(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월16일
(11) 등록번호 10-2821949
(24) 등록일자 2025년06월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/10 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 403/10* (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/10 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7025799
(22) 출원일자(국제) 2019년03월01일
심사청구일자 2022년02월18일
(85) 번역문제출일자 2020년09월07일
(65) 공개번호 10-2020-0128032
(43) 공개일자 2020년11월11일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2019/050578
(87) 국제공개번호 WO 2019/166822
국제공개일자 2019년09월06일
(30) 우선권주장
1803340.7 2018년03월01일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
WO2008148836 A1

(73) 특허권자
유니버시티 칼리지 카디프 컨설턴츠 리미티드
영국, 카디프 씨에프24 0디이, 뉴포트 로드 30-36
(72) 발명자
와드, 사이먼
영국, 씨에프10 3에이티 카디프, 파크 플레이스, 메인 빌딩, 카디프 유니버시티, 메디신 디스커버리 인스티튜트
베스윅, 폴
영국, 씨비22 3에이티 케임브리지, 바브라함 리서치 캠퍼스, 빌딩 비900, 바이시클 티엑스 엘티디
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
안소영

전체 청구항 수 : 총 19 항 심사관 : 김범수

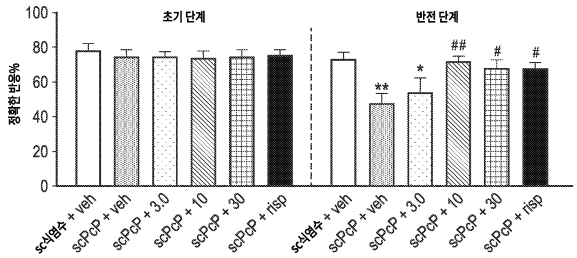
(54) 발명의 명칭 **AMPA 수용체 기능을 조절하는 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 화학식 I의 화합물을, 본 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 및 약제로 사용하기 위한 화합물에 제공

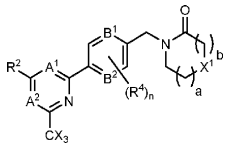
(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



한다:

[화학식 I]



식 중, A^1, A^2, R^2, R^4, B^1, B^2, X, X^1, n, a 및 b는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 화합물은 AMPA 수용체 기능을 강화하고, 중추 신경계 장애의 치료, 예를 들어 우울 장애, 기분 장애, 및 조현병과 같은 신경정신병학적 장애와 연관된 인지 기능장애의 치료에 유용할 것으로 예상된다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/553 (2013.01)
A61P 25/18 (2018.01)
A61P 25/24 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/10 (2013.01)
C07D 413/10 (2013.01)

(72) 발명자
페니콧, 루이스
영국, 비엔1 9큐제이 브라이튼, 팔머, 유니버시티 오브 서식스, 서식스 드러그 디스커버리 센터
레윌런, 트리스탄
영국, 비엔1 9큐제이 브라이튼, 팔머, 유니버시티 오브 서식스, 서식스 드러그 디스커버리 센터
척코우리, 이리나
영국, 비엔1 9큐제이 브라이튼, 팔머, 유니버시티 오브 서식스, 서식스 드러그 디스커버리 센터
빌라롱가-바버, 캐롤리나
영국, 비엔1 9큐제이 브라이튼, 팔머, 유니버시티 오브 서식스, 서식스 드러그 디스커버리 센터
포터, 로데릭, 알란
영국, 비엔1 9큐제이 브라이튼, 팔머, 유니버시티 오브 서식스, 서식스 드러그 디스커버리 센터

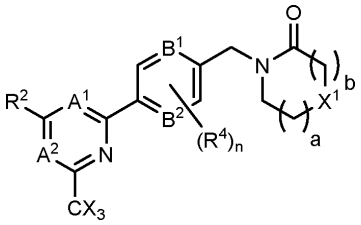
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 I]



A^1은 N 또는 CR^1이고;

A^2는 N 또는 CR^3이고;

A^1 및 A^2 중 오직 하나만이 N일 수 있고;

R^1은 H, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬-OR^{A1} 및 $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2는 H, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬-OR^{A2} 및 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬-OH 및 $-C(O)NR^{A3}R^{B3}$으로부터 선택되고;

각각의 X는 독립적으로 H 또는 F이고, 다만 적어도 하나의 X는 F이고;

B^1 및 B^2는 독립적으로 CH 또는 N이고;

R^4는 할로이고;

X^1은 O 또는 CH_2이고;

R^{A1}, R^{B1}, R^{A2}, R^{B2}, R^{A3} 및 R^{B3}은 각각 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

a는 0, 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;

b는 0, 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;

a + b는 0, 1, 2 또는 3이고;

n은 0, 1 또는 2이며;

하기 단서를 갖는다:

(i) R^1, R^2 및 R^3은 모두 H가 아니고;

(ii) A^1이 N일 때, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

(iii) A^2가 N일 때, R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

(iv) A^1이 CR^1이고, R^1이 $-CH_2OH$이고, B^1이 N일 때, R^2는 H가 아니고;

(v) A^1이 CR^1이고, R^1이 -CN이고, B^2가 N일 때, R^2는 H가 아님.

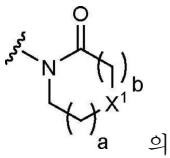
청구항 2

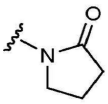
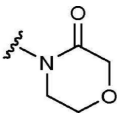
제1항에 있어서, $-CX_3$ 기는 $-CF_3$인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, B^2는 CH인, 화합물.

청구항 4

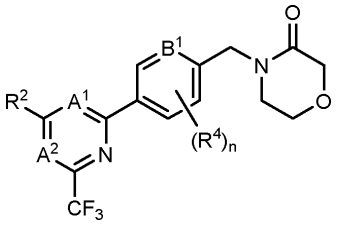
제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식  의 기는

 및 로부터 선택되는, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 III, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:

[화학식 III]



.

청구항 6

제1항, 제2항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, n은 0인, 화합물.

청구항 7

제1항, 제2항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, B^1은 N인, 화합물.

청구항 8

제1항, 제2항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, B^1은 CH인, 화합물.

청구항 9

제1항, 제2항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, A^1은 N 또는 CR^1이고, R^1은 H, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬-OH, $-C_{1-3}$ 알킬-OMe, $-C(O)NH_2$; -C(O)NHMe 및 $-C(O)N(Me)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 10

제1항, 제2항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, A^1은 CR^1이고, R^1은 CN인, 화합물.

청구항 11

제1항, 제2항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 H, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬-OH 및 $-C_{1-3}$ 알킬-OMe로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

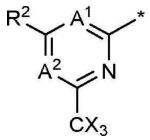
청구항 12

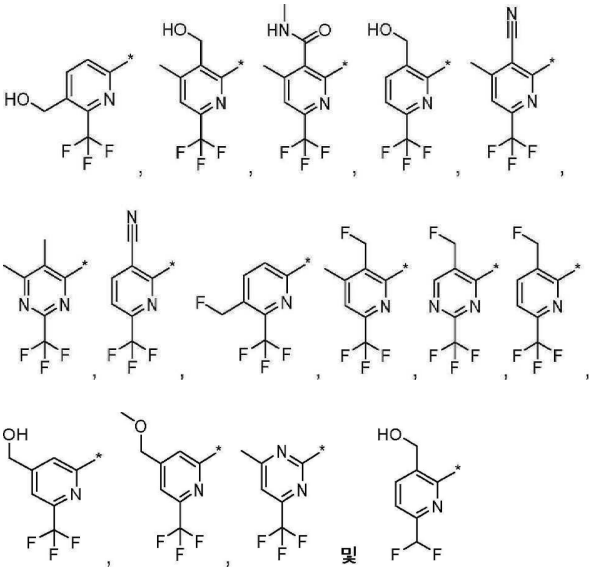
제1항, 제2항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, A^2는 N 또는 CR^3이고, R^3은 H, C_{1-3} 플루오로알킬 및 $-C_{1-3}$ 알킬-OH로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 13

제1항, 제2항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, A^2는 CH인, 화합물.

