 mmol) 및 메틸 1*H*-피라졸-3-카르복실레이트(1.6 g, 12.78 mmol)로부터; 100 ℃에서 16 시간 동안 가열하며 1,4-디옥산(20 mL) 중의 포타슘 아세테이트(261 mg, 2.66 mmol), pin_2B_2 (248 mg, 0.97 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf).DCM(36.2 mg, 0.04 mol)로부터; 110 ℃에서 15 시간 동안 가열하며 1,4-디옥산(10 mL) 중의 K_2CO_3 (213 mg, 1.54 mmol), $PdCl_2$(dppf).DCM(21 mg, 0.026 mmol) 및 1-(클로로메틸)-3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤젠(중간체 12, 100 mg, 0.51 mmol)으로부터; 실온에서 1 시간 동안 교반하며 THF(1 mL) 및 MeOH(1 mL) 중의 물(0.5 mL) 중의 NaOH(26.6 mg, 0.664 mmol)의 용액으로부터 네 단계로 제조했다. 단계 4의 완료 후, 표제 화합물을 1.5 N HCl(5 mL)로 pH ~ 6까지 산성화하고 수성층을 EtOAc(15 mL)로 추출함으로써 회백색 고체로 단리했다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. **표 2의 데이터.**

[0388] **중간체 경로 10, 중간체 17, 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산의 제조에 의해 예시됨**

[0389] 

[0390] 단계 1. 4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-2-하이드라진일피리딘(중간체 3, 4.69 g, 16.5 mmol)을 실온

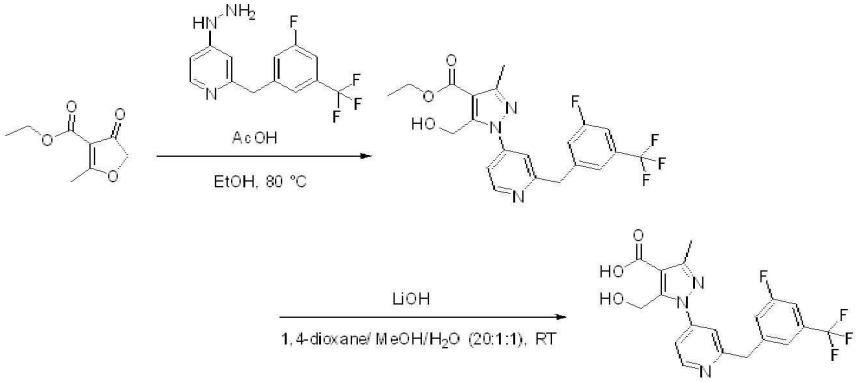
에서 에탄올(50 mL) 중의 에틸 2-메틸-4-옥소-4,5-디하이드로푸란-3-카르복실레이트(중간체 10, 2.8 g, 16.5 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고 이어서 촉매량의 아세트산(0.094 mL, 1.65 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 80 ℃에서 16 시간 동안 가열했다. 냉각 시, 용액으로부터 나온 고체를 여과하고, EtOH(2x10 mL)로 헹구고 진공에서 건조시켜 에틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트를 백색 고체(1.95 g, 27%)로 수득했다.

[0391] **LCMS (방법 1):** m/z 438.0 (ES+), 2.80 분에서.

[0392] ^{1}**H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.27 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.29-4.27 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 9.6 Hz, 3H).

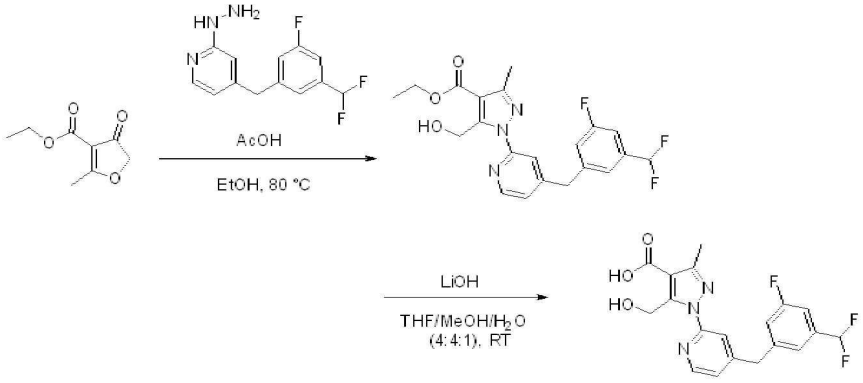
[0393] 단계 2. 리튬 하이드록사이드 일수화물(1.07 g, 44.5 mmol)을 THF(10 mL), MeOH(10 mL) 및 물(5 mL) 중의 에틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(1.95 g, 4.45 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거했다. 수득된 잔류물을 물(30 mL)에 용해시키고 2 N HCl로 pH ~2까지 산성화하고 수성층을 EtOAc(4x50 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 분리하고, 염수(30 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거하여 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산을 백색 고체(1.81 g, 99%)로 수득했다. **표 2의 데이터.**

[0394] **중간체 18, 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산**

[0395] 

[0396] 표제 화합물(230 mg, 26%)을 중간체 17, 단계 1 및 중간체 15, 단계 5의 방법을 사용하여, 80 ℃에서 16 시간 동안 가열하며 EtOH(20 mL) 중의 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-4-하이드라진일피리딘(중간체 14, 600 mg, 2.10 mmol), 에틸 2-메틸-4-옥소-4,5-디하이드로푸란-3-카르복실레이트(중간체 10, 430 mg, 2.52 mmol) 및 아세트산(0.120 mL, 2.10 mmol)로부터; 실온에서 16 시간 동안 교반하며 LiOH(109 mg, 4.57 mmol), 물(1 mL), MeOH(1 mL) 및 1,4-디옥산(20 mL)로부터 두 단계로 제조했다. 단계 2의 완료 후, 표제 화합물을 용매를 진공에서 제거하고, 1.5 N HCl(5 mL)로 pH ~ 6까지 산성화하고, 물(10 mL)과 EtOAc(15 mL) 사이에 분배함으로써 연한 황색 고체로 단리했다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. **표 2의 데이터.**

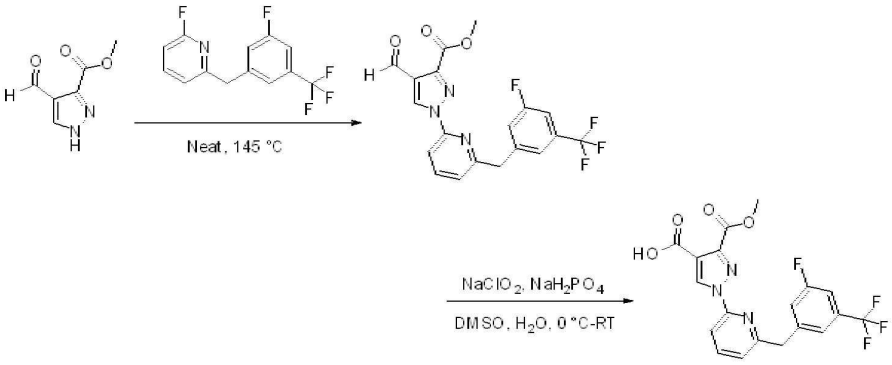
[0397] **중간체 19, 1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산**



[0398]

[0399] 표제 화합물(1.1 g, 76%)을 중간체 17의 방법을 사용하여, 80 ℃에서 16 시간 동안 가열하며 EtOH(30 mL) 중의 4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)-2-하이드라진일피리딘(중간체 13, 1.0 g, 3.74 mmol), 에틸 2-메틸-4-옥소-4,5-디하이드로푸란-3-카르복실레이트(중간체 10, 0.638 g, 3.74 mmol) 및 아세트산(0.021 mL, 0.374 mmol)으로부터; 실온에서 16 시간 동안 교반하며 LiOH(0.756 g, 31.6 mmol), 물(5 mL), MeOH(20 mL) 및 THF(20 mL)로부터 두 단계로 제조했다. 단계 2의 완료 후, 표제 화합물을 용매를 진공에서 제거하고, 물(50 mL)에 용해시키고 2 N HCl로 pH ~ 2까지 산성화함으로써 백색 고체로 단리했다. 수성층을 EtOAc(4x50 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. **표 2의 데이터.**

[0400] **중간체 경로 11, 중간체 20, 1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(메톡시카르보닐)-1*H*-피라졸-4-카르복실산의 제조에 의해 예시됨**



[0401]

[0402] 단계 1. 2-플루오로-6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘(중간체 6, 0.8 g, 2.93 mmol) 및 메틸 4-포르밀-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트(0.677 g, 4.39 mmol)를 145 ℃에서 16 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 물(50 mL)과 DCM(50 mL) 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고 수성층을 DCM(50 mL)으로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 pet-에테르 중의 0-40% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-포르밀-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트를 갈색 액체(0.66 g, 50%)로 수득했다.

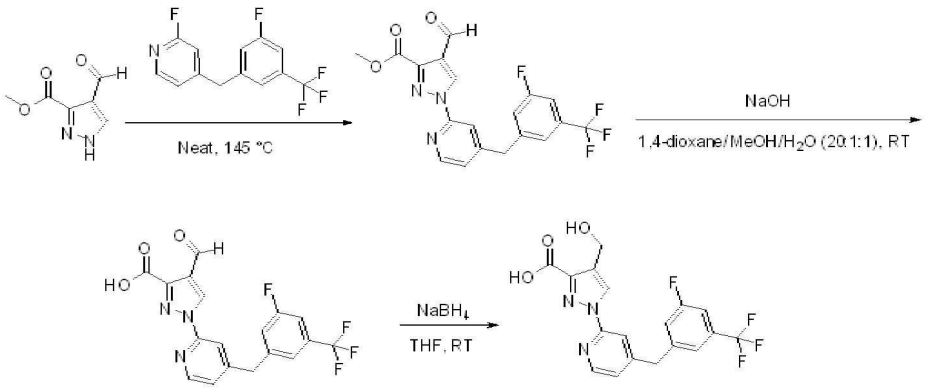
[0403] **LCMS (방법 14):** m/z 408.0 (ES+), 2.11 분에서.

[0404] **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.29 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.05 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

[0405] 단계 2. 물(5 mL) 중의 소듐 디하이드로젠 포스페이트(0.147 g, 1.23 mmol)를 실온에서 DMSO(30 mL) 중의 메틸 1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-포르밀-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트(0.25 g, 0.61 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고 이어서 0 ℃에서 30 분에 걸쳐 물(5 mL) 중의 소듐 클로라이트(0.222 g, 2.46 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, 1 N HCl 용액으로 pH ~5까지 산성화하고 DCM(50 mL)으로 추출했다. 유기층을 제거하고 수성층을 DCM(50 mL)으로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 pet-에테르 중의 0-45% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(메톡시카르보닐)-1*H*-피라졸-4-카르복실산을 백색 고체(0.17 g, 65

%)로 수득했다. **표 2의 데이터.**

[0406] **중간체 경로 12, 중간체 21, 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-3-카르복실산의 제조에 의해 예시됨**

[0407] 

[0408] 단계 1. 2-플루오로-4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘(중간체 1, 1 g, 3.66 mmol) 및 메틸 4-포르밀-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트(0.846 g, 5.49 mmol)를 145 ℃에서 16 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 pet-에테르 중의 0-20% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-포르밀-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트를 회백색 고체(970 mg, 65%)로 수득했다.

[0409] **LCMS (방법 12):** m/z 408.0 (ES+), 2.77 분에서.

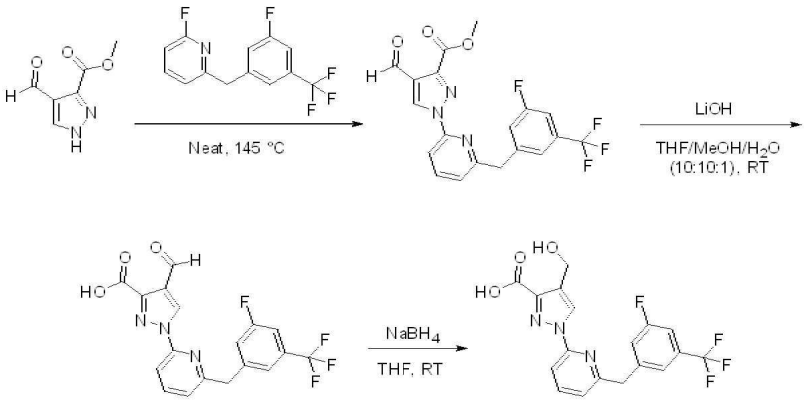
[0410] **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.28 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).

[0411] 단계 2. NaOH(95 mg, 2.38 mmol), 물(1 mL) 및 MeOH(1 mL)를 1,4-디옥산(20 mL) 중의 메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-포르밀-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트(970 mg, 2.38 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거했다. 수득된 잔류물 1.5 N HCl로 pH ~6까지 산성화하고 물(10 mL)과 EtOAc(15 mL) 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거하여 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-포르밀-1*H*-피라졸-3-카르복실산을 회백색 고체(800 mg, 85%)로 수득했다.

[0412] **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H). 1개의 교환 가능한 양성자가 관찰되지 않음.

[0413] 단계 3. $NaBH_4$(231 mg, 6.10 mmol)를 THF(20 mL) 중의 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-포르밀-1*H*-피라졸-3-카르복실산(800 mg, 2.03 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 1 N HCl(10 mL)로 중화시키고 수성층을 DCM(20 mL) 중의 20% MeOH로 추출했다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 3)에 의해 정제하여 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-3-카르복실산을 백색 고체(100 mg, 12%)로 수득했다. **표 2의 데이터.**

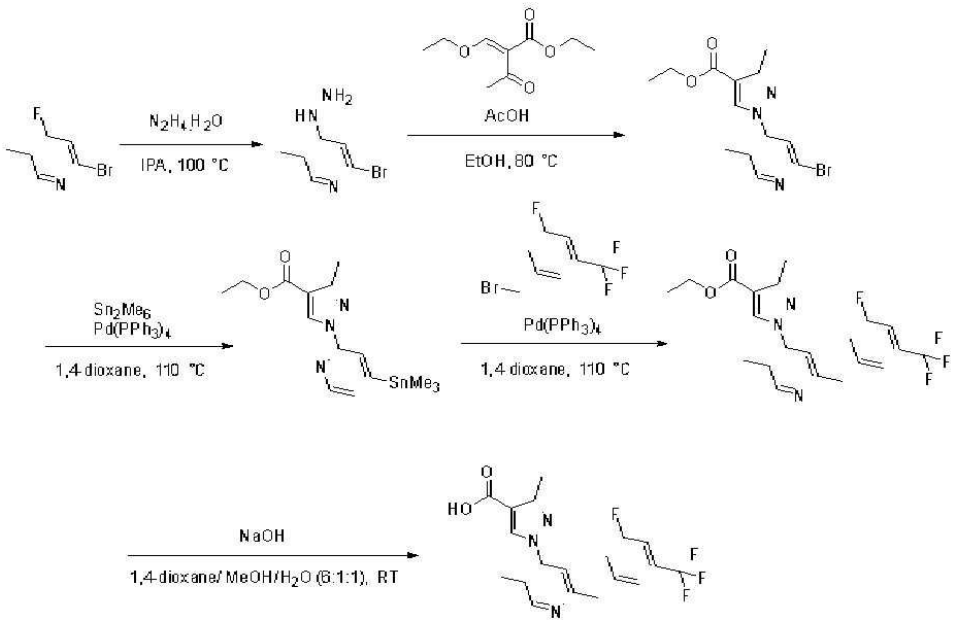
[0414] **중간체 22, 1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-3-카르복실산**



[0415]

[0416] 표제 화합물(35 mg, 15%)을 중간체 21, 단계 1, 중간체 17, 단계 2, 및 중간체 21, 단계 3의 방법을 사용하여, 145 ℃에서 16 시간 동안 가열하며 2-플루오로-6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘(중간체 6, 0.8 g, 2.93 mmol) 및 메틸 4-포르밀-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트(0.677 g, 4.39 mmol)로부터; 실온에서 2 시간 동안 교반하며 LiOH.H_2O(8.8 mg, 0.37 mmol), 물(0.2 mL), MeOH(2 mL) 및 THF(2 mL)로부터; 0 ℃에서 첨가하고 실온에서 24 시간 동안 교반하며 MeOH(10 mL) 중의 $NaBH_4$(0.024 g, 0.636 mmol)로부터 세 단계로 제조했다. 단계 3의 완료 후, 표제 화합물을 용매를 진공에서 제거하고 물(30 mL)에 용해시킴으로써 황색 검으로 단리했다. 수성층을 DCM(5x20 mL) 중의 20% MeOH로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. **표 2의 데이터.**

[0417] **중간체 경로 13, 중간체 23, 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-5-메틸피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산의 제조에 의해 예시됨**



[0418]

[0419] 단계 1 및 2. 에틸 1-(2-브로모-5-메틸피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(300 mg, 46%)를 중간체 15, 단계 1 및 2의 방법을 사용하여, 100 ℃에서 16 시간 동안 가열하며 IPA(10 mL) 중의 2-브로모-4-플루오로-5-메틸피리딘(400 mg, 2.11 mmol) 및 하이드라진 수화물(1.06 mL, 21.1 mmol)로부터; 80 ℃에서 15 시간 동안 가열하며 EtOH(5 mL) 중의 에틸 2-(에톡시메틸렌)-3-옥소부타노에이트(157 mg, 0.85 mmol) 및 아세트산(25 mg, 0.42 mmol)으로부터 두 단계로 제조했다. 단계 2의 완료 후, 생성물을 물(15 mL)과 EtOAc(20 mL) 사이에 분배함으로써 회백색 고체로 단리했다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다.

[0420] **LCMS (방법 13):** m/z 324.0 (ES+), 2.22 분에서.

[0421] **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.55 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.30-4.24 (m, 2H), 2.39 (s,

3H), 2.03 (s, 3H), 1.30 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[0422] 단계 3. Sn_2Me_6(455 mg, 1.39 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(53.5 mg, 0.046 mmol)를 1,4-디옥산(10 mL) 중의 에틸 1-(2-브로모-5-메틸피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(300 mg, 0.93 mmol)의 용액에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 110 ℃에서 15 시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 pet-에테르(10 mL)로 트리터레이션하고 진공에서 건조시켜 에틸 3-메틸-1-(5-메틸-2-(트리메틸스타닐)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트를 갈색 반고체(300 mg, 미정제)로 수득했다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다.

[0423] **LCMS (방법 1):** m/z 410.0 (ES+), 1.38 분에서.

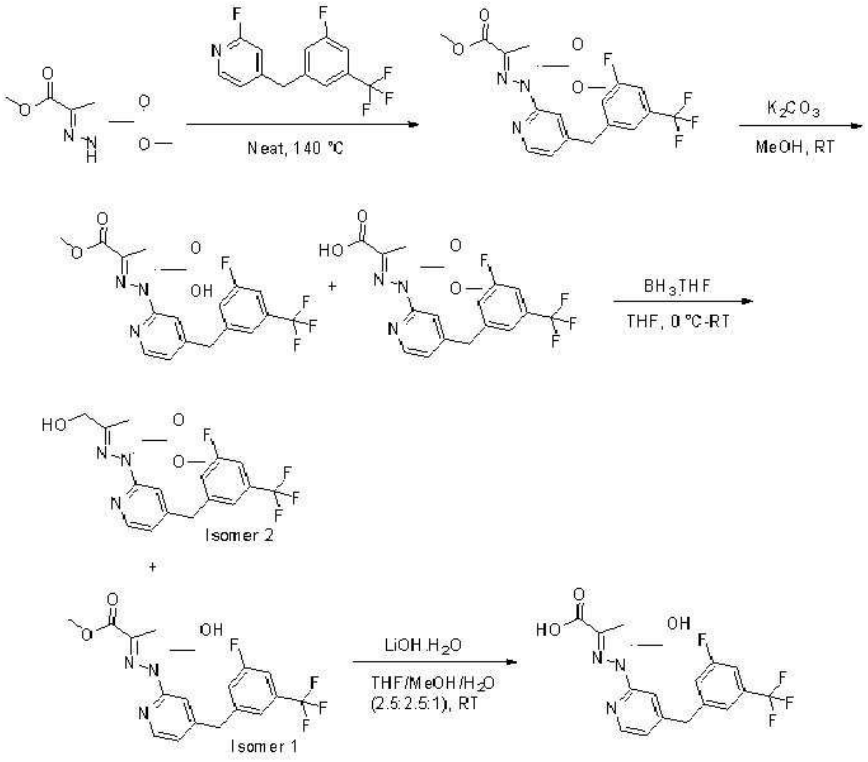
[0424] 단계 4. $Pd(PPh_3)_4$(33.7 mg, 0.029 mmol)를 1,4-디옥산(10 mL) 중의 에틸 3-메틸-1-(5-메틸-2-(트리메틸스타닐)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(286 mg, 0.70 mmol) 및 1-(브로모메틸)-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤젠(150 mg, 0.58 mmol)의 용액에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 110 ℃에서 15 시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 pet-에테르 중의 0-30% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-5-메틸피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트를 황색 검(20 mg, 7%)으로 수득했다.

[0425] **LCMS (방법 1):** m/z 422.0 (ES+), 2.73 분에서.

[0426] 단계 5. 표제 화합물(30 mg, 미정제)을 중간체 15, 단계 5의 방법을 사용하여, 실온에서 15 시간 동안 교반하며 1,4-디옥산(3 mL) 및 소듐 하이드록사이드(5.69 mg, 0.142 mmol), 물(0.5 mL) 및 MeOH(0.5 mL) 중의 에틸 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-5-메틸피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(20 mg, 0.047 mmol)로부터 제조했다. 표제 화합물을 1.5 N HCl(5 mL)로 pH ~ 6까지 산성화하고 수성층을 EtOAc(15 mL)로 추출함으로써 회백색 고체로 단리했다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다.

표 2의 데이터.

[0427] **중간체 경로 14, 중간체 24, 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-3-카르복실산의 제조에 의해 예시됨**



[0428]

[0429] 단계 1. 2-플루오로-4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘(중간체 1, 300 mg, 1.10 mmol) 및 디메틸 1*H*-피라졸-3,5-디카르복실레이트(202 mg, 1.10 mmol)를 140 ℃에서 16 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 물(50 mL)과 EtOAc(50 mL) 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고, 염수(2x30 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4)

용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 pet-에테르 중의 0-50% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 디메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3,5-디카르복실레이트를 백색 고체(200 mg, 41%)로 수득했다.

[0430] **LCMS (방법 11):** m/z 437.9 (ES+), 2.86 분에서.

[0431] ^{1}**H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67-7.51 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

[0432] 단계 2. K_2CO_3(90 mg, 0.652 mmol)을 MeOH(2 mL) 중의 디메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3,5-디카르복실레이트(190 mg, 0.434 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고 2 N HCl(5 mL)로 pH ~2까지 산성화했다. 수성층을 EtOAc(3x30 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거하여 위치이성질체 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(메톡시카르보닐)-1*H*-피라졸-5-카르복실산 및 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(메톡시카르보닐)-1*H*-피라졸-3-카르복실산의 혼합물을 백색 검(140 mg, 76%)으로 수득했다.

[0433] **LCMS (방법 15):** m/z 423.9 (ES+), 1.78 및 1.81 분에서.

[0434] 단계 3. BH_3.THF(THF 중의 1 M, 1.65 mL, 1.65 mmol)를 0 ℃에서 THF(3 mL) 중의 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(메톡시카르보닐)-1*H*-피라졸-5-카르복실산 및 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(메톡시카르보닐)-1*H*-피라졸-3-카르복실산(0.140 g, 0.33 mmol)의 혼합물의 교반되는 용액에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 MeOH(4 mL)의 적가에 의해 퀀칭하고 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 pet-에테르 중의 0-50% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트(이성질체 1, 30 mg, 22%) 및 메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-5-카르복실레이트(이성질체 2, 22 mg, 16%)를 백색 고체로 수득했다.

[0435] 이성질체 1:

[0436] **LCMS (방법 11):** m/z 409.9 (ES+), 2.74 분에서.

[0437] ^{1}**H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.45 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

[0438] 이성질체 2:

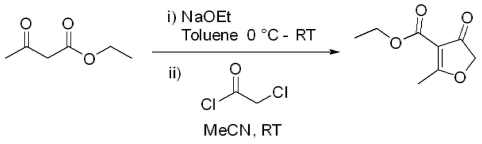
[0439] **LCMS (방법 1):** m/z 410.0 (ES+), 2.25 분에서.

[0440] ^{1}**H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.31 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

[0441] 단계 4. 리튬 하이드록사이드 일수화물(13 mg, 0.305 mmol)을 THF(0.4 mL), MeOH(0.4 mL) 및 물(0.16 mL) 중의 메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트(이전 단계로부터의 이성질체 1)(25 mg, 0.061 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고 2 N HCl(5 mL)로 pH ~2까지 산성화했다. 수성층을 EtOAc(3x30 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거하여 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-3-카르복실산을 백색 고체(20 mg, 82%)로 수득했다. **표 2의 데이터.**

[0442] **치환된 케토-에스테르 중간체의 제조**

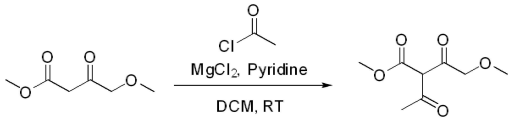
[0443] **중간체 경로 15, 중간체 10, 에틸 2-메틸-4-옥소-4,5-디하이드로푸란-3-카르복실레이트의 제조에 의해 예시됨**



[0444]

[0445] 소듐 에톡사이드(7.84 g, 115 mmol)를 0 ℃에서 톨루엔(50 mL) 중의 에틸 3-옥소부타노에이트(10 g, 76.8 mmol)의 현탁액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. MeCN(20 mL) 및 2-클로로아세틸 클로라이드(6.15 mL, 38.4 mmol)를 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 6 N 수성 H_2SO_4(60 mL)로 산성화하고, 유기층을 제거하고 수성층을 EtOAc(2x100 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 pet-에테르 중의 0-10% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-메틸-4-옥소-4,5-디하이드로푸란-3-카르복실레이트를 황색 액체(2.8 g, 21%)로 수득했다. **표 2의 데이터.**

[0446] **중간체 경로 16, 중간체 11, 메틸 2-아세틸-4-메톡시-3-옥소부타노에이트의 제조에 의해 예시됨**

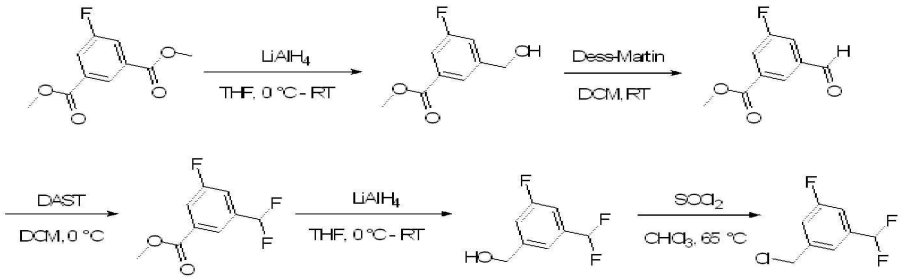


[0447]

[0448] 아세틸 클로라이드(0.533 g, 6.84 mmol) 및 피리딘(1.08 g, 13.69 mmol)을 실온에서 DCM(10 mL) 중의 메틸 4-메톡시-3-옥소부타노에이트(1 g, 6.84 mmol) 및 마그네슘 클로라이드(0.646 g, 6.84 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물(100 mL)과 DCM(2x100 mL) 사이에 분배했다. 조합된 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 pet-에테르 중의 0-10% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-아세틸-4-메톡시-3-옥소부타노에이트를 황색 액체(1 g, 77%)로 수득했다. **표 2의 데이터.**

[0449] **치환된 벤질 클로라이드 중간체의 제조**

[0450] **중간체 경로 17, 중간체 12, 1-(클로로메틸)-3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤젠의 제조에 의해 예시됨**



[0451]

[0452] 단계 1. $LiAlH_4$(THF 중의 1.0 M, 7.0 mL, 7.0 mmol)를 0 ℃에서 THF(10 mL) 중의 디메틸 5-플루오로이소프탈레이트(3 g, 14.1 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 1.5 N HCl(50 mL)로 pH ~7까지 중화하고, 반응 혼합물을 물(100 mL)과 EtOAc(50 mL) 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거하여 메틸 3-플루오로-5-(하이드록시메틸)벤조에이트를 무색 액체(1.12 g. 43%)로 수득했다.