청구항 14

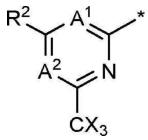
제1항, 제2항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식  의 기는



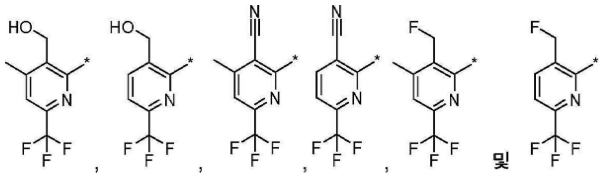
로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 15

제1항, 제2항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서,



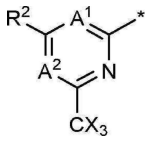
화학식 의 기는



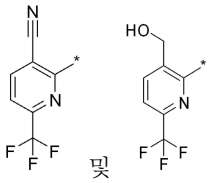
로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서,



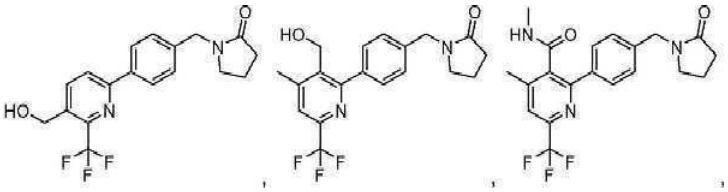
화학식 의 기는

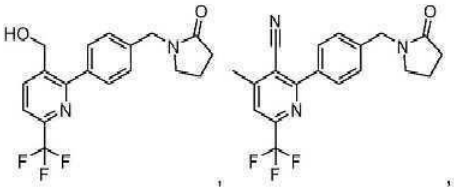


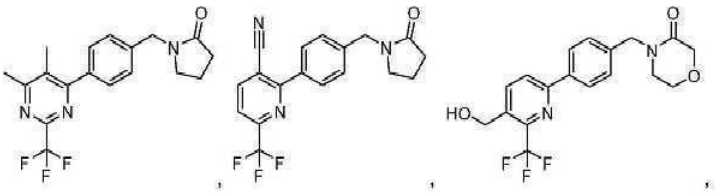
로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

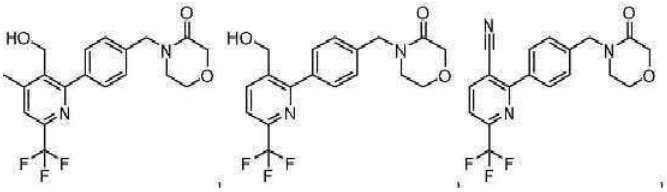
청구항 17

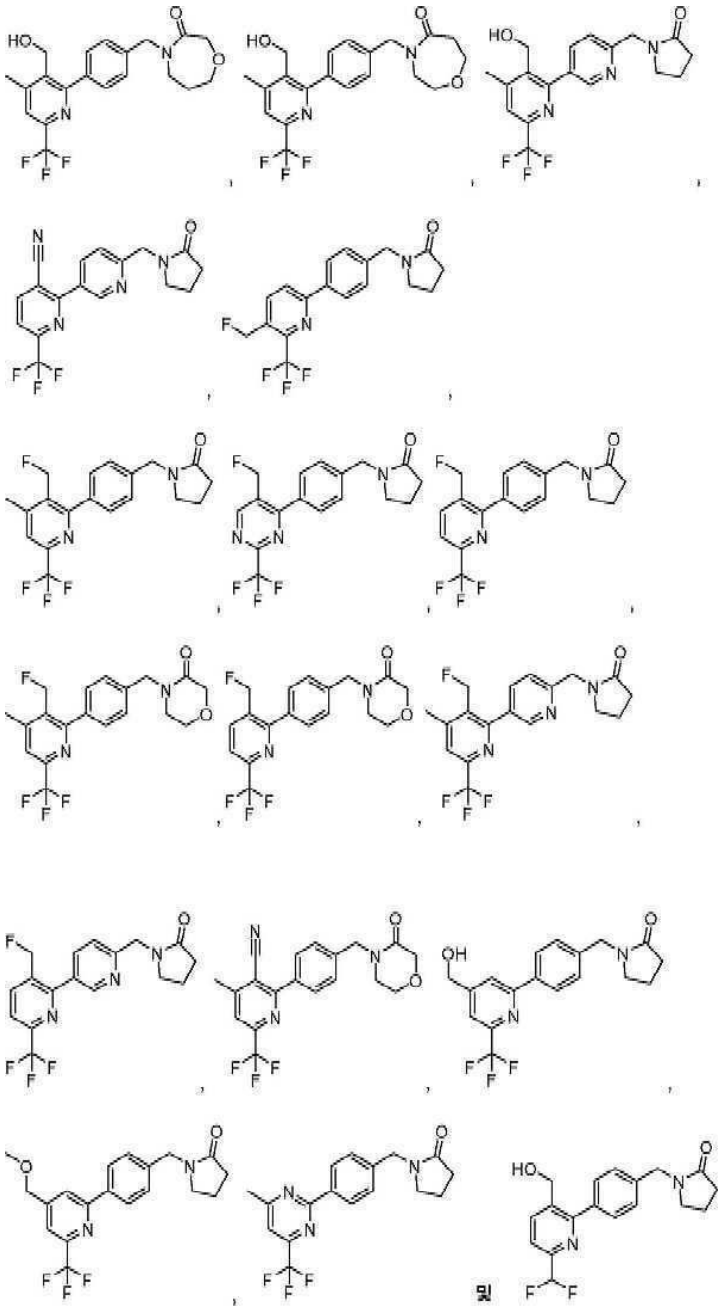
제1항에 있어서,







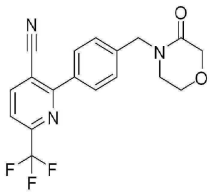




로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제1항의 화합물은

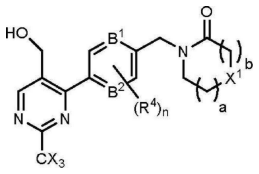


, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

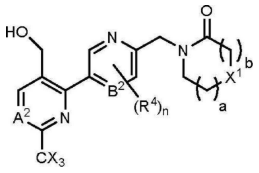
청구항 19

화학식 XII 또는 화학식 XIII의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 XII]



[화학식 XIII]



A^2는 N 또는 CR^3이고;

B^1및 B^2는 독립적으로 CH 또는 N이고;

각각의 X는 독립적으로 H 또는 F이고, 다만 적어도 하나의 X는 F이고;

X^1은 O 또는 CH_2이고;

R^3은 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-4} 시클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬-OH 및 $-C(O)NR^{A3}R^{B3}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4는 할로이고;

R^{A3} 및 R^{B3} 은 각각 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

a는 0, 1 또는 2로부터 선택되는 정수이고;

b는 0, 1 또는 2로부터 선택되는 정수이고;

a + b는 0, 1, 2 또는 3 이고;

n은 0, 1 또는 2이다.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 본원에 정의된 화학식 I의 화합물; 본 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 본 발명은 AMPA(α-아미노-3-하이드록시-5-메틸-4-이속사졸 프로피온산) 글루타메이트 수용체 조절제로서 유용한 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 특히 AMPA 수용체의 강화가 유리한 질병 또는 질환의 치료 또는 예방에서, 예를 들어 신경학적 또는 신경정신병학적 질병의 치료, 특히 우울 장애, 기분 장애, 및 조현병과 같은 신경정신병학적 장애와 연관된 인지 기능장애의 치료에서 본 화합물의 용도 및 본 화합물을 사용하는 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명은 본 화합물 및 본 화합물의 제조에 사용되는 중간체를 제조하는 방법을 추가로 포함한다.

배 경 기 술

[0002] 글루타메이트는 포유류의 뇌에서 흥분성 신경전달물질의 주요 매개자이고, 뉴런들 사이의 빠른 점대점 (시냅스) 통신에 관여된다. 글루타메이트의 기능은 카이네이트, AMPA 및 *N*-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 아형인 3가지 유형의 빠르게 작용하는 이온 채널을 통해; 그리고 보다 조절성인 대사자극성 G-단백질 커플링된 (mGlu1-8) 수용체에 의해 매개된다.

[0003] AMPA 수용체는 4개의 아단위(GluA1 내지 GluA4)를 포함하는 사합체이다(Traynelis et al., Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function; Pharmacol. Rev. 2010, 62, 405-496). 기능적 AMPA 수용체는 동종사합체 또는 이종사합체로부터 형성될 수 있다. 자연적 수용체는 거의 전적으로 헤테로머이고, 이는 인간 뇌에서 수용체 아단위 조성물의 다양성으로 이어진다.