[0453] **GCMS (방법 1):** m/z 184.0 (ES+), 7.34 분에서.

[0454] **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.79 (s, 1H), 7.55 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 2.4 Hz, 3H).

[0455] 단계 2. 데스-마틴 페리오디난(2.3 g, 5.54 mmol)을 DCM(10 mL) 중의 메틸 3-플루오로-5-(하이드록시메틸)벤조에이트(510 mg, 2.77 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 진공에서 농축했다. 잔류물을 헥산 중의 0-30% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토

그래피에 의해 정제하여 메틸 3-플루오로-5-포르밀벤조에이트를 백색 고체(410 mg, 81%)로 수득했다.

[0456] **GCMS (방법 1):** m/z 182.0 (ES+), 6.76 분에서.

[0457] **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05-8.04 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).

[0458] 단계 3. DAST(0.44 mL, 3.37 mmol)를 0 ℃에서 메틸 3-플루오로-5-포르밀벤조에이트(410 mg, 2.25 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 10% $NaHCO_3$(20 mL)로 pH ~7까지 중화하고, 반응 혼합물을 물(100 mL)과 DCM(50 mL) 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 헥산 중의 0-30% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤조에이트를 무색 액체(400 mg, 87%)로 수득했다.

[0459] **GCMS (방법 2):** m/z 204.0 (ES+), 2.36 분에서.

[0460] **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.35-6.98 (m, 1H), 3.91 (s, 3H).

[0461] 단계 4. $LiAlH_4$(THF 중의 2.0 M, 0.45 mL, 0.90 mmol)를 0 ℃에서 THF(10 mL) 중의 메틸 3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤조에이트(390 mg, 1.81 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 1.5 N HCl(50 mL)로 pH ~7까지 중화한 다음 물(100 mL)과 EtOAc(50 mL) 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거하여 (3-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)메탄올을 무색 액체(230 mg, 72%)로 수득했다.

[0462] **GCMS (방법 2):** m/z 176.0 (ES+), 6.36 분에서.

[0463] **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.39 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 3H), 5.46 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

[0464] 단계 5. 티오닐 클로라이드(3 mL, 43.2 mmol)를 실온에서 클로로포름 (10 mL) 중의 (3-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)메탄올(170 mg, 0.96 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 65 ℃에서 12 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 10% $NaHCO_3$(20 mL)로 pH ~7까지 중화한 다음, 물(50 mL)과 EtOAc(50 mL) 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거하여 1-(클로로메틸)-3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤젠을 무색 액체(170 mg, 미정제)로 수득했다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. **표 2의 데이터.**

[0465] [표 2]

표 2 - 중간체 표

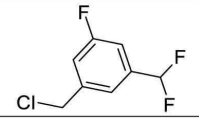
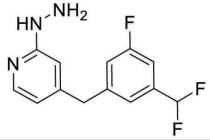
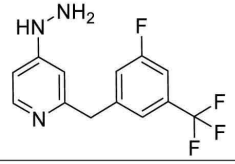
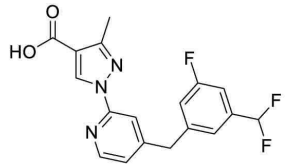
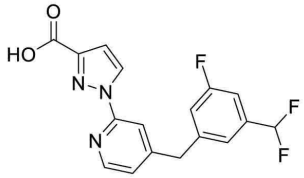
중간체	이름	구조	데이터
1	2-플루오로-4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘		LCMS (방법 1): m/z 274.0 (ES+), 2.54 분에서. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 3H), 7.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.17 (d, J = 3.6 Hz, 2H).
2	4-플루오로-2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘		LCMS (방법 2): m/z 274.1 (ES+), 6.26 분에서. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.54 (dd, J = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 7.60-7.45 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 8.6, 5.7, 2.5 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H).
3	4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-2-하이드라진일피리딘		LCMS (방법 1): m/z 286.2 (ES+), 1.37 분에서. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.45 - 6.44 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.95 (s, 2H).
4	1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산		LCMS (방법 4): m/z 380.3 (ES+), 1.67 분에서. ^{1}H NMR: 기록되지 않음.
5	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-카르복실산		LCMS (방법 4): m/z 366.0 (ES+), 1.76 분에서. ^{1}H NMR: 기록되지 않음.

[0466]

[0467]

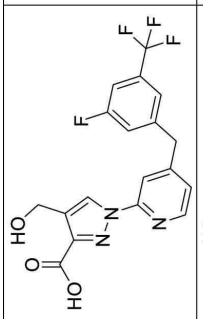
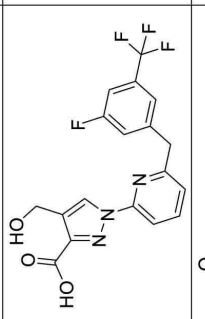
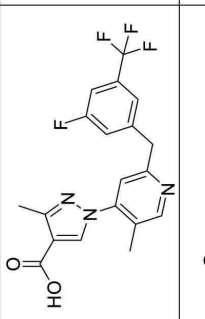
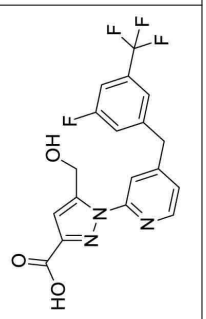
6	2-플루오로-6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘		**LCMS (방법 7):** m/z 274.0 (ES+), 2.48 분에서. **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.33 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H).
7	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복실산		**LCMS (방법 4):** m/z 380.2 (ES+), 1.83 분에서. **^{1}H NMR:** 기록되지 않음.
8	1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-3-카르복실산		**LCMS (방법 8):** m/z 366.2 (ES+), 0.67 분에서. **^{1}H NMR:** 기록되지 않음.
9	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복실산		**LCMS (방법 4):** m/z 380.4 (ES+), 1.75 분에서. **^{1}H NMR:** 기록되지 않음.
10	에틸 2-메틸-4-옥소-4,5-디하이드로푸란-3-카르복실레이트		**LCMS (방법 11):** m/z 171.0 (ES+), 1.94 분에서. **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 4.78 (s, 2H), 4.17 (q, J = 3.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.22 (t, J = 9.6 Hz, 3H).
11	메틸 2-아세틸-4-메톡시-3-옥소부타노에이트		**LCMS (방법 1):** m/z 187.1 (ES-), 1.41 분에서. **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 4.49 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

[0468]

			1개의 교환 가능한 양성자가 관찰되지 않음.
12	1-(클로로메틸)-3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤젠		**GCMS (방법 2):** m/z 193.9 (ES+), 2.25 분에서. **^{1}H NMR:** 기록되지 않음.
13	4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)-2-하이드라진일피리딘		**LCMS (방법 11):** m/z 267.9 (ES+), 3.00 분에서. **^{1}H NMR:** 기록되지 않음.
14	2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-4-하이드라진일피리딘		**LCMS (방법 1):** m/z 286.1 (ES+), 1.19 분에서. **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.56-7.21 (m, 4H), 6.59 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.51-6.49 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.99 (s, 2H).
15	1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산		**LCMS (방법 11):** m/z 362.1 (ES+), 2.23 분에서. **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.57 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 55.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.74 (s, 3H).
16	1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-카르복실산		**LCMS (방법 11):** m/z 348.0 (ES+), 2.55 분에서. **^{1}H NMR:** (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.10 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46-7.30 (m, 4H), 7.03 (t, *J* = 55.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H).

[0469]

17	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산		**LCMS (방법 12):** m/z 410.0 (ES+), 2.49 분에서. **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66-7.55 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.44 (s, 3H). 2 개의 교환 가능한 양성자가 관찰되지 않음.
18	1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산		**LCMS (방법 1):** m/z 410.0 (ES+), 2.03 분에서. **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.57 (s, 1H), 2.41 (s, 3H). 1 개의 교환 가능한 양성자가 관찰되지 않음.
19	1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산		**LCMS (방법 1):** m/z 392.0 (ES+), 2.48 분에서. **^{1}H NMR:** (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.03 (t, *J* = 55.5 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.38 (s, 3H). 2 개의 교환 가능한 양성자가 관찰되지 않음.
20	1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(메톡시카르보닐)-1*H*-피라졸-4-카르복실산		**LCMS (방법 1):** m/z 424.0 (ES+), 2.50 분에서. **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.08 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

21	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-3-카르복실산		**LCMS (방법 1):** m/z 396.0 (ES+), 2.01 분에서. ^{1}**H NMR:** (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.26 (s, 2H). 2 개의 교환 가능한 양성자가 관찰되지 않음.
22	1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-3-카르복실산		**LCMS (방법 11):** m/z 395.9 (ES+), 2.52 분에서. ^{1}**H NMR:** 기록되지 않음.
23	1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-5-메틸피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산		**LCMS (방법 1):** m/z 394.0 (ES+), 2.24 분에서. ^{1}**H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.65 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). 1 개의 교환 가능한 양성자가 관찰되지 않음.
24	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-3-카르복실산		**LCMS (방법 12):** m/z 396.0 (ES+), 2.22 분에서. ^{1}**H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 13.03 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.39-7.38 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.48 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H).

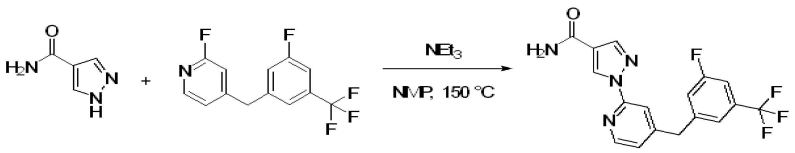
[0470]

[0471] **실시예의 합성**

[0472] **절차 1 - 15에서 하기 실시예의 제조에 의해 예시된 바와 같은 실시예 제조를 위한 전형적인 절차.**

[0473] **절차 1:**

[0474] **실시예 1, 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**



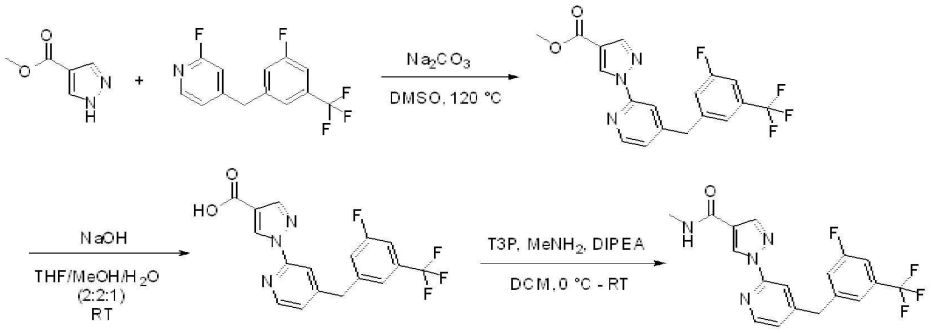
[0475]

[0476] 1*H*-피라졸-4-카르복사미드(49 mg, 0.44 mmol)를 NMP(2 mL) 중의 2-플루오로-4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메

틸)벤질)피리딘(중간체 1, 30 mg, 0.11 mmol) 및 트리에틸아민(0.12 mL, 0.88 mmol)의 용액에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 150 ℃에서 4 일 동안 가열했다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 mL)와 물(4 mL) 사이에 분배하고 유기층을 분리했다. 수성층을 EtOAc(2x3 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 건조시키고(상 분리기) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 *i*-헥산 중의 12-100% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드를 백색 고체(7 mg, 17%)로 수득했다. **표 3의 데이터.**

[0477] **절차 2:**

[0478] **실시예 3, 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0479] 

[0480] 단계 1. DMSO(3 mL) 중의 메틸 1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(92 mg, 0.73 mmol), 2-플루오로-4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘(중간체 1, 200 mg, 0.73 mmol) 및 Na_2CO_3(155 mg, 1.46 mmol)의 용액을 120 ℃에서 12 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 수성층을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출했다. 유기층을 조합하고 용매를 진공에서 제거하여 메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트를 갈색 반고체(210 mg, 76%)로 수득했다.

[0481] **LCMS (방법 4):** m/z 380.1 (ES+), 2.38 분에서.

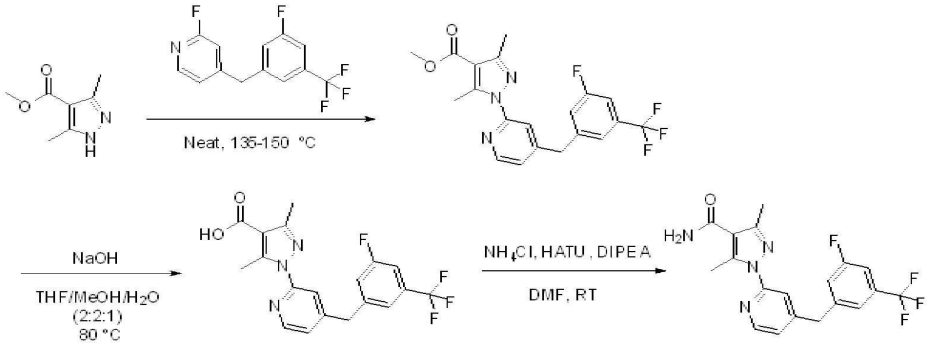
[0482] 단계 2. 물(1 mL) 중의 소듐 하이드록사이드(68 mg, 1.66 mmol)의 용액을 THF(2 mL) 및 MeOH(2 mL) 중의 메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(210 mg, 0.55 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 $NaHSO_4$ 수용액(20 mL)으로 산성화했다. 수성층을 EtOAc(3x30 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거하여 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-4-카르복실산을 회백색 반고체(180 mg, 90%)로 수득했다.

[0483] **LCMS (방법 4):** m/z 366.0 (ES+), 1.71 분에서.

[0484] 단계 3. 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-4-카르복실산(180 mg, 0.49 mmol), DIPEA(0.26 mL, 1.47 mmol) 및 메틸아민(10 mL, 2M in THF)을 0 ℃에서 DCM(2.00 mL)에서 10 분 동안 교반하고 T3P(0.9 mL, 1.47 mmol, EtOAc 중의 50% 용액)를 0 ℃에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. $NaHCO_3$ 수용액(10 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 수성층을 에틸 아세테이트(3x30 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거하여 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드를 회백색 고체(6 mg, 3%)로 수득했다. **표 3의 데이터.**

[0485] **절차 3:**

[0486] **실시예 6, 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3,5-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0487] 

[0488] 단계 1. 메틸 3,5-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(100 mg, 0.64 mmol) 및 2-플루오로-4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘(중간체 1, 177 mg, 0.65 mmol)의 혼합물을 반응 용기에서 135 ℃에서 16 시간 동안 이후 150 ℃에서 24 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 DCM(10 mL) 중의 5% MeOH에 용해시키고 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 헥산 중의 14-20% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3,5-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트를 백색 고체(90 mg, 34%)로 수득했다.

[0489] **LCMS (방법 4):** m/z 408.4 (ES+), 2.45 분에서.

[0490] **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.41 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23-7.01 (m, 3H), 4.04 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

[0491] 단계 2. NaOH(36 mg, 0.88 mmol)를 THF(4 mL), MeOH(4 mL) 및 물(2 mL) 중의 메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3,5-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(0.12 g, 0.295 mmol)의 교반되는 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 16 시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 수성 $NaHSO_4$(10 mL)로 산성화하고 EtOAc(3x20 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 Et_2O(10 mL)으로 트리터레이션하여 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3,5-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산(100 mg)을 백색 고체로 수득했다.

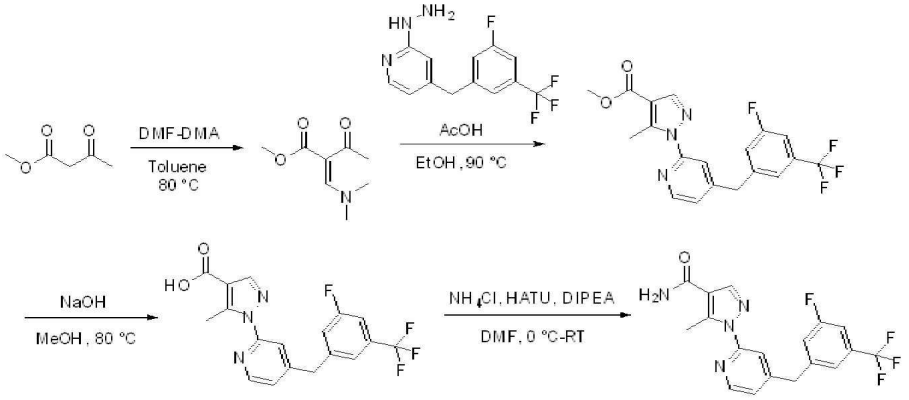
[0492] **LCMS (방법 4):** m/z 394.3 (ES+), 1.88 분에서.

[0493] **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.47 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

[0494] 단계 3. DIPEA(0.14 ml, 0.76 mmol) 및 HATU(116 mg, 30 mmol)를 DMF(2 mL) 중의 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3,5-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산(100 mg, 0.25 mmol)의 혼합물에 순차적으로 첨가했다. 실온에서 10 분 동안 교반한 후, NH_4Cl(68 mg, 1.27 mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 생성된 고체를 여과하고 물(50 mL)로 세척했다. 고체 물질을 진공에서 건조한 다음 Et_2O(20 mL)로 트리터레이션하여 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3,5-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드(11 mg, 11%)를 백색 고체로 수득했다. **표 3의 데이터.**

[0495] **절차 4:**

[0496] **실시예 7, 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0497] 

[0498] 단계 1. 톨루엔 중의 메틸 3-옥소부타노에이트(2.00 g, 17.2 mmol) 및 DMF-DMA(3.08 g, 25.8 mmol)의 용액을 80 ℃에서 2.5 시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거하여 메틸 (2*E*)-2-[(디메틸아미노)메틸리덴]-3-옥소부타노에이트를 갈색 반고체(2.90 g, 미정제)로 수득했다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다.

[0499] 단계 2. 메틸 (2*E*)-2-[(디메틸아미노)메틸리덴]-3-옥소부타노에이트(2, 180 mg, 1.05 mmol) 및 AcOH(2 mL)를 EtOH 중의 4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-2-하이드라진일피리딘(중간체 3, 150 mg, 0.526 mmol)의 교반되는 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 90 ℃에서 2 시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 헥산 중의 20-30% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트를 회백색 고체(200 mg, 미정제)로 수득했다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다.

[0500] **LCMS (방법 4):** m/z 394.0 (ES+), 2.51 분에서.

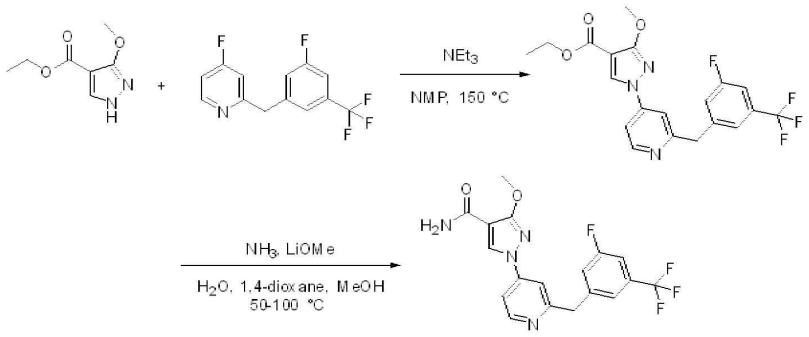
[0501] 단계 3. 소듐 하이드록사이드(62.5 mg, 1.53 mmol)를 MeOH(4 mL) 중의 메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(200 mg, 0.508 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 80 ℃에서 5 시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 $NaHSO_4$ 수용액(20 mL)으로 산성화했다. 수성층을 EtOAc(3x50 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 Et_2O(10 mL)로 트리터레이션하여 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산을 갈색 고체(150 mg, 미정제)로 수득했다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다.

[0502] **LCMS (방법 4):** m/z 380.3 (ES+), 1.76 분에서.

[0503] 단계 4. HATU(301 mg, 0.791 mmol) 및 DIPEA(0.37 mL, 1.98 mmol)를 0 ℃에서 DMF(5 mL) 중의 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산(150 mg, 0.395 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 15 분 동안 동일한 온도에서 교반하고 암모늄 클로라이드(106 mg, 1.98 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고 얼음처럼 차가운 물(20 mL)로 세척했다. 유기층을 분리하고, 수성층을 EtOAc(2x20 mL)로 추출했다. 유기층을 조합하고 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 DCM 중의 0-10% MeOH로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드를 회백색 고체(30 mg, 20%)로 수득했다. **표 3의 데이터.**

[0504] **절차 5:**

[0505] **실시예 11, 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메톡시-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**



[0506]

[0507] 단계 1. 에틸 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메톡시-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(36 mg, 46%)를 절차 1의 방법을 사용하여, 160 ℃에서 26 시간 동안 가열하며 NMP(1.8 mL) 중의 4-플루오로-2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘(50 mg, 0.18 mmol), 에틸-3-메톡시-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(62 mg, 0.37 mmol) 및 트리에틸아민(0.15 mL, 1.10 mmol)로부터 제조했다. 잔류물을 *i*-헥산 중의 0-100% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 수득했다.

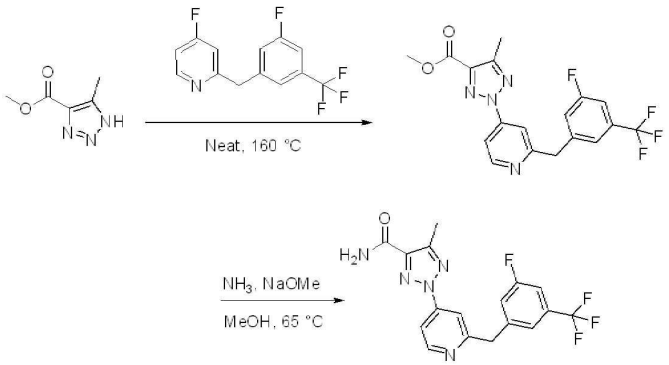
[0508] **LCMS (방법 6):** m/z 424.2 (ES+), 2.45 분에서.

[0509] **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.12 (s, 1H), 8.56 (dd, *J* = 5.6, 0.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (td, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 4.30-4.20 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0510] 단계 2. 암모늄 하이드록사이드 용액(H_2O 중의 28%, 3 mL)을 MeOH(1.5 mL) 중의 에틸 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메톡시-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(15 mg, 0.04 mmol)의 현탁액에 첨가했다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 16 시간 동안 가열했다. 추가의 암모늄 하이드록사이드 용액(H_2O 중의 28%, 1 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 80 ℃에서 3 시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 1,4-디옥산 중의 NH_3 용액(0.5 M, 3 mL)에 용해시키고 반응 혼합물을 90 ℃에서 16 시간 동안 가열했다. 암모늄 하이드록사이드 용액(H_2O 중의 28%, 1 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 100 ℃에서 4 시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 NH_3 용액(7 N, 2.5 mL) 및 1,4-디옥산(1 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 18 시간 동안 가열했다. 리튬 메톡사이드(18 mg, 0.47 mmol) 및 추가의 MeOH 중의 NH_3 용액(7 N, 2.5 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 100 ℃에서 68 시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 분취용 HPLC(방법 1 - 5-95% 구배)에 의해 정제하여 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메톡시-1*H*-피라졸-4-카르복사미드(3 mg, 18%)를 수득했다. **표 3의 데이터.**

[0511] **절차 6:**

[0512] **실시예 12, 2-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-5-메틸-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드**



[0513]

[0514] 단계 1. 메틸 2-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-5-메틸-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복실

레이트(30 mg, 42%)를 절차 3, 단계 1의 방법을 사용하여, 160 ℃에서 72 시간 동안 가열하며 4-플루오로-2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘(중간체 2, 50 mg, 0.18 mmol) 및 메틸 5-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복실레이트(31 mg, 0.22 mmol)로부터 제조했다. 잔류물을 *i*-헥산 중의 0-50% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 수득했다.

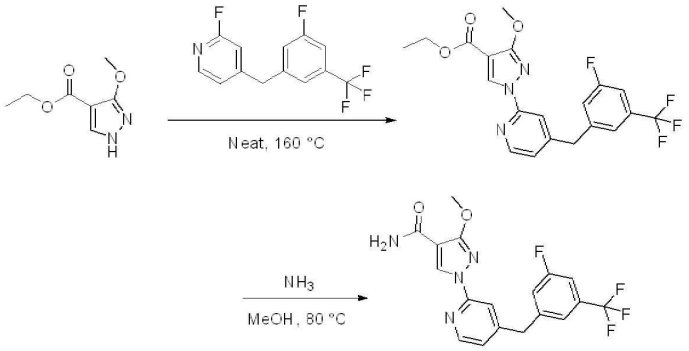
[0515] **LCMS (방법 6):** m/z 395.1 (ES+), 2.47 분에서.