[0004] 막-결합된 채널의 X선 구조의 연구는 AMPA 수용체가 (1) 아단위의 어셈블리에 관여되고, AMPA 수용체 기능을 조절하는 다수의 분자에 대한 작용 부위인 아미노 말단 도메인(ATD: amino terminal domain); (2) 글루타메이트를 결합시키는 2개의 폴리펩타이드 분절 S1 및 S2를 포함하는 리간드 결합 도메인(LBD: ligand binding domain);

(3) 기공-형성 이온 채널을 함유하는 막관통 도메인(TMD: transmembrane domain); 및 (4) C-말단 세포내 도메인을 포함한다는 것을 보여준다. 다양한 아단위 순열 이외에, 다수의 스플라이스 변이체(플립 및 플랍 변이체) 및 번역후 변형을 위한 부위의 존재에 의해 추가적인 복합층이 생성된다(Seeburg et al.; RNA editing of brain glutamate receptor channels: mechanism and physiology. Brain Res Brain Res Rev. 1998, 26: 217-229). RNA 편집은 양으로 하전된 아르기닌(R) 잔기가 GluA2 아단위의 M2 재진입 루프에서 게놈으로 암호화된 글루타민(Q)을 대체하게 하여, 채널을 통해 Ca^{2+} 흐름을 제한하고 본질적으로 그 수용체가 바로 Na^{+} 및 K^{+}에 대해 투과성이게 만들며, 이는 성인 시냅스 기능 및 가소성에 있어 중요하다고 여겨진다(Sommer et al.; RNA editing in brain controls a determinant of ion flow in glutamate-gated channels; Cell 1991, 105: 11-19; 및 Seeburg et al.; Genetic manipulation of key determinants of ion flow in glutamate receptor channels in the mouse. Brain Res. 2001, 907, 233-243). LBD 작제물에서 광범위한 구조 연구가 수행되었다(Sobolevsky et al., Nature, 2009, 462, 745-756).

[0005] AMPA 수용체는 뇌에서 가장 고도로 발현된 통로형 글루타메이트 수용체이고, 대부분의 빠른 시냅스 전달의 원인이다. AMPA 수용체 매개된 세포 탈분극은 NMDA 수용체를 통한 칼슘 유입 및 시냅스 가소성 유도로 이어진다(Derkach et al., 2007, Nat. Rev. Neurosci., 8:101-113).

[0006] 시냅스 가소성은 학습 및 기억의 기저를 이루는 세포 과정이다. AMPA 수용체들은 뉴런성 활성화에 반응하여 시냅스들로 활발히 이동하며, 이것의 기능적 상관성이란, 이들이 시냅스 가소성의 전기생리학적 상관성인 장기간 강화에 있어서 중요한 역할을 한다는 것이다(Malinow et al., Annual Review of Neuroscience, 2002, 25, 103-126).

[0007] 글루타메이트성 신경전달의 비정상은 다양한 CNS 장애와 연관되며, 글루타메이트 이온 채널의 카이네이트, AMPA 및/또는 NMDA 아형의 기능의 변경이 치료학적 표적으로서 탐구되었다. 이들 이온 채널 아형들 중에서, AMPA 수용체는 NMDA 수용체와 매우 밀접히 상호작용하고, 이들은 함께 시냅스 가소성과 연관된다.

[0008] AMPA 조절제는 또한 생체내 전기생리학적 측정, 예컨대 장기간 강화, AMPA 유도된 전류 및 뉴런 발화율(firing rate)에 대한 효과를 생성할 수 있다(Hampson et al., Psychopharmacology (Berl). 2009, 202(1-3), 355-69). 행동 과제를 학습한 후(Cammarota et al., Neurobiol. Learn. Mem., 1995, 64, 257-264) 또는 단일 두려움 유발 자극에 대한 노출 후(Liu et al., Nature neuroscience, 2010, 13(2), 223-31) AMPA 수용체 발현이 증가한다는 관찰은 학습, 기억 및 시냅스 가소성과 관련하여 AMPA 수용체의 중요성을 더 강조한다.

[0009] 인지의 기저를 이루는 시냅스 가소성에서의 AMPA 수용체의 중추적인 역할을 고려하여, AMPA 수용체 조절제는 인지 기능을 향상시키는 데 유용할 것으로 예상된다. AMPA 수용체 조절제는 의학 장애(예를 들어, 정신병적 장애, 우울 장애 또는 신경퇴행성 장애와 연관된 인지 기능장애)와 연관된 인지 기능장애의 치료에 또한 유용할 수 있다. AMPA 수용체 조절제는 예를 들어 조현병, 알츠하이머병, 양극성 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 우울증 또는 불안의 치료, 특히 이들 장애와 연관된 인지 기능장애의 치료에 유용할 수 있다.

[0010] AMPA 수용체의 강화가 인지를 촉진하는 것으로 나타났지만, 소정의 화합물에 의한 AMPA 강화는 바람직하지 않은 경련유발 효과 및 발작과 연관된다는 것이 또한 밝혀졌다(Yamada Exp. Opin. Investig. Drugs, 2000, 9, 765-777). 수용체 효능제를 사용한 AMPA 수용체의 직접적인 활성화는 과자극, 및 경련유발 효과의 유도의 위험을 증가시킨다. 이는 신경가소성을 향상시킴으로써 다양한 신경정신병학적 장애를 치료하는 수단으로서의 알로스테릭(즉, 비글루타메이트 결합 부위) AMPA 수용체 강화제 개발에 관한 조사로 이어졌다(Kalivas et al., Neuropsychopharmacology, 2008; 33:2).

[0011] AMPA 수용체의 양성 알로스테릭 조절제(PAM: positive allosteric modulator)(AMPA-PAM)는 글루타메이트 결합 이후에 이의 활성 입체구조에서 AMPA 수용체를 안정화시켜 시냅스 전류를 증가시킴으로써 시냅스 전달 및 가소성을 촉진한다(Mellor. The AMPA receptor as a therapeutic target: current perspectives and emerging possibilities. Future Med .Chem. 2010, 2, 877-891; 및 O'Neill et al., AMPA receptor potentiators as cognitive enhancers. Idrugs, 2007, 10, 185-192). 양성 알로스테릭 조절제(PAM)는 사용 의존적 약물이므로, 내인성 글루타메이트가 방출될 때만 작용한다. 따라서 AMPA 수용체의 PAM 강화는 경련과 같은 AMPA 강화와 연관된 바람직하지 않은 부작용의 위험을 감소시킬 수 있다.

[0012] PAM을 사용한 AMPA 수용체 강화는 수용체에 대한 리간드 친화도 증가(Arai et al., Neuroreport. 1996, 7, 221, 1-5.); 수용체 탈감작 감소 및 수용체 탈활성화 감소(Arai et al.,2000, 58, 802-813)를 포함하는 유리한 효과를 나타냈고; 생체내 LTP의 유도를 촉진한다(Staubli et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 1994, 91(1), 1158-

1162). 정신의학적 장애, 예컨대 조현병의 전임상 및 임상 모델에서의 다양한 AMPA 수용체 PAM의 효능은 Morrow 등의 문헌(Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2006, 9(5), 571-579)에 기재되어 있다.

[0013] 인구의 대략 1%는 생애 중의 일부 시점에 조현병을 앓을 것이다. 편집증 및/또는 환청과 같은 증상은 기존의 약제에 의해 합당하게 잘 치료될 수 있다. 그러나, 공지된 약물은 동기부여 결여, 사회적 기능 손상 및 특히 인지 손상을 포함하는 질병의 다른 증상에 대해 적은 효과를 갖는다. 인지 기능장애는 "브레인 포그(brain fog)"를 경험하는 환자에서의 주의력, 기억 및 문제 해결에서의 어려움 및 결과로 나타난다. 이러한 대부분의 비치료된 증상들은 이환된 개체가 완전히 기능적인 "정상적" 삶을 재개하는 데 있어 거대한 장벽으로 남아있다.

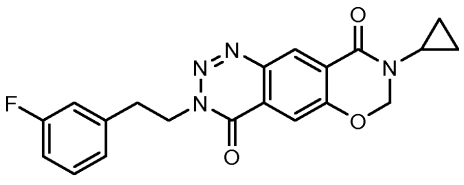
[0014] 조현병에서의 충족되지 않은 임상 필요성에 대한 인식은 조현병과 연관된 인지 손상(CIAS: cognitive impairment associated with schizophrenia)의 치료를 위한 조절 경로를 맵핑하는, NIH 및 FDA 지원된 조현병에서 인지를 개선하기 위한 측정 및 치료 조사(MATRICS: Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) 계획의 시발점이 되었다. 조현병에서의 인지 손상의 치료에 대한 대부분의 치료학적 접근법은 NMDA 수용체 기능을 직접적으로 또는 간접적으로 증가시키는 것을 목표로 하여 글루타메이트 시스템에 초점을 맞췄다(Field et al., Trends Mol. Med., 2011, 17, 689-98). NMDA 수용체 기능을 증가시키기 위한 직접적인 접근법은 글리신 수송체 1형(GlyT1: glycine transporter type 1) 저해제를 포함한다(예를 들어, R1678, Roche). 간접적인 접근법은 mGluR2 양성 알로스테릭 조절제(PAM), mGluR5 PAM, mGluR2/3 효능제(예를 들어, 포마글루메타드 메티오닐, LY2140023 Lilly) 및 D-아미노산 산화효소 저해제를 포함한다. 그러나, 조현병 및 다른 CNS 질환이 있는 대상체에서 인지 성능을 개선하는 새로운 치료법에 대한 필요성이 남아있다.

[0015] 임상 연구는 케타민이 대개 수분 안에 우울증 증상으로부터의 빠른 경감을 제공한다는 것을 보여준다. 이 발견은 종래의 항우울제, 예컨대 SSRI'가 항우울제 효과를 나타내는 데 대개 수주 또는 심지어 수개월이 걸리므로 유의미한 조사 관심을 발생시켰다. 초기 연구는 또한, 중증 치료 저항성 우울증이 있는 환자를 치료하는 데 있어서의 전통적인 어려움에도 불구하고, 강력하면서도 빠르게 작용하는 항우울제 효과를 제공할 가능성을 케타민이 가질 수 있음을 시사한다(Berman et al.; Antidepressant effects of ketamine in depressed patients; Biol. Psychiatry. 2000, 47(4), 351-354). 보다 최근에는, Daly 등의 문헌(JAMA Psychiatry, 2018, 75(2), 139-148)은 치료-저항성 우울증이 있는 환자에서 비강내 투여 에스케타민이 효과적이었으며 효과의 발생이 신속하고 지속적이었다는 것을 보여주는 2상 연구를 보고한다. 그러나, 케타민은 환각유발 및 중독 특성을 포함하는 여러 부작용을 가지며, 이는 약물 남용을 초래할 가능성이 있다. 따라서, 케타민은 우울증을 치료하는 데 널리 채택되지 않을 것이다.

[0016] 케타민에 의해 관찰된 항우울제 효과가 (2R,6R)-하이드록시노르케타민인 케타민의 대사물질에 기인하고, 이 대사물질이 AMPA 수용체 강화제로서 작용한다는 것이 최근에 밝혀졌다. 마우스 모델에서, 대사물질은 적어도 3일 동안 지속되는 신속한 항우울제-유사 효과를 제공한다(Zanos et al., NMDA receptor inhibition-independent antidepressant actions of a ketamine metabolite. Nature, May 4, 2016) Aleksandrova 등(J. Psychiatry. Neurosci., 2017;42(4), 222-229)은 또한 AMPA 수용체가 케타민의 항우울제 효과를 매개하는 데 중요한 역할을 한다는 것을 나타내고, AMPA 수용체의 기능을 향상시키는 작용제가 우울증의 치료에 유용할 수 있다는 것을 시사한다.

[0017] 따라서, AMPA 수용체 강화제는 예를 들어 우울 장애(예를 들어, 주요 우울 장애, 지속성 우울 장애(기분부전장애) 또는 물질/약제 유발된 우울 장애), 불안 장애 또는 양극성 장애의 치료에 유용할 수 있다. AMPA 수용체 강화제는 치료 저항성 우울 장애의 치료, 예를 들어 비제한적으로 삼환식 항우울제, MAOI 및/또는 SSRI를 포함하는 종래의 항우울제 치료법에 대해 저항성인 우울증의 치료에 특히 유용할 수 있다.

[0018] S47445는 하기 화학식의 삼환식 AMPA-PAM이다:



[0019] S47445 .

[0020] 본 화합물은 선택적 AMPA-PAM인 것으로 기재되고, 설치류 모델에서 전인지 효과를 보여줄 뿐만 아니라 신경보호 효과를 제공한다. 본 화합물은 주요 우울 장애 및 알츠하이머병의 치료를 위해 임상 실험 중이라고 명시되어 있

다(Bretin et al.; Pharmacological characterisation of S 47445, a novel positive allosteric modulator of AMPA receptors; PLoS ONE. 2017, 12(9), e0184429).

[0021] Goffin 등은 소정의 7-페녹시-치환된 3,4-디하이드로-2H-1,2,4-벤조티아디아진 1,1-디옥사이드를 AMPA-PAM으로서 기재한다(J. Med. Chem., 2018, 61(1), pp 251-264).

[0022] 제WO2009/147167호는 AMPA 수용체의 강화제로서 기재된 소정의 인단 유도체를 개시한다.

[0023] 제WO2007/107539호, 제WO2008/053031호, 제WO2008/148832호, 제WO2008/148836호 및 Ward 등의 문헌(J. Med. Chem. 2011, 54, 78-94)은 AMPA 수용체의 강화제로서의 소정의 피라졸 유도체를 개시한다.

[0024] 제WO2010/150192호는 AMPA 수용체의 강화제로서의 소정의 이소프로필설폰아미드 유도체를 기재한다. 이 특허 출원은 화합물 PF-4958242를 실시예 4로서 개시한다. PF-4958242는 전인지 효과와 전경련유발 활성 사이의 비교적 좁은 치료 범위를 제공하는 것으로 보고되었다(J. Med. Chem., 2015, 58(10), 4291-4308).

[0025] 제WO2009062930호; 제WO2009053448호; 제WO2009038752호; 제WO2007107539호; Ward 등의 문헌(British Journal of Pharmacology, 2010, 160, 181-190), 2010; 및 Ward 등의 문헌(British Journal of Pharmacology, 2017, 174, 370-385)은 AMPA 수용체 강화제로 명시된 소정의 화합물을 기재한다.

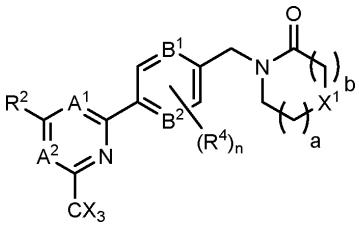
[0026] 예를 들어, 전인지 효과를 제공하기 위해 AMPA 수용체를 강화시키는 화합물에 대한 필요성이 남아있다. 또한 바람직한 전인지 효과와 바람직하지 않은 부작용, 특히 전경련유발 활성의 발생 사이의 넓은 치료 범위를 갖는 AMPA 수용체의 강화제에 대한 필요성이 있다.

[0027] 본 발명의 목적은 AMPA 수용체를 강화시키는 화합물을 제공하는 것이다. 이러한 화합물은 비제한적으로 주요 우울 장애, 양극성 장애 또는 알츠하이머병의 치료에서의 화합물의 사용을 포함하는 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 글루타메이트성 장애와 연관된 질병의 치료에 유용할 수 있다. 본 화합물은 특히 중추 신경계(CNS: central nervous system) 장애와 연관될 때 인지 기능 및/또는 시냅스 가소성 및/또는 흥분성/저해성 신경전달의 불균형을 개선시키는 데 유용할 수 있다. 특히, 본 화합물은 신경학적 또는 신경정신병학적 질병의 치료에 유용할 수 있다. 보다 구체적으로는, 본 화합물은 신경학적 또는 신경정신병학적 질병과 연관된 인지 손상의 치료에 유용할 수 있다.