[0516] **^{1}H NMR:** (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.61 (dd, *J* = 5.5, 0.7 Hz, 1H), 7.94-7.75 (m, 2H), 7.30 (td, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.13 (tt, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

[0517] 단계 2. 메틸 2-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-5-메틸-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복실레이트(23 mg, 0.06 mmol)를 MeOH 중의 NH_3 용액(7 N, 1.6 mL) 및 MeOH 중의 소듐 메톡사이드 용액(0.4 M, 0.16 mL, 0.06 mmol)에 첨가했다. 반응 혼합물을 65 ℃에서 18 시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 DCM 중의 MeOH(89:10:1) 중의 0-100% DCM/MeOH/2M NH_3으로 용리하는 구배 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-5-메틸-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드를 백색 고체(17 mg, 77%)로 수득했다. **표 3의 데이터.**

[0518] **절차 7:**

[0519] **실시예 14, 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-메톡시-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0520] 

[0521] 단계 1. 에틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-메톡시-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(44 mg, 28%)를 절차 3, 단계 1의 방법을 사용하여, 160 ℃에서 29 시간 동안 가열하며 2-플루오로-4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘(중간체 1, 100 mg, 0.37 mmol) 및 에틸 3-메톡시-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(62 mg, 0.37 mmol)로부터 제조했다. 잔류물을 DCM 중의 0-10% MeOH로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 수득했다.

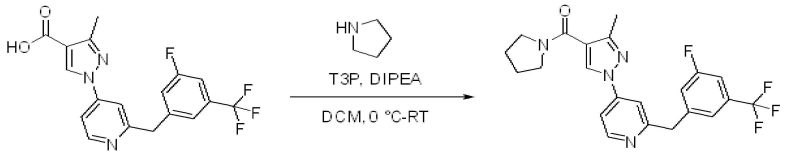
[0522] **LCMS (방법 6):** m/z 424.1 (ES+), 2.63 분에서.

[0523] **^{1}H NMR:** (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.87 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 7.71 (dt, *J* = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 1.9, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 5.1, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0524] 단계 2. MeOH 중의 NH_3 용액(7 N, 2.9 mL)을 에틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-메톡시-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(44 mg, 0.10 mmol)에 첨가하고 반응 혼합물을 80 ℃에서 72 시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 DCM 중의 0-10% MeOH로 용리하는 구배 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-메톡시-1*H*-피라졸-4-카르복사미드를 백색 고체(7 mg, 17%)로 수득했다. **표 3의 데이터.**

[0525] **절차 8:**

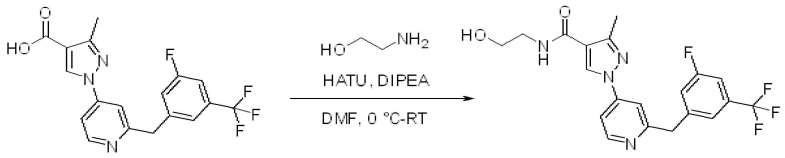
[0526] **실시예 16, (1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온**

[0527] 

[0528] DIPEA(0.09 mL, 0.52 mmol)를 0 ℃에서 DCM(1.3 mL) 중의 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산(중간체 4, 50 mg, 0.13 mmol) 및 피롤리딘(28 mg, 0.39 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 10 분 동안 교반하고 T3P(0.16 mL, 0.26 mmol, EtOAc 중의 50% 용액)을 이에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 물(5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 수성층을 DCM(2x10 mL)으로 추출했다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 2 - 10-80% 구배)에 의해 정제하여 (1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온을 백색 고체(15 mg, 27%)로 수득했다. **표 3의 데이터.**

[0529] 절차 9:

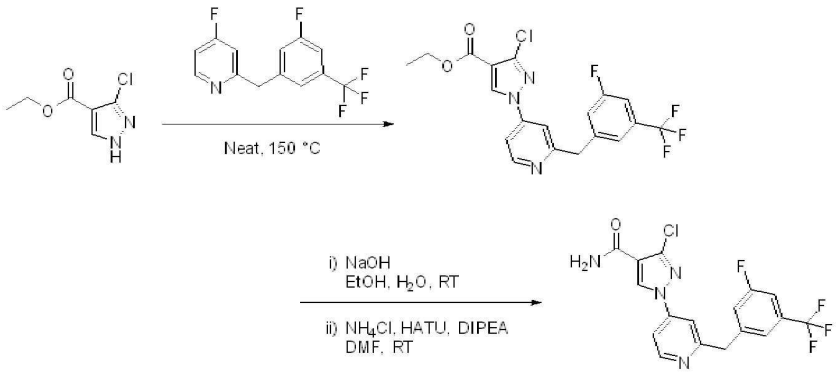
[0530] **실시예 20, 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-*N*-(2-하이드록시에틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0531] 

[0532] DIPEA(0.09 mL, 0.52 mmol) 및 HATU(62 mg, 0.26 mmol)를 0 ℃에서 DMF(2 mL) 중의 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산(중간체 4, 50 mg, 0.13 mmol)의 교반되는 용액에 순차적으로 첨가했다. 10 분 후 2-아미노에탄-1-올(16 mg, 0.26 mmol)을 0 ℃에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하고 얼음처럼 차가운 물(20 mL)로 세척했다. 유기층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트(2x20 mL)로 추출했다. 유기층을 조합하고 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 2 - 20-80% 구배)에 의해 정제하여 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-*N*-(2-하이드록시에틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드를 백색 고체(5 mg, 9%)로 수득했다. **표 3의 데이터.**

[0533] 절차 10:

[0534] **실시예 22, 3-클로로-1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0535] 

[0536] 단계 1. 4-플루오로-2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘(중간체 2, 150 mg, 0.55 mmol) 및 에틸 3-클로로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(125 mg, 0.71 mmol)를 함께 첨가한 다음 150 ℃에서 30 분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각되도록 하고 *i*-헥산 중의 0-80% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 3-클로로-1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(180 mg, 77%)를 수득했다.

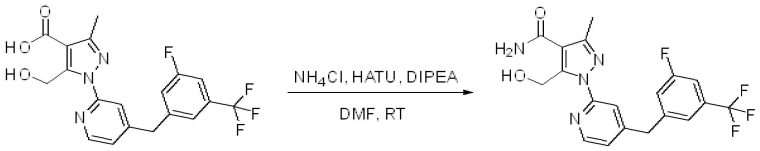
[0537] **LCMS (방법 8):** m/z 428.2 (ES+), 1.85 분에서.

[0538] ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.69 (dd, *J* = 5.6, 0.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (tt, *J* = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0539] 단계 2. 에틸 3-클로로-1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(180 mg, 0.42 mmol)를 EtOH(5 mL)에 용해시켰다. 소듐 하이드록사이드(물 중의 1 N, 2 mL, 2.0 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc(30 mL)와 1N HCl(20 mL) 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고, 건조시키고($MgSO_4$) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 DMF(5 mL)에 용해시켰다. HATU(481 mg, 1.26 mmol), 암모늄 클로라이드(68 mg, 1.26 mmol) 및 DIPEA(0.22 mL, 1.26 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc(50 mL)와 물(50 mL) 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고, 물(30 mL), 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 DCM 중의 0-8% MeOH로 용리하는 구배 플래시 크로마토그래피에 의해 정제했다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 1 - 35-65% 구배)에 의해 추가로 정제하여 3-클로로-1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드를 백색 고체(74 mg, 44%)로 수득했다. **표 3의 데이터.**

[0540] **절차 11:**

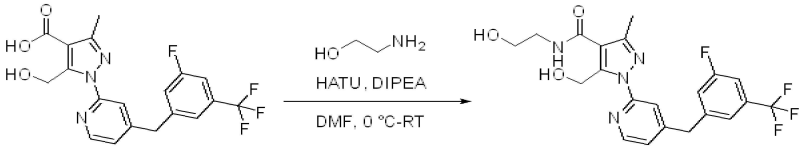
[0541] **실시예 39, 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0542] 

[0543] DIPEA(3.06 mL, 17.68 mmol)를 DMF(50 mL) 중의 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산(중간체 17, 1.81 g, 4.42 mmol) 및 암모늄 클로라이드(0.354 g, 6.63 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고 이어서 HATU(3.36 g, 8.84 mmol)를 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)와 물(100 mL) 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고 수성층을 EtOAc(100 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 pet-에테르 중의 0-85% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제했다. 화합물을 MeOH(35 mL)에 용해시키고 환류 가열했다. 생성된 투명한 용액을 실온까지 냉각되도록 하고 48 시간 동안 방해받지 않도록 유지했다. 재결정화된 고체를 여과하고, MeOH(2x10 mL)로 헹구고 진공에서 건조시켜 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드를 백색 결정질 고체(0.52 g)로 수득했다. 나머지 모액으로부터 재결정화 과정을 반복하여 추가로 0.208 g의 물질을 수득다. 조합된 수율 0.728 g, 40%. **표 3의 데이터.**

[0544] **절차 12:**

[0545] **실시예 40, 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-(2-하이드록시에틸)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

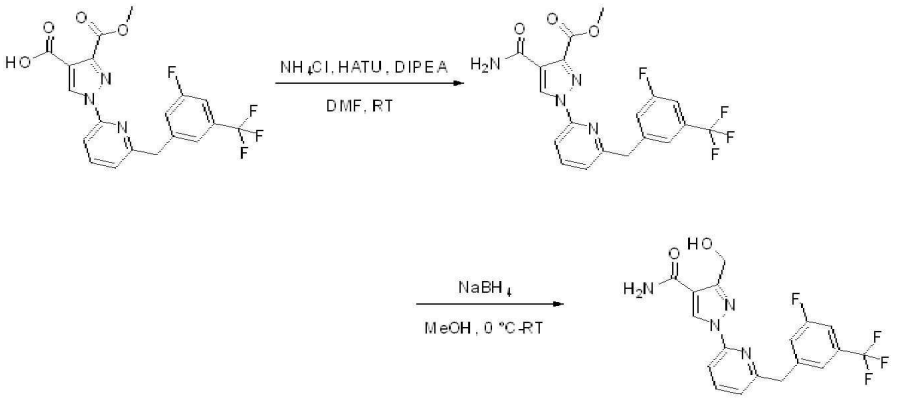
[0546] 

[0547] HATU(0.11 g, 0.293 mmol)를 0 ℃에서 DMF(3 mL) 중의 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산(중간체 17, 0.06 g, 0.15 mmol) 및 2-아미노에탄-1-올(0.012 g, 0.22 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고 이어서 DIPEA(0.038 mg, 0.29 mmol)를 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc(30 mL)와 물(30 mL) 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 pet-에테르

중의 0-50% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-(2-하이드록시에틸)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드를 백색 고체(18 mg, 27%)로 수득했다. **표 3의 데이터.**

[0548] **절차 13:**

[0549] **실시예 47, 1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0550] 

[0551] 단계 1. DIPEA(0.279 mL, 1.61 mmol)를 DMF(30 mL) 중의 1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(메톡시카르보닐)-1*H*-피라졸-4-카르복실산(중간체 20, 0.17 g, 0.40 mmol)) 및 암모늄 클로라이드(0.021 g, 0.40 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고 이어서 HATU(0.305 g, 0.80 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 얼음처럼 차가운 물(30 mL)로 퀀칭했다. 침전되어 나온 고체를 여과하고, 물(2x20 mL)로 세척하고 진공에서 건조시켜 메틸 4-카르바모일-1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트를 백색 고체(0.165 g, 97%)로 수득했다.

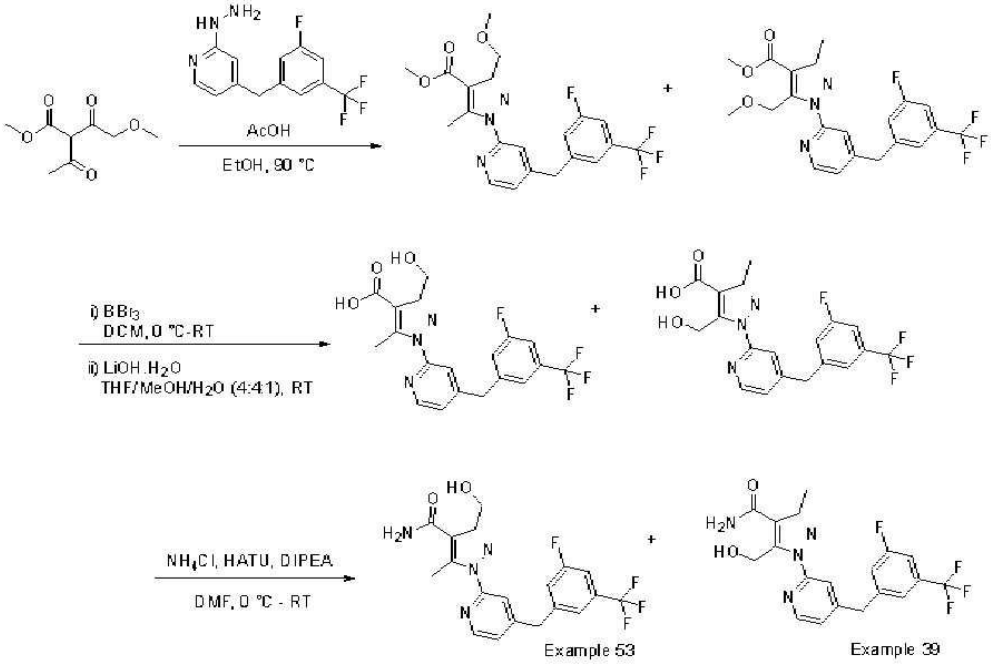
[0552] **LCMS (방법 1):** m/z 423.0 (ES+), 2.26 분에서.

[0553] **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.02 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

[0554] 단계 2. 소듐 보로하이드라이드(0.076 g, 2.01 mmol)를 0 ℃에서 MeOH(30 mL) 중의 메틸 4-카르바모일-1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트(0.17 g, 0.40 mmol)의 교반되는 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 물(40 mL)에 용해시키고 DCM(40 mL)으로 추출했다. 유기층을 제거하고 수성층을 DCM(40 mL)으로 추출했다. 조합된 유기층을 분리하고 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 pet-에테르 중의 0-58% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드를 백색 고체(0.112 g, 70%)로 수득했다. **표 3의 데이터.**

[0555] **절차 14:**

[0556] **실시예 53, 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드; 실시예 39, 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**



[0557]

[0558] 단계 1. 4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-2-하이드라진일피리딘(중간체 3, 1.5 g, 5.26 mmol) 및 아세트산(0.03 mL, 0.526 mmol)을 EtOH(15 mL) 중의 메틸 2-아세틸-4-메톡시-3-옥소부타노에이트(중간체 11, 0.99 g, 5.26 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 90 ℃에서 16 시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 물(50 mL)과 EtOAc(50 mL) 사이에 분배했다. 유기층을 제거하고 수성층을 EtOAc(50 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 pet-에테르 중의 0-30% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 위치이성질체 메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(메톡시메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(메톡시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트의 혼합물을 적색 검(0.25 g, 10%)으로 수득했다.

[0559] **LCMS (방법 1):** m/z 438.0 (ES+), 2.64 분에서.

[0560] 단계 2. BBr_3(DCM 중의 1 M, 5.72 mL, 5.72 mmol)을 0 ℃에서 DCM(5 mL) 중의 메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(메톡시메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 메틸 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(메톡시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(0.25 g, 0.572 mmol)의 혼합물의 교반되는 용액에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 물(30 mL)과 EtOAc(30 mL) 사이에 분배했다. 유기층을 제거하고 수성층을 EtOAc(30 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 THF(2 mL), MeOH(2 mL) 및 물(0.5 mL)에 용해시키고, 리튬 하이드록사이드 일수화물(41 mg, 0.99 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 물(30 mL)에 용해시키고 2 N HCl로 pH ~2까지 산성화했다. 수성층을 EtOAc(4x50 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거하여 위치이성질체 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산 및 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산의 혼합물을 회백색 고체(0.2 g, 미정제)로 수득했다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다.

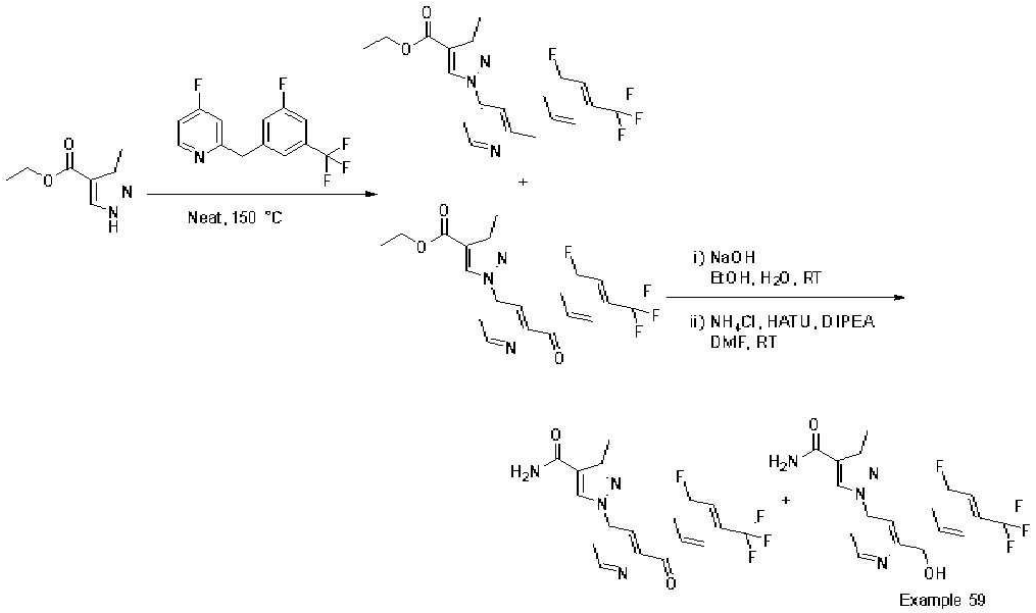
[0561] **LCMS (방법 11):** m/z 409.9 (ES+), 2.36 및 2.40 분에서.

[0562] 단계 3. HATU(0.279 g, 0.735 mmol)를 DMF(5 mL) 중의 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산 및 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실산(0.2 g, 0.49 mmol) 및 NH_4Cl(0.033 g, 0.62 mmol)의 혼합물의 교반되는 용액에 첨가하고 이어서 0 ℃에서 DIPEA(0.21 mL, 0.12 mmol)를 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc(30 mL)와 물(30 mL) 사이에 분배했다. 유기

층을 분리하고, 염수(30 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 분취용 HPLC (방법 3)에 의해 정제하여 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드(실시예 53, 11 mg, 5%) 및 1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드(실시예 39, 22 mg, 11%)를 백색 고체로 수득했다. **표 3의 데이터.**

[0563] 절차 15:

[0564] **실시예 59, 1-(2-((3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)(하이드록시)메틸)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**



[0565]

[0566] 단계 1. 4-플루오로-2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘(중간체 2, 300 mg, 1.10 mmol) 및 에틸 3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(169 mg, 1.10 mmol)를 150 ℃에서 5 일 동안 가열했다. 잔류물을 *i*-헥산 중의 0-80% EtOAc로 용리하는 구배 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(생성물 1, 150 mg, 34%) 및 에틸 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤조일)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(생성물 2, 300 mg, 65%)를 수득했다.

[0567] 생성물 2:

[0568] **LCMS (방법 8):** m/z 422.2 (ES+), 1.92 분에서.

[0569] 단계 2. 소듐 하이드록사이드(물 중의 1 N, 2 mL, 2.0 mmol)를 EtOH(5 mL) 중의 에틸 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤조일)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트(300 mg, 0.71 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 EtOAc(30 mL)와 1 N HCl(20 ml) 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고, 건조시키고($MgSO_4$) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 DMF(5 mL)에 용해시켰다. HATU(814 mg, 2.14 mmol), 암모늄 클로라이드(114 mg, 2.14 mmol) 및 DIPEA(0.37 mL, 2.14 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc(50 mL)와 물(50 mL) 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고, 물(30 mL), 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$) 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 DCM 중의 0-8% MeOH로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤조일)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 및 1-(2-((3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)(하이드록시)메틸)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드(실시예 59)를 수득했다. 수득된 1-(2-((3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)(하이드록시)메틸)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드를 분취용 HPLC(방법 1 - 25-50% 구배)에 의해 추가로 정제하여 백색 고체(33 mg, 12%)를 수득했다. **표 3의 데이터.**

[0570] 위의 절차에 의해 제조된 추가 실시예는 표 3에 자세히 기재되어 있다.

[0571] [표 3]

[0572]

표 3 - 실시예 표

실시예 번호	이름	중간체/절차	^{1}H NMR	LCMS
1	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 1 및 CAS: 437701-80-9 절차 1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.11 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.24 (s, 2H).	m/z 365.6 (M+H)+ (ES+), 4.15 분에서, 96% (방법 3)
2	1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 2 및 CAS: 437701-80-9 절차 1	(400 MHz, 메탄올-d_4) δ: 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H). 2 개의 교환 가능한 양성자가 관찰되지 않음.	m/z 363.3 (M-H)- (ES-), 365.2 (M+H)+ (ES+), 3.75 분에서, 100% (방법 3)
3	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 1 및 CAS: 51105-90-9 절차 2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.06 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.74 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H).	m/z 379.2 (M+H)+ (ES+), 5.84 분에서, 94% (방법 2)
4	2-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드	중간체 1 및 CAS: 4967-77-5 절차 3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.52 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H).	m/z 366.1 (M+H)+ (ES+), 5.50 분에서, 97% (방법 2)
5	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 1 및 CAS: 23170-45-8 절차 3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.15 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79-7.47 (m, 4H), 7.31 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).	m/z 379.2 (M+H)+ (ES+), 5.91 분에서, 99% (방법 2)
6	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3,5-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 1 및 CAS: 25016-18-6 절차 3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.41 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).	m/z 393.2 (M+H)+ (ES+), 5.69 분에서, 99% (방법 2)
7	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-	중간체 3 및 CAS: 105-45-3 절차 4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.45 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70-7.52 (m, 4H), 7.39 (dd, *J* = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H),	m/z 379.1 (M+H)+ (ES+), 5.67 분에서, 99%

[0573]

	4-카르복사미드		4.22 (s, 2H), 2.77 (s, 3H).	(방법 2)
8	1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 4 및 CAS: 12125-02-9 절차 9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.00 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).	m/z 379.2 (M+H)+ (ES+), 4.98 분에서, 99% (방법 5)
9	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드	중간체 5 및 CAS: 12125-02-9 절차 9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.63 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65-7.46 (m, 4H), 7.40-7.24 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H).	m/z 365.2 (M+H)+ (ES+), 5.77 분에서, 97% (방법 2)
10	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드	중간체 7 및 CAS: 12125-02-9 절차 9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.44 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.69-7.49 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).	m/z 379.1 (M+H)+ (ES+), 6.24 분에서, 99% (방법 2)
11	1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메톡시-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 2 및 CAS: 478968-48-8 절차 5	(400 MHz, 메탄올-d_4) δ: 8.66 (s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 5.8, 0.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (td, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.05 (s, 3H). 2 개의 교환 가능한 양성자가 관찰되지 않음.	m/z 395.2 (M+H)+ (ES+), 3.92 분에서, 100% (방법 3)
12	2-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-5-메틸-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드	중간체 2 및 CAS: 60419-70-7 절차 6	(400 MHz, 메탄올-d_4) δ: 8.53 (dd, *J* = 5.6, 0.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (qt, *J* = 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 4.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H). 2 개의 교환 가능한 양성자가 관찰되지 않음.	m/z 380.1 (M+H)+ (ES+), 4.25 분에서, 100% (방법 3)
13	2-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-메틸-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드	중간체 1 및 CAS: 60419-70-7 절차 6	(400 MHz, 메탄올-d_4) δ: 8.37 (dd, *J* = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 7.96 (dq, *J* = 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33-7.19 (m, 3H), 4.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H). 2 개의 교환 가능한 양성자가 관찰되지 않음.	m/z 380.1 (M+H)+ (ES+), 4.13 분에서, 98% (방법 3)
14	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-메톡시-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 1 및 CAS: 478968-48-8 절차 7	(400 MHz, 메탄올-d_4) δ: 8.77 (s, 1H), 8.24 (dd, *J* = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 7.67 (dq, *J* = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.31-7.18 (m, 2H), 7.06 (ddd, *J* = 5.1, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.02 (s, 3H). 2 개의 교환 가능한 양성자가 관찰되지 않음.	m/z 395.2 (M+H)+ (ES+), 4.52 분에서, 100% (방법 3)

[0574]

15	1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드	중간체 6 및 CAS: 6076-12-6 절차 6	(400 MHz, 메탄올-d_4) δ: 8.27 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 7.88-7.69 (m, 2H), 7.44 (dq, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.24 (d, J = 0.9 Hz, 3H). 2 개의 교환 가능한 양성자가 관찰되지 않음.	m/z 379.1 (M+H)+ (ES+), 4.94 분에서, 100% (방법 3)
16	(1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온	중간체 4 및 CAS: 123-75-1 절차 8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.88 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 2.0 Hz, 5.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.83-1.88 (m, 4H).	m/z 433.2 (M+H)+ (ES+), 5.27 분에서, 97% (방법 5)
17	1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-*N*,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 4 및 CAS: 593-51-1 절차 8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.94 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.01 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (q, J = 2.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.74 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H).	m/z 393.2 (M+H)+ (ES+), 5.01 분에서, 100% (방법 5)
18	1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-*N*,*N*,3-트리메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 4 및 CAS: 124-40-3 절차 8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.83 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.06 (br s, 3H), 3.00 (br s, 3H), 2.30 (s, 3H).	m/z 407.1 (M+H)+ (ES+), 5.06 분에서, 98% (방법 5)
19	1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-메틸-*N*-(옥세탄-3-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 4 및 CAS: 21635-88-1 절차 8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.05 (s, 1H), 8.77 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.08-4.88 (m, 1H), 4.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.53 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).	m/z 435.2 (M+H)+ (ES+), 5.02 분에서, 98% (방법 5)
20	1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-*N*-(2-하이드록시에틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 4 및 CAS: 141-43-5 절차 9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.04 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (q, J = 2.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.49 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.29 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).	m/z 423.2 (M+H)+ (ES+), 5.29 분에서, 99% (방법 2)

[0575]