발명의 내용

[0028] 본 발명의 일 양태에 따르면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0029] [화학식 I]

[0030] 

[0031] [A^1은 N 또는 CR^1이고;

[0032] A^2는 N 또는 CR^3이고;

[0033] A^1 및 A^2 중 오직 하나만이 N일 수 있고;

[0034] R^1은 H, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬-OR^{A1} 및 $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0035] R^2는 H, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬-OR^{A2} 및 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0036] R^3은 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬-OR^{A3} 및 $-C(O)NR^{A3}R^{B3}$으로부터 선택되고;

[0037] 각각의 X는 독립적으로 H 또는 F이고, 다만 적어도 하나의 X는 F이고;

[0038] B^1 및 B^2는 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0039] R^4는 할로이고;

[0040] X^1은 O 또는 CH_2이고;

[0041] R^{A1}, R^{B1}, R^{A2}, R^{B2}, R^{A3} 및 R^{B3}은 각각 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0042] a는 0, 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;

[0043] b는 0, 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;

[0044] a + b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0045] n은 0, 1 또는 2이며;

[0046] 하기 단서를 갖는다:

[0047] (i) R^1, R^2 및 R^3은 모두 H가 아니고;

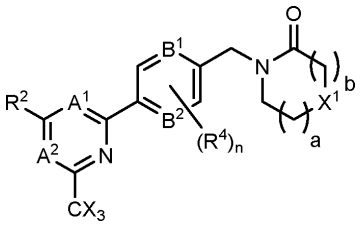
[0048] (ii) A^1이 N일 때, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

[0049] (iii) A^2가 N일 때, R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

[0050] (iv) A^1이 CR^1이고, R^1이 $-CH_2OH$이고, B^1이 N일 때, R^2는 H가 아님].

[0051] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0052] [화학식 I]

[0053] 

[0054] [A^1은 N 또는 CR^1이고;

[0055] A^2는 N 또는 CR^3이고;

[0056] A^1 및 A^2 중 오직 하나만이 N일 수 있고;

[0057] R^1은 H, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬-OR^{A1} 및 $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0058] R^2는 H, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬-OR^{A2} 및 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0059] R^3은 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬-OH 및 $-C(O)NR^{A3}R^{B3}$으로부터 선택되고;

[0060] 각각의 X는 독립적으로 H 또는 F이고, 다만 적어도 하나의 X는 F이고;

[0061] B^1 및 B^2는 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0062] R^4는 할로이고;

[0063] X^1은 O 또는 CH_2이고;

[0064] R^{A1}, R^{B1}, R^{A2}, R^{B2}, R^{A3} 및 R^{B3}은 각각 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0065] a는 0, 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;

[0066] b는 0, 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;

[0067] a + b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0068] n은 0, 1 또는 2이며;

[0069] 하기 단서를 갖는다:

[0070] (i) R^1, R^2 및 R^3은 모두 H가 아니고;

[0071] (ii) A^1이 N일 때, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

[0072] (iii) A^2가 N일 때, R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

[0073] (iv) A^1이 CR^1이고, R^1이 $-CH_2OH$이고, B^1이 N일 때, R^2는 H가 아니고;

[0074] (v) A^1이 CR^1이고, R^1이 -CN이고, B^2가 N일 때, R^2는 H가 아님].

[0075] 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 제형이 또한 제공된다.

[0076] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 추가 치료제를 포함하는 조합 생성물일 수 있다. 추가 치료제는 CNS 질환, 예를 들어 신경학적 질환 또는 정신의학적 질환의 치료에 사용되는 하나 이상의 작용제, 특히 정신병적 질환, 예컨대 조현병 및 관련된 질환의 치료에 사용되는 치료제일 수 있다. 추가 치료제는 우울 장애(예를 들어, 주요 우울 장애)의 치료에 사용되는 하나 이상의 작용제일 수 있다. 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 추가 치료제는 하기 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용에 제시된다.

[0077] 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 또한 제공된다.

[0078] 글루타메이트성 장애, 특히 AMPA 수용체에 의해 조절된 글루타메이트성 장애의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 또한 제공된다.

[0079] AMPA 수용체에 의해 조절된 질환의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 또한 제공된다. 적합하게는, 본 발명의 화합물은 AMPA 수용체 기능이 손상된 질환의 치료에 사용된다.

[0080] 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 치료를 필요로 하는 대상체에서 AMPA 수용체에 의해 조절된 질환을 치료하는 방법이 또한 제공된다.

[0081] 본 발명의 화합물은 AMPA 수용체의 강화가 유리한 질환의 치료에 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 대상체에서 시냅스 가소성을 향상시키기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 대상체에서 흥분성/저해성 신경전달의 불균형의 치료에 사용될 수 있다.

[0082] 본 발명의 화합물은 인지 기능, 시냅스 가소성 또는 흥분성/저해성 신경전달의 불균형 중 하나 이상의 변경과 연관된 중추 신경계(CNS) 장애의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 신경학적 또는 신경정신병학적 장애, 예를 들어 조현병, 양극성 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD: attention-deficit hyperactivity disorder), 우울증, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 파킨슨병, 다운 증후군 및 다른 신경발달 장애, 운동 뉴런 질병(예를 들어, 근위축성 측색 경화증), 운동실조, 호흡 억제 및 청각 장애(예를 들어, 청력 손실 및 이명)로부터 선택된 질환을 포함하는, 본원에 개시된 임의의 중추 신경계(CNS) 장애의 치료에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 강박 장애, 중독 또는 기분 장애(주요 우울 장애 및 양극성 장애를 포함)의 치료에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 우울 장애의 치료, 예를 들어 종래의 항우울제 치료법에 대해 저항성인 우울 장애의 치료에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 우울 장애 또는

기분 장애(예를 들어, 주요 우울 장애, 불안 장애, 파괴적 기분 조절곤란 장애, 쾌감상실 또는 자살 사고(suicidal ideation)(자살 생각))의 치료에 사용된다.

[0083] 대상체에서 인지 기능의 변경, 특히 인지 기능의 향상에 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 또한 제공된다. 보다 구체적으로는, 인지 손상의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 제공된다. 또한 보다 구체적으로는, 질병 또는 질환과 연관된 인지 손상의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 제공된다. 본 발명의 화합물은 정신의학적 또는 신경학적 장애, 예를 들어 본원에 기재된 임의의 정신의학적 또는 신경학적 장애와 연관된 인지 손상의 치료에 사용될 수 있다.

[0084] 특정 구현예에서, 조현병과 연관된 인지 기능장애의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0085] 도 1은 리스페리돈과 비교된 예시된 화합물 중 하나인 UoS26478이 시험되는 실시예에 기재된 암컷 Lister Hooded 래트 연구에서 아만성 PCP-유도된 반전 학습으로부터의 결과를 보여준다. 이 도면은 연구의 초기 단계 및 반전 단계(그룹당 n = 9 내지 10)에서 정확한 레버 누름의 평균%를 보여준다. "veh"는 식염수 비히클을 지칭하고, "scPCP"는 아만성 펜사이클리딘을 지칭한다. "+3.0", "+10" 및 "+30"은 래트에 경구로 투여된 UoS26478의 용량(mg/kg)을 지칭한다. "Risp"는 리스페리돈을 지칭하고, 이것은 0.1 mg/kg의 용량으로 I.P. 투여되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0086] 본원에 사용된 용어의 정의는 하기에 주어진다. 본원에 정의되지 않은 임의의 용어는 숙련자가 그 용어를 이해할 때와 같은 보통의 의미를 취한다.

[0087] 본원에서 "본 발명의 화합물"에 대한 언급은 본원에 기재된 임의의 실시예를 포함하여 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 용매화물의 염을 포함하는 본원에 개시된 임의의 화합물에 대한 언급이다.

[0088] 용어 C_{m-n}은 m개 내지 n개의 탄소 원자를 갖는 기를 지칭한다.

[0089] 용어 "할로"는 주기율표의 17족인 할로겐 중 하나를 지칭한다. 특히, 이 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 지칭한다. 바람직하게는, 이 용어는 불소 또는 염소를 지칭한다.

[0090] 용어 "C_{1-4} 알킬"은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬, 예를 들어 메틸, 에틸, *n*-프로필, *이소*-프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸 및 *tert*-부틸을 지칭한다.

[0091] 용어 "C_{1-4} 할로알킬"은 각각의 경우에 독립적으로 선택된 적어도 하나의 할로겐 원자, 예를 들어 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 치환된 C_{1-4} 알킬기를 지칭한다. 할로겐 원자는 C_{1-4} 알킬 사슬에서 임의의 위치에 존재할 수 있다. 예를 들어, C_{1-4} 할로알킬은 클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로에틸(예를 들어, 1-클로로에틸 또는 2-클로로에틸), 트리클로로에틸(예를 들어, 1,2,2-트리클로로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸), 플루오로에틸(예를 들어, 1-플루오로에틸 또는 2-플루오로에틸), 트리플루오로에틸(예를 들어, 1,2,2-트리플루오로에틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸), 클로로프로필, 트리클로로프로필, 플루오로프로필, 트리플루오로프로필을 지칭할 수 있다. C_{1-4} 할로알킬기는 C_{1-4} 플루오로알킬기, 즉 적어도 하나의 불소 원자로 치환된 C_{1-4} 알킬기(예를 들어, 플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸, 특히 트리플루오로메틸)일 수 있다.

[0092] 용어 "$-C_{1-4}$ 알킬-OR^{Ax}"(여기서, x = 1, 2 또는 3임)는 $-OR^{Ax}$ 기에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬기를 지칭한다. $-C_{1-4}$ 알킬-OR^{Ax} 기의 예는 $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, $-CH_2OEt$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH(OMe)CH_3$, $-CH_2CH(OH)CH_3$ 또는 $-CH_2CH(OMe)CH_3$을 포함한다.

[0093] 용어 "C_{3-4} 사이클로알킬"은 3개 또는 4개의 탄소 원자를 함유하는 포화 탄화수소 고리계(사이클로프로필 또는 사이클로부틸)를 포함한다.

[0094] R^4 기는 (존재하는 경우) 화학식 I의 중앙 고리에서 임의의 탄소 원자에 위치할 수 있다. 예를 들어, B^1 및/또는 B^2가 CH일 때, R^4 기는 B^1 및/또는 B^2로 표시된 탄소에 존재할 수 있다.

[0095] 본 발명의 화합물에서 A^1 및 A^2 중 오직 하나만이 N일 수 있다. 따라서, A^1은 CR^1일 수 있고, A^2는 CR^3일 수 있거나; A^1은 N일 수 있고, A^2는 CR^3이거나; A^1은 CR^1일 수 있고, A^2는 N이다. 그러나, A^1 및 A^2는 둘 모두 함께 N이 아니다.

[0096] "" 또는 "*"로 끝나는 결합은 이 결합이 구조에 나타나지 않은 다른 원자에 연결된다는 것을 나타낸다. 환식 구조 내에서 끝나고 고리 구조의 원자에서 끝나지 않는 결합은, 원자가에 의해 허용되는 경우 이 결합이 고리 구조에서 임의의 원자에 연결될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0097] 본 발명은 본 발명의 화합물이 염을 형성할 수 있는 한, 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 고려한다. 이는 화합물의 산 부가 및 염기 염을 포함할 수 있다. 이는 화합물의 산 부가 및 염기 염일 수 있다. 적합한 약학적으로 허용 가능한 염은 예를 들어 문헌["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]에 기재되어 있다. 염은 널리 공지된 방법을 사용하여 형성될 수 있다.

[0098] 본 발명의 화합물은 비용매화 형태 및 용매화 형태 둘 모두로 존재할 수 있다. 용어 '용매화물'은 본원에서 본 발명의 화합물 및 화학량론적 양의 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 용매 분자, 예를 들어 에탄올을 포함하는 분자 복합체를 기술하도록 사용된다. 용어 '수화물'은 상기 용매가 물일 때 사용된다.

[0099] 클라트레이트, 약물-호스트 포접 복합체와 같은 복합체가 본 발명의 범위 내에 포함되고, 여기서 약물 및 호스트는 상술된 용매화물과 반대로 화학량론적 양 또는 비화학량론적 양으로 존재한다. 화학량론적 양 또는 비화학량론적 양으로 있을 수 있는 2개 이상의 유기 성분 및/또는 무기 성분을 함유하는 약물의 복합체가 또한 포함된다. 생성된 복합체는 이온화되거나 부분적으로 이온화되거나 비이온화될 수 있다. 이러한 복합체의 검토를 위해, 문헌[J. Pharm. Sci, 64 (8), 1269-1288 by Haleblian (1975년 8월)]을 참조한다.

[0100] 이하 본 발명의 화합물에 대한 모든 언급은 이의 염, 용매화물 및 복합체, 및 이의 용매화물 및 복합체 또는 염에 대한 지칭을 포함한다.

[0101] 본 발명의 화합물은 단일 결정 형태로 또는 결정 형태의 혼합물로 존재할 수 있거나 비정질일 수 있고, 이러한 모든 형태는 본 발명에 의해 포괄된다. 따라서, 약학적 사용을 목적으로 하는 본 발명의 화합물은 결정질 생성물 또는 비정질 생성물로서 투여될 수 있다. 이들은 침전, 결정화, 동결 건조 또는 분무 건조 또는 증발성 건조와 같은 방법에 의해 예를 들어 고체 플러그, 분말 또는 필름으로서 얻어질 수 있다. 마이크로파 또는 무선주파수 건조는 이러한 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0102] 본 발명의 소정의 화합물은 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 광학 이성질체의 사용을 포괄하는 것으로 이해될 것이다. 화합물이 입체중심을 갖는 경우, (*R*) 입체이성질체 및 (*S*) 입체이성질체 둘 모두는 본 발명에 의해 고려되고, 동등하게 입체이성질체의 혼합물 또는 라세미 혼합물이 본원에 의해 고려된다. 본 화합물이 단일 입체이성질체인 경우, 본 화합물은 불순물로서 다른 거울상이성질체를 여전히 함유할 수 있다. 그러므로, 단일 입체이성질체가 반드시 100%의 거울상이성질체 과량(e.e.)을 갖는 것은 아니며, 적어도 약 85%의 e.e. 또는 d.e.를 가질 수 있다. 거울상이성질체적으로 순수한 형태는 본 발명의 특정한 양태이다. 개별 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 종래의 기법은 필요한 경우, 광학적으로 순수한 적합한 전구체로부터의 키랄 합성 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분할을 포함한다.

[0103] 본 발명의 키랄 화합물(및 이의 키랄 전구체)은 0 내지 50 부피%의 이소프로판올, 통상적으로 2 부피% 내지 20 부피%, 및 0 부피% 내지 5 부피%의 알킬아민, 통상적으로 0.1%의 디에틸아민을 함유하는 탄화수소, 통상적으로 헵탄 또는 헥산으로 이루어진 이동상으로 비대칭 수지에서 크로마토그래피, 통상적으로 HPLC를 사용하여 거울상이성질체적으로 농후한 형태로 얻어질 수 있다. 용리액의 농도는 농후한 혼합물을 제공한다.

[0104] 임의의 라세미체가 결정화될 때, 2가지의 상이한 유형의 결정이 가능하다. 제1 유형은 거울상이성질체 둘 모두를 등몰량으로 함유하는 하나의 균질한 결정 형태가 제조되는 상기 언급된 라세미 화합물(진성 라세미체)이다. 제2 유형은 단일 거울상이성질체를 각각 함유하는 2개의 결정 형태가 등몰량으로 제조되는 라세미 혼합물 또는 콩글로머레이트(conglomerate)이다.

[0105] 라세미 혼합물에 존재하는 결정 형태 둘 모두가 동일한 물성을 갖지만, 이들은 진성 라세미체와 비교하여 상이한 물성을 가질 수 있다. 라세미 혼합물은 당업자에게 공지된 종래의 기법에 의해 분리될 수 있으며, 예를

들어, 문헌["Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994)]을 참조한다.

[0106] 본 발명은 또한 약학적으로 허용 가능한 동위원소로 표지된, 본원에 정의된 화학식 I 내지 화학식 VII의 화합물 모두를 포함하고, 여기서 하나 이상의 원자는 동일한 원자수를 갖지만, 원자 질량 또는 질량수가 자연에서 가장 흔히 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자에 의해 대체된다.

[0107] 본 발명의 화합물에 포함되기에 적합한 동위원소의 예는 수소의 동위원소, 예컨대 ^{2}H 및 ^{3}H, 탄소의 동위원소, 예컨대 ^{11}C, ^{13}C 및 ^{14}C, 염소의 동위원소, 예컨대 ^{36}Cl, 불소의 동위원소, 예컨대 ^{18}F, 요오드의 동위원소, 예컨대 ^{123}I 및 ^{125}I, 질소의 동위원소, 예컨대 ^{13}N 및 ^{15}N, 산소의 동위원소, 예컨대 ^{15}O, ^{17}O 및 ^{18}O, 인의 동위원소, 예컨대 ^{32}P 및 황의 동위원소, 예컨대 ^{35}S를 포함한다.

[0108] 소정의 동위원소로 표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소가 도입된 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에서 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉 ^{3}H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C는 이의 도입 용이성 및 준비된 검출 수단을 고려하였을 때, 이러한 목적에 특히 유용하다.

[0109] 더 무거운 동위원소 예컨대 중수소, 즉 $^{2}H(D)$로 치환하는 것은 생체내 반감기 증가 또는 투약 요건 감소와 같은 더 높은 대사 안정성으로부터 생겨나는 소정의 치료학적 이점을 제공할 수 있고, 그러므로 일부 상황에서 바람직할 수 있다.

[0110] 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O 및 ^{13}N으로 치환하는 것은 기질 수용체 점유도를 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에서 유용할 수 있다.

[0111] 동위원소로 표지된 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 종래의 기법에 의해 제조되거나, 이전에 사용된 비표지된 시약 대신에 적절한 동위원소로 표지된 시약을 사용하여 기재된 것과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0112] 본 발명의 화합물은 다수의 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 본 발명의 화합물에 대한 언급은 이러한 모든 형태를 포함한다. 의심을 피하기 위해, 화합물이 여러 호변이성질체 형태 중 하나로 존재하고, 오직 하나만이 구체적으로 기재되거나 도시되는 경우라 하더라도, 다른 모든 것이 본 발명의 화합물에 의해 포함된다.

[0113] 본 발명의 화합물의 전구약물이 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 전구약물은 대상체에게 투여할 시, 본원에 정의된 화학식 I 내지 화학식 VII의 화합물을 생성시키기 위해 대사 공정 또는 다른 화학 공정에 의해 전환을 거치는 약물 전구체로서 작용하는 화합물이다. 예를 들어, -OH 기는 대상체에게 투여할 시, 다시 유리 하이드록실기로의 전환을 거치는 에스테르 또는 카바메이트로 전환될 수 있다. 전구약물 및 이의 사용에 관한 예는 널리 공지되어 있다(예를 들어, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66,1-19). 전구약물은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 인시츄로 제조되거나, 정제된 화합물을 적합한 에스테르화제와 별개로 반응시켜 제조될 수 있다.

[0114] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 임의의 객관적인 매개변수 또는 주관적인 매개변수, 예컨대 완해; 관해; 증상 감소 또는 손상, 병리 또는 질환이 환자에 보다 관용적이도록 만드는 것; 퇴행 또는 감퇴 속도의 둔화; 퇴행의 최종점이 심신 쇠약을 덜 야기하게 만드는 것; 환자의 신체적 웰빙 또는 정신적 웰빙의 개선을 포함하는 손상, 질병, 병리 또는 질환의 치료 또는 경감에서의 임의의 유리한 효과를 지칭한다. 증상의 치료 또는 경감은 신체 검사 결과, 신경정신병학적 시험, 및/또는 정신의학적 평가를 포함하는 객관적인 매개변수 또는 주관적인 매개변수에 기초할 수 있다. 용어 "치료하는" 및 이의 활용은 손상, 병리, 질환 또는 질병의 예방을 포함한다.

[0115] "유효량"은 기술된 목적을 달성하기에(예를 들어, 투여 효과를 달성하거나, 질병을 치료하거나, 효소 활성을 감소시키거나, 효소 활성을 증가시키거나, 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상을 감소시키기에) 충분한 양이다. "유효량"의 예는 질병의 증상 또는 증상들의 치료, 예방 또는 감소에 기여하는 데 충분한 양이며, 이는 또한 "치료학적 유효량"이라 불린다. 증상 또는 증상들의 "감소"는 증상(들)의 중증도 또는 빈도의 감소, 또는 증상(들)의 제거를 의미한다. 약물의 "예방학적 유효량"은, 대상체에게 투여될 때, 목적으로 하는 예방학적 효과, 예를 들어 손상, 질병, 병리 또는 질환의 발생(또는 재발)의 예방 또는 지연, 또는 손상, 질병, 병리 또는 질환, 또는 이의 증상의 발병(또는 재발)의 가능성의 감소를 갖는 약물의 양이다. 완전한 예방학적 효과는 반드시 하나의 용량의 투여에 의해 발생하는 것은 아니며, 오직 일련의 용량의 투여 후에 발생할 수 있다. 따라서,

예방학적 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 정확한 양은 치료의 목적에 따라 달라질 것이고, 공지된 기법을 사용하여 당업자에 의해 확인 가능할 것이다(예를 들어, 문헌[Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); 및 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins] 참조).

[0116] 본 발명의 화합물의 치료학적 유효량은 초기에 세포 배양 검정으로부터 추정될 수 있다. 표적 농도는 본원에 기재되거나 당해 분야에 공지된 방법을 사용하여 측정된 바와 같이, 본원에 기재된 치료학적 효과를 달성할 수 있는 활성 화합물(들)의 농도일 것이다.

[0117] 인간에서 사용하기 위한 치료학적 유효량은 또한 공지된 방법을 사용하여 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간에 대한 용량은 동물에서 효과적인 것으로 밝혀진 농도를 달성하도록 제형화될 수 있다. 인간에서의 투약량은 하기 기재된 바와 같이, 화합물 유효성을 모니터링하고 투약량을 증가 또는 감소시켜 조정함으로써 조정될 수 있다. 상기 기재된 방법에 기초하여 인간에서 최대 효율을 달성하기 위해 용량을 조정하는 것 및 다른 방법은 보통의 숙련된 당업자의 능력으로 충분히 해낼 수 있는 것이다.

[0118] 투약량은 환자의 요건 및 사용된 화합물에 따라 달라질 수 있다. 본 발명의 맥락에서, 환자에게 투여되는 용량은 시간 경과에 따라 환자에서 유리한 치료학적 반응을 가져오기에 충분해야 한다. 용량의 크기는 또한 임의의 유해한 부작용의 존재, 성질 및 정도에 의해 결정될 것이다. 특정 상황에 적절한 투약량의 결정은 실행자의 기술 범위 내에 있다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 용량보다 낮은 더 적은 투약량으로 개시된다. 이후, 투약량은 상황 하에 최적 효과에 도달할 때까지 작은 증분으로 증가한다.

[0119] 투약량 및 투약 간격은 치료되는 특정한 임상 적응증에 효과적인 투여된 화합물의 수준을 제공하도록 개별적으로 조정될 수 있다. 이것은 개체의 질병 상태의 중증도에 상응하는 치료 요법을 제공할 것이다.

[0120] 예방학적 치료 요법 또는 치료학적 치료 요법은 적합하게는 실질적인 독성을 야기하지 않고, 그럼에도 불구하고 특정 환자에 의해 입증된 임상 증상을 치료하는 데 효과적인 것이다. 이러한 투약 요법의 결정은 일반적으로 화합물 효력, 상대 생체이용률, 환자 체중, 유해한 부작용의 존재 및 중증도, 선택된 작용제의 바람직한 투여 방식 및 독성 프로파일과 같은 인자를 고려함으로써 활성 화합물의 평가에 기초한다.

[0121] 본 명세서의 설명 및 청구항에 걸쳐, 단어 "포함한다" 및 "함유한다" 및 이들의 변형어는 "포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다"를 의미하고, 이들은 다른 모이어티, 첨가제, 성분, 정수 또는 단계를 배제하려는 것이 아니다(그리고 배제하지 않는다). 본 명세서의 설명 및 청구항에 걸쳐, 단수형은 문맥이 달리 요구하지 않는 한 복수형을 포괄한다. 특히, 부정관사가 사용되는 경우, 본 명세서는 문맥이 달리 요구하지 않는 한 복수형뿐만 아니라 단수형을 고려하는 것으로 이해되어야 한다.

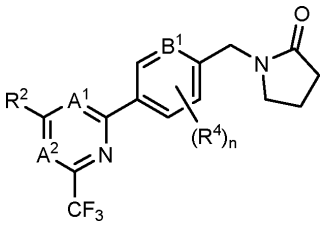
[0122] 본 발명의 특정 양태, 구현예 또는 예와 함께 기재된 특성, 정수, 특징, 화합물, 화학 모이어티 또는 기는, 본원에 기재된 임의의 다른 양태, 구현예 또는 예와 양립할 수 있다면 본원에 기재된 임의의 다른 양태, 구현예 또는 예에 적용 가능한 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에 개시된 모든 특징(임의의 첨부된 청구항, 요약서 및 도면을 포함), 및/또는 그와 같이 개시된 임의의 방법 또는 공정의 모든 단계는 이러한 특징 및/또는 단계의 적어도 일부가 상호 배타적인 조합을 제외하고는, 임의의 조합으로 조합될 수 있다. 본 발명은 임의의 상기 구현예의 상세내용으로 제한되지 않는다. 본 발명은 본 명세서에 개시된 특징(임의의 첨부된 청구항, 요약서 및 도면을 포함)의 임의의 신규한 것, 또는 임의의 신규한 조합, 또는 그와 같이 개시된 임의의 방법 또는 공정의 단계 중 임의의 신규한 것, 또는 임의의 신규한 조합으로 확장된다.

[0123] 본원과 연관되어 본 명세서와 동시에 제출되거나 그 이전에 제출되었고, 본 명세서와 함께 공개 열람에 대해 개방된 모든 서류 및 문헌에 대해 독자는 주의하여야 하며, 이러한 모든 서류 및 문헌의 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0124] **화합물**

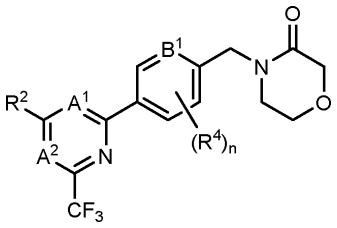
[0125] 소정의 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 II, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:

[0126] [화학식 II]

[0127] 

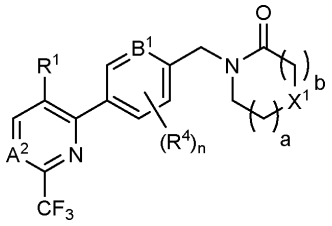
[0128] 소정의 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 III, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:

[0129] [화학식 III]

[0130] 

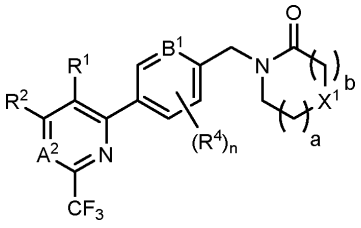
[0131] 소정의 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IV, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:

[0132] [화학식 IV]

[0133] 

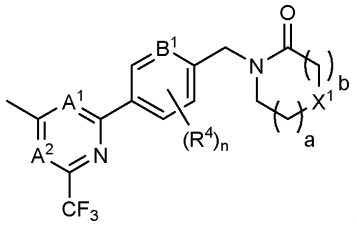
[0134] 소정의 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 V, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:

[0135] [화학식 V]

[0136] 

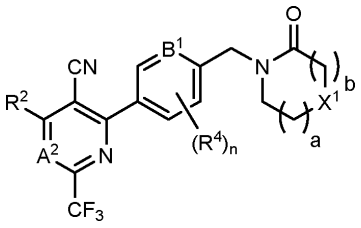
[0137] 소정의 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 VI, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:

[0138] [화학식 VI]

[0139] 

[0140] 소정의 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 VII, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:

[0141] [화학식 VII]

[0142] 

[0143] 본 발명의 특정 화합물은 예를 들어 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하고, 여기서 달리 기재되지 않는 한, R^1, R^2, R^3, R^4, A^1, A^2, B^1, B^2, X, X^1, a, b 및 n의 각각은 상기에 정의되거나 이하 단락 (1) 내지 (58) 중 어느 하나 이상에 정의된 임의의 의미를 갖는다:

[0144] (1) CX 기는 $-CHF_2$ 또는 $-CF_3$이다.

[0145] (2) CX 기는 $-CF_3$이다.

[0146] (3) A^1은 CR^1이다.

[0147] (4) A^1은 CR^1이고, R^1은 CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬-OR^{A1} 및 $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0148] (5) A^1은 CR^1이고, R^1은 H, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬-OH, $-C_{1-3}$ 알킬-OMe, $-C(O)NH_2$; -C(O)NHMe 및 $-C(O)N(Me)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0149] (6) A^1은 CR^1이고, R^1은 CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬-OH, $-C_{1-3}$ 알킬-OMe, $-C(O)NH_2$; -C(O)NHMe 및 $-C(O)N(Me)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0150] (7) A^1은 CR^1이고, R^1은 H, CN, 메틸, 에틸, $-CH_2F$, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, $-C(O)NH_2$; -C(O)NHMe 및 $-C(O)N(Me)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0151] (8) A^1은 CR^1이고, R^1은 H, CN, 메틸, $-CH_2F$ 및 $-CH_2OH$로 이루어진 군으로부터 선택된다(예를 들어, R^1은 H, CN, 메틸 및 $-CH_2F$로 이루어진 군으로부터 선택된다).

[0152] (9) A^1은 CR^1이고, R^1은 -CN이다.

[0153] (10) A^1은 CR^1이고, R^1은 메틸 또는 에틸, 바람직하게는 메틸이다.

[0154] (11) A^1은 CR^1이고, R^1은 $-CH_2F$이다.

[0155] (12) A^1은 CR^1이고, R^1은 $-CH_2OH$이다.

[0156] (13) A^1은 CR^1이고, R^1은 H이다.

[0157] (14) A^1은 N이다.

[0158] (15) A^1은 N이고, A^2는 CR^3이다.

[0159] (16) A^1은 N이고, R^2는 메틸 또는 에틸이고, A^2는 CH이다.

[0160] (17) R^2는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬-OR^{A2} 및 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0161] (18) R^2는 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 및 $-C_{1-4}$ 알킬-OR^{A2}로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0162] (19) R^2는 H, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬-OH 및 $-C_{1-3}$ 알킬-OMe로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0163] (20) R^2는 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬-OH 및 $-C_{1-3}$ 알킬-OMe로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0164] (21) R^2는 H, C_{1-3} 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬-OH 및 $-C_{1-3}$ 알킬-OMe로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0165] (22) R^2는 H, 메틸, 에틸, $-CH_2OH$ 및 $-CH_2OMe$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0166] (23) R^2는 H, 메틸 및 $-CH_2OH$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0167] (24) R^2는 메틸 및 $-CH_2OH$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0168] (25) R^2는 H이다.

[0169] (26) A^2는 N이다.

[0170] (27) A^2는 N이고, A^1은 CR^1이다.

[0171] (28) A^2는 N이고, A^1은 CR^1이고, R^1은 상기 (3) 내지 (13) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0172] (29) A^2는 N이고, A^1은 CR^1이고, R^1은 메틸 또는 $-CH_2F$이다.

[0173] (30) A^2는 CR^3이고, R^3은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬-OR^{A3} 및 $-C(O)NR^{A3}R^{B3}$으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0174] (31) A^2는 CR^3이고, R^3은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬-OH 및 $-C(O)NR^{A3}R^{B3}$으로 이루어진 군으로부터 선택된다

[0175] (32) A^2는 CR^3이고, R^3은 H, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬-OR^{A3} 및 $-C(O)NR^{A3}R^{B3}$으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0176] (33) A^2는 CR^3이고, R^3은 H, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬-OH 및 $-C(O)NR^{A3}R^{B3}$으로 이루어진 군으로부터 선택된다

[0177] (34) A^2는 CR^3이고, R^3은 H, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 및 $-C_{1-3}$ 알킬-OR^{A3}으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0178] (35) A^2는 CR^3이고, R^3은 H, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 및 $-C_{1-3}$ 알킬-OH로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0179] (36) A^2는 CR^3이고, R^3은 H, C_{1-3} 플루오로알킬 및 $-C_{1-3}$ 알킬-OH로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0180] (