21	1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-*N*-(2-메톡시에틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 4 및 CAS: 109-85-3 절차 8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.03 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.10 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (q, *J* = 2.5 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.44 (dd, *J* = 6.1, 4.0 Hz, 2H), 3.39 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).	m/z 437.2 (M+H)+ (ES+), 5.19 분에서, 96% (방법 5)
22	3-클로로-1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 2 및 CAS: 1393667-83-8 및 12125-02-9 절차 10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.16 (s, 1H), 8.63 (dd, *J* = 5.6, 0.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (tt, *J* = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.58-7.43 (m, 4H), 4.30 (s, 2H).	m/z 399.2 (M+H)+ (ES+), 1.41 분에서, 98% (방법 8)
23	3-(디플루오로메틸)-1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 2 및 CAS: 151733-96-9 및 12125-02-9 절차 10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.18 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.68 (dd, *J* = 5.5, 0.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (tt, *J* = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 53.7 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H). 1 개의 교환 가능한 양성자가 관찰되지 않음.	m/z 415.2 (M+H)+ (ES+), 1.43 분에서, 100% (방법 8)
24	1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 2 및 CAS: 155377-19-8 및 12125-02-9 절차 10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.24 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 5.6, 0.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (tt, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.57-7.41 (m, 3H), 4.34 (s, 2H).	m/z 433.2 (M+H)+ (ES+), 1.50 분에서, 100% (방법 8)
25	3-에틸-1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 2 및 CAS: 73981-23-4 및 12125-02-9 절차 10	(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.62 (dd, *J* = 5.6, 0.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 7.36 (tq, *J* = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).	m/z 393.2 (M+H)+ (ES+), 3.95 분에서, 91% (방법 9)
26	3-시아노-1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 2 및 CAS: 119741-57-0 및 12125-02-9 절차 10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.29 (s, 1H), 8.72 (dd, *J* = 5.6, 0.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (dt, *J* = 5.4, 2.7 Hz, 2H), 7.60 (dq, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 4.34 (s, 2H).	m/z 390.2 (M+H)+ (ES+), 3.83 분에서, 100% (방법 9)

[0576]

27	3-사이클로프로필-1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 2 및 CAS: 119741-57-0 및 12125-02-9 절차 10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.96 (s, 1H), 8.57 (dd, *J* = 5.6, 0.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.57 (td, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.56-7.42 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.65 (tt, *J* = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 1.00-0.86 (m, 4H). 1개의 교환 가능한 양성자가 관찰되지 않음.	m/z 405.2 (M+H)+ (ES+), 4.10 분에서, 100% (방법 9)
28	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*,5-디메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드	중간체 1 및 CAS: 4027-57-0 및 74-89-5 절차 10	(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.40 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 7.70 (dt, *J* = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.71 (q, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.67 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H). 1개의 교환 가능한 양성자가 관찰되지 않음.	m/z 393.3 (M+H)+ (ES+), 1.74 분에서, 96% (방법 10)
29	1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드	중간체 8 및 CAS: 12125-02-9 절차 9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.72 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H).	m/z 365.2 (M+H)+ (ES+), 5.41 분에서, 99% (방법 2)
30	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드	중간체 9 및 CAS: 12125-02-9 절차 9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.58 (s, 3H).	m/z 379.2 (M+H)+ (ES+), 1.72 분에서, 99% (방법 10)
31	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드	중간체 5 및 CAS: 593-51-1 절차 8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.64 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67-7.50 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.80 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H).	m/z 379.1 (M+H)+ (ES+), 6.33 분에서, 100% (방법 5)
32	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*,*N*-디메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드	중간체 5 및 CAS: 124-40-3 절차 8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.62 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 9.9 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.02 (s, 3H).	m/z 393.2 (M+H)+ (ES+), 6.19 분에서, 99% (방법 2)
33	(1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-일)(피롤리딘-1-일)메탄온	중간체 5 및 CAS: 123-75-1 절차 8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.61 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.85 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.89 (dq, *J* = 23.0, 6.8 Hz, 4H).	m/z 419.2 (M+H)+ (ES+), 6.49 분에서, 100% (방법 2)

[0577]

34	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-N-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-3-카르복사미드	중간체 5 및 CAS: 21635-88-1 절차 8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.04 (h, J = 7.1 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H).	m/z 421.2 (M+H)+ (ES+), 5.99 분에서, 100% (방법 2)
35	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-N-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드	중간체 5 및 CAS: 141-43-5 절차 9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.52 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.1 Hz, 2H).	m/z 409.2 (M+H)+ (ES+), 5.66 분에서, 98% (방법 2)
36	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-N-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드	중간체 5 및 CAS: 109-85-3 절차 8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.52-3.40 (m, 4H), 3.28 (s, 3H).	m/z 423.2 (M+H)+ (ES+), 6.20 분에서, 99% (방법 2)
37	1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	중간체 15 및 CAS: 12125-02-9 절차 11	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 4H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.78 (s, 3H).	m/z 360.9 (M+H)+ (ES+), 2.38 분에서, 99% (방법 11)
38	1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-카르복사미드	중간체 16 및 CAS: 12125-02-9 절차 11	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 4H), 7.03 (t, J = 55.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H).	m/z 347.0 (M+H)+ (ES+), 2.47 분에서, 99% (방법 11)
39	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	중간체 17 및 CAS: 12125-02-9 절차 11; 또는: 중간체 3 및 11 및 CAS: 12125-02-9 절차 14	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66-7.55 (m, 4H), 7.42-7.37 (m, 2H), 5.63 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).	m/z 409.0 (M+H)+ (ES+), 2.08 분에서, 97% (방법 1)

[0578]

40	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-(2-하이드록시에틸)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 17 및 CAS: 141-43-5 절차 12	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.74 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.53-3.52 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.34 (s, 3H).	m/z 453.0 (M+H)+ (ES+), 2.08 분에서, 95% (방법 13)
41	1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 18 및 CAS: 12125-02-9 절차 11	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.64 (dd, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.89 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).	m/z 409.0 (M+H)+ (ES+), 1.77 분에서, 96% (방법 11)
42	1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-*N*-(2-하이드록시에틸)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 18 및 CAS: 141-43-5 절차 11	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64-7.63 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 5.87 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.52 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).	m/z 453.0 (M+H)+ (ES+), 1.99 분에서, 99% (방법 11)
43	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-*N*,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 17 및 CAS: 74-89-5 절차 11	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67-7.56 (m, 3H), 7.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H).	m/z 422.9 (M+H)+ (ES+), 2.29 분에서, 99% (방법 11)
44	1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 19 및 CAS: 12125-02-9 절차 11	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.03 (t, *J* = 55.2 Hz, 1H), 5.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).	m/z 391.0 (M+H)+ (ES+), 1.88 분에서, 97% (방법 1)
45	1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-*N*,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 15 및 CAS: 74-89-5 절차 11	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 4H), 7.03 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.74 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H).	m/z 374.9 (M+H)+ (ES+), 2.45 분에서, 99% (방법 11)

[0579]

46	1-(4-(3-(디플루오로메틸)-5-플루오로벤질)피리딘-2-일)-*N*-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드	중간체 16 및 CAS: 74-89-5 절차 11	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.66 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.35-8.34 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.33-7.32 (m, 2H), 7.17 (t, *J* = 58.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.80 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H).	m/z 361.0 (M+H)+ (ES+), 2.56 분에서, 93% (방법 11)
47	1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 20 및 CAS: 12125-02-9 절차 13	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.66 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H).	m/z 394.9 (M+H)+ (ES+), 2.18 분에서, 98% (방법 1)
48	1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-*N*-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 20 및 CAS: 74-89-5 절차 13	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.11 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.97 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.75 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.79 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H).	m/z 409.0 (M+H)+ (ES+), 2.27 분에서, 98% (방법 1)
49	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드	중간체 21 및 CAS: 12125-02-9 절차 11	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 4H), 7.32 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.27 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H).	m/z 395.0 (M+H)+ (ES+), 2.06 분에서, 99% (방법 1)
50	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-(하이드록시메틸)-*N*-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드	중간체 21 및 CAS: 74-89-5 절차 11	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.52 (s, 1H), 8.44-8.39 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.26 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.81 (s, 3H).	m/z 409.1 (M+H)+ (ES+), 2.34 분에서, 100% (방법 11)
51	1-(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-4-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드	중간체 22 및 CAS: 12125-02-9 절차 11	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.49 (s, 1H), 8.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.26 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H).	m/z 394.9 (M+H)+ (ES+), 2.57 분에서, 98% (방법 11)
52	1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-5-메틸피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 23 및 CAS: 12125-02-9 절차 11	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).	m/z 393.0 (M+H)+ (ES+), 2.22 분에서, 95% (방법 11)

[0580]

53	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 3 및 11 및 CAS: 12125-02-9 절차 14	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65-7.56 (m, 3H), 7.39-7.36 (m, 2H), 5.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.72 (s, 3H).	m/z 409.0 (M+H)+ (ES+), 2.00 분에서, 99% (방법 1)
54	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-5-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드	중간체 24 및 CAS: 12125-02-9 절차 11	(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.43 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H).	m/z 395.0 (M+H)+ (ES+), 2.20 분에서, 100% (방법 11)
55	1-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-4-일)-*N*-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드	중간체 2 및 CAS: 15366-34-4 및 74-89-5 절차 10 (단계 2, 파트 i 에서 MeOH 사용)	(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.64 (dd, *J* = 5.5, 0.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (tq, *J* = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.21 (ddq, *J* = 9.1, 1.3, 0.6 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.03 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H).	m/z 379.4 (M+H)+ (ES+), 1.64 분에서, 100% (방법 10)
56	2-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*-메틸-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드	중간체 1 및 CAS: 1084802-21-0 및 74-89-5 절차 10 (단계 2, 파트 i 에서 MeOH 사용)	(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.56 (dd, *J* = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.96 (dq, *J* = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.29 (tt, *J* = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 5.7, 1.4 Hz, 1H), 7.19 (ddt, *J* = 5.0, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.10 (dt, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.02 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H).	m/z 380.3 (M+H)+ (ES+), 1.64 분에서, 100% (방법 10)
57	1-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*,4-디메틸-1*H*-피라졸-3-카르복사미드	중간체 1 및 CAS: 6076-12-6 및 74-89-5 절차 10 (단계 2, 파트 i 에서 MeOH 사용)	(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.34 (dd, *J* = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.33 (q, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.78 (dq, *J* = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.29 (tq, *J* = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 5.0, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.00 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 2.41 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H).	m/z 393.2 (M+H)+ (ES+), 4.54 분에서, 100% (방법 9)

58	2-(4-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)피리딘-2-일)-*N*,5-디메틸-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드	중간체 1 및 CAS: 60419-70-7 및 74-89-5 절차 10 (단계 2, 파트 i 에서 MeOH 사용)	(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.54 (dd, *J* = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 7.91 (dq, *J* = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.29 (dq, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 5.1, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.00 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H).	m/z 394.3 (M+H)+ (ES+), 1.69 분에서, 97% (방법 10)
59	1-(2-((3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)(하이드록시)메틸)피리딘-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복사미드	중간체 2 및 CAS: 85290-78-4 및 12125-02-9 절차 15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.10 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 5.5, 0.6 Hz, 1H), 8.01 (dt, *J* = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 7.67 (tt, *J* = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 2.44 (s, 3H).	m/z 395.2 (M+H)+ (ES+), 1.21 분에서, 100% (방법 8)

[0581]

[0582] **생물학적 활성**

[0583] <u>GPR52 작용제 기능성 cAMP 분석</u>

[0584] HEKf 현탁 세포를 포유동물 유전자 발현을 위해 설계된 변형된 배큘로바이러스인 BacMam 바이러스를 발현하는 0.1% v/v 인간 GPR52로 24시간 동안 감염시켰다. BacMam 감염 후, 세포를 원심분리(335g, 5 분)에 의해 펠릿화하고, 세포 동결 배지(Sigma)에 재현탁시키고 필요할 때까지 -150℃에서 동결시켰다. 실험 당일, DMSO에서 제조된 25 nL GPR52 화합물 희석액을 LabCyte ECHO 어쿠스틱 디스펜서에 의해 프록시플레이트(PerkinElmer)에 스탬핑했다. 동결된 세포를 해동하고 0.5mM 3-이소-부틸-1-메틸잔틴(IBMX, Sigma)을 포함하는 분석 자극 버퍼(Cisbio)에 재현탁시켜 웰당 2000개 세포의 밀도를 달성했다. 10㎕ 세포를 원심분리(335 g, 1 분) 전에 Multidrop Combi Reagent Dispenser(ThermoFisher)를 사용하여 분석 플레이트에 첨가했다. 세포는 제조업체의 지침에 따라 제조된 cAMP 검출 시약(HiRange cAMP 키트, Cisbio)을 첨가하기 전에 37℃에서 30분 동안 화합물과 함께 인큐베이션되었다. 표준 HTRF 설정을 사용하여 PHERAstar FS 플레이트 판독기(BMG Labtech)에서 판독하기

전에 플레이트를 실온에서 1시간 동안 진탕했다. HTRF 비율은 받개 방출(665 nm)을 주개 방출(620 nm)로 나누고 10,000을 곱하여 얻었다. 데이터는 DMSO(0%) 및 최대 3-(2-(3-클로로-5-플루오로벤질)벤조[b]티오펜-7-일)-N-(2-메톡시에틸)벤즈아미드(*J. Med. Chem.*, 2014, *57*, 5226의 화합물 7m) 반응(100%)에 대해 정규화되고 아래 **표 4**에 제시된 작용제 pEC_{50} 및 최대 반응을 생성하기 위해 4-파라미터 로지스틱 핏에 맞추어졌다.

[0585] **표 4 - GPR52 pEC_{50} 데이터**

실시예 번호	pEC_{50} 평균	E_{max} (%)
1	6.9	90
2	6.3	90
3	6.5	86
4	6.5	84
5	7.8	94
6	7.9	97
7	6.9	93
8	7.7	96
9	7.0	85
10	7.1	83
11	6.6	86
12	7.3	95
13	7.4	93
14	7.5	95
15	7.1	92
16	7.5	93
17	8.0	93
18	7.1	92
19	7.8	99
20	7.8	96
21	7.4	96
22	7.8	96
23	7.6	87
24	7.6	91
25	8.0	99
26	7.0	87
27	7.6	97
28	7.5	95
29	5.9	86
30	6.8	93
31	7.7	87
32	6.7	75
33	6.9	87
34	6.2	77
35	6.4	83
36	6.9	87
37	7.1	96
38	7.7	93
39	8.2	101
40	8.6	101
41	7.5	98
42	7.5	100
43	8.0	101
44	8.4	101
45	6.7	91
46	7.3	88
47	6.3	52
48	5.8	36
49	7.2	93
50	8.0	82
51	6.3	83
52	7.0	100
53	7.1	97
54	7.1	92
55	6.9	83
56	7.0	84
57	8.5	87
58	7.8	92
59	6.7	79

[0586]

[0587] **약동학적 프로파일링**

[0588] 실시예 39의 약동학적 프로파일은 정맥내(IV) 및 경구(per os, PO) 전달 경로를 통해 수컷 Sprague-Dawley 래트에서 평가되었다. 본 발명의 실시예 39에 대한 약동학적 데이터(평균값 ± 표준편차)는 표 5에 상세히 기재되어 있다.

[0589] *방법*: 약동학적 분석을 위해, 체중이 200 내지 230 g인 세 마리의 수컷 Sprague-Dawley 래트의 그룹에,표 5에 명시된 용량, 용량 부피 및 비히클을 사용하여 IV 또는 PO 경로를 통해 실시예 39의 단일 용량을 투여했다. 투여 후, 여러 시점에서 (IV 투여에 대해 투여 전, 2 분, 5 분, 15 분, 30 분, 1 시간, 3 시간, 6 시간, 12 시간 및 24 시간 및 PO 투여에 대해 투여 전, 5 분, 15 분, 30 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 8 시간, 12 시간 및 24 시간) 연속 꼬리 정맥 출혈을 통해 혈액 샘플을 채취하고, LC-MS/MS에 의한 분석을 위해 원심분리하여 혈장을 분리했다. WinNonlin v8.2 통계 소프트웨어(Pharsight Corporation, California, USA)를 사용하여 비구획 분석을 사용하여 약동학적 파라미터를 생성했다.

[0590] **뇌 침투**

[0591] IV 투여 후 실시예 39의 뇌 침투를 평가하기 위해 혈장 및 뇌 노출을 평가했다. 결합되지 않은 뇌-혈장 비율($K_{p,uu}$)은 래트 혈장 및 뇌 균질액에서의 결합에 대한 실험적 결정에 따라 표 5에 자세히 설명된 대로 계산되었다.

[0592] *방법*: 뇌 침투 평가를 위해, 수컷 Sprague-Dawley 래트(n=3)에게 IV 경로를 통해 단일 1 mg/kg 용량(10% DMAC + 10% 솔루톨 HS15 + 80% 식염수로 제제화됨)을 투여했다. 투여 10 분 후에, 동물을 희생시키고 뇌를 추출하고, 2 부피(w/v)의 50 mM 소듐 포스페이트 버퍼(pH 7.4)로 균질화하고, LC-MS/MS에 의해 분석했다. 혈액 샘플을 꼬리 정맥 출혈을 통해 동일한 시점에 제거하고, 원심분리하고 LC-MS/MS에 의해 혈장을 분석했다.

[0593] 결합되지 않은 뇌-혈장 비율($K_{p,uu}$)의 계산을 허용하기 위해, 래트 혈장 및 뇌 균질액에서의 테스트 화합물 결합을 급속 평형 투석(Rapid Equilibrium Dialysis, RED)을 사용하여 수행했다. DMSO에서 제조된 테스트 화합물(1 μM 최종, 0.2% DMSO)을 (i) 희석되지 않은 수컷 Sprague Dawley 래트 혈장 및 (ii) 2 부피(w/v)의 소듐 포스페이트 버퍼(pH 7.4)로 균질화된 래트 뇌 조직에 첨가하고, 포스페이트 버퍼에 대해 5 시간 동안 37 ℃에서 투석했다. 인큐베이션 후, 각 혈장/뇌 및 버퍼 구획의 내용물을 제거하고 분석을 위한 매트릭스 유사성을 유지하기 위해 동일한 부피의 대조군 투석된 버퍼 또는 혈장/뇌와 혼합하였다. 이후 분석 내부 표준을 포함하는 아세토니트릴을 첨가하여 단백질을 침전시키고 (테스트 화합물 대 내부 표준의 비율이 유도되도록 함), 원심분리하고 LC-MS/MS에 의한 분석을 위해 상청액을 제거했다. 혈장 및 뇌에서 결합되지 않은 분율(F_u)은 다음 공식을 사용하여 계산된 다음, $K_{p,uu}$를 유도하기 위해 총 혈장 및 뇌 농도를 수정하기 위해 사용되었다:

[0594] 결합된 분율 = (총 혈장 또는 뇌 비율) - (총 버퍼 비율) / 총 혈장 또는 뇌 비율

[0595] 결합되지 않은 분율(F_u,뇌 또는 혈장) = 1 - 결합된 분율

[0596] 뇌 결합 분석에서 희석을 수정하기 위해:

[0597] 희석되지 않은 F_u,뇌= (1 / 희석 인자) / ((1 / F_u 희석)) - 1) + (1 / 희석 인자)

[0598] 여기서 희석 인자 = 4

[0599] **표 5 - 래트에서의 카페인 유발 운동 활성**

	래트 IV 약동학 (n=3)			
	용량 (mg/kg)	용량 부피 (mL/kg)	투여 비히클	청소율 (mL/분/kg)
실시예 39	1	5	10 % DMAC + 10 % 솔루톨 HS15 + 80 % 식염수	8.8 ± 1.1
	래트 PO 약동학 (n=3)			
	용량 (mg/kg)	용량 부피 (mL/kg)	투여 비히클	생체이용률 (%)
실시예 39	3	5	10 % DMAC + 10 % 솔루톨 HS15 + 80 % 물	77.4 ± 14.9
	래트 IV 뇌 침투, 10 분 (n=3)			
	용량 (mg/kg)	용량 부피 (mL/kg)	투여 비히클	$K_{p,uu}$
실시예 39	1	5	10 % DMAC + 10 % 솔루톨 HS15 + 식염수	0.42 ± 0.08

[0600]

[0601] 비선택적 아데노신 수용체 길항제인 카페인은 A_{2A} 수용체의 차단을 통해 설치류의 운동 활성을 증가시키는 각성제이다 (*Br. J. Pharmacol.*, 2000, *129*, 1465). 이들 수용체는 도파민 D2 수용체가 공동 발현되는 기저핵의 간접 경로에서 GABA성 선조체벽 뉴런의 말단에 조밀하게 발현된다 (*J. Comp. Neurol.*, 1998, *401*, 163; *J. Comp. Neurol.*, 2001, *431*, 331). A_{2A} 수용체의 긴장성 활성화는 도파민에 대한 D2 수용체의 친화도를 감소시키고 A_{2A} 수용체의 길항작용은 도파민성 신호전달을 촉진한다 (*Curr. Pharm. Des.*, 2008, *14*, 1468). 많은 항정신병제가 카페인에 의해 유도된 과운동을 차단하는 것으로 나타났다 (*Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1994, *47*, 89;

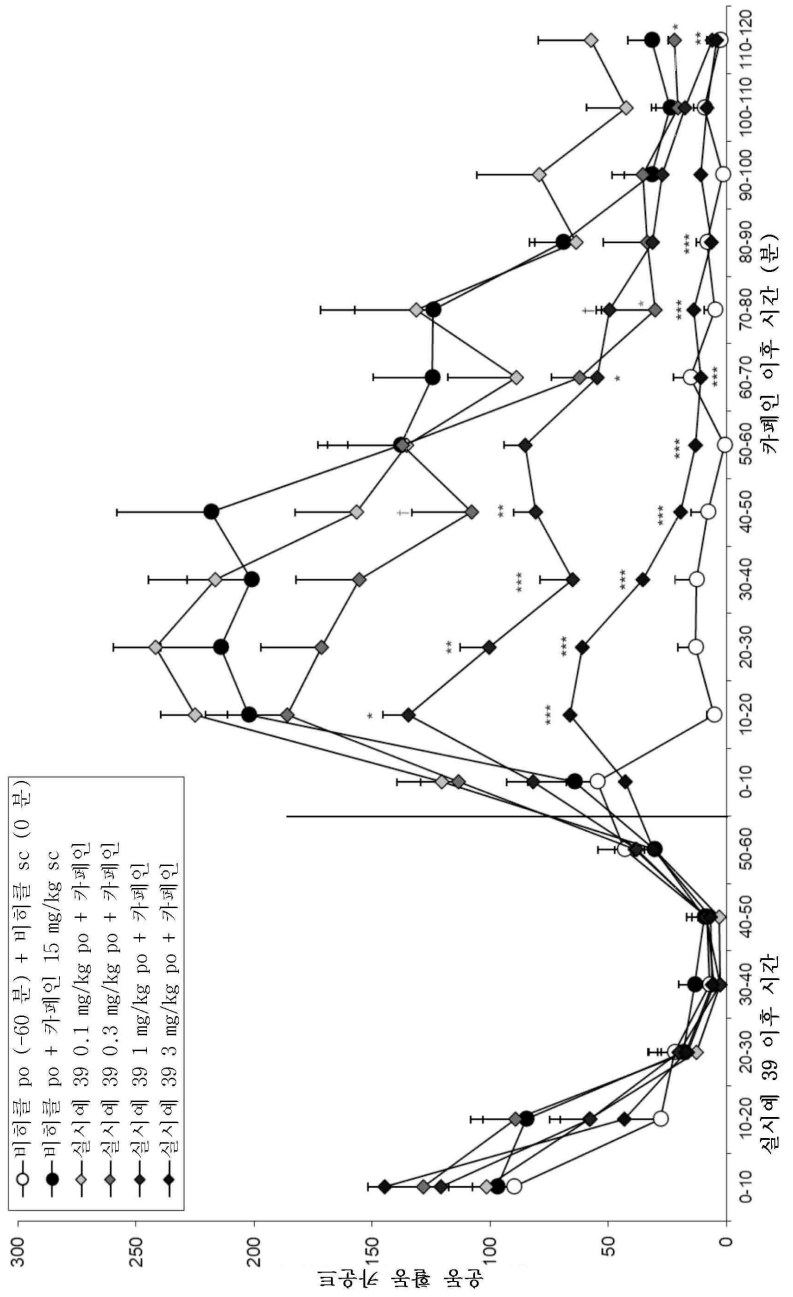
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 2016, *389*, 11).

[0602] 수컷 Sprague-Dawley 래트(200-250 g)를 12 시간 명/암 주기(07.00에 조명 켬)로, 21 ± 2 ℃의 주위 온도에서 표준 펠렛화 식이 및 물 무제한으로 그룹으로 사육했다. 명기(light phase)에 테스트를 수행했다. 실험 당일, 동물을 60 분 동안 운동 케이지에 적응시켰다. 이어서, 비히클 또는 실시예 39(0.1, 0.3, 1 및 3 mg/kg)를 경구 경로로 투여하고 적절한 운동 케이지로 복귀시켰다. 실시예 39는 10% DMAC, 10% 솔루톨(Kolliphor HS15) 및 80% 물(v/v/v)의 비히클에 제제화되었다. 60 분 후, 동물에게 피하 경로를 통해 비히클(식염수) 또는 카페인(15 mg/kg)을 투여했다. 카페인 처리 후 2 시간 동안 운동 활동을 평가했다. 데이터는 테스트 화합물 또는 비히클(n = 10-12)로 처리하기 전 30 분 동안 처리 그룹 간의 활성 차이ㅏ에 대해 조정된 역변환된 평균이다. 분석은 처리, 코호트 및 랙을 요인으로 하는 일반 선형 모델에 의해 이루어졌다. SEM은 통계 모델의 잔차로부터 계산되었다. 실시예 39를 Williams 테스트에 의해 카페인과 비교하였다.

[0603] 도 1에 나타낸 바와 같이, 실시예 39를 사용한 처리는 카페인-유도된 과운동 반응의 용량 의존적 감소를 야기하여 1 및 3 mg/kg에서 통계적 유의성에 도달했다.

도면

도면1


비히클 po (-60 분) + 비히클 sc (0 분)
비히클 po + 카페인 15 mg/kg sc
실시예 39 0.1 mg/kg po + 카페인
실시예 39 0.3 mg/kg po + 카페인
실시예 39 1 mg/kg po + 카페인
실시예 39 3 mg/kg po + 카페인
운동 활동 카운트
실시예 39 이후 시간
카페인 이후 시간 (분)
0
50
100
150
200
250
300
0-10
10-20
20-30
30-40
40-50
50-60
0-10
10-20
20-30
30-40
40-50
50-60
70-80
80-90
90-100
100-110
110-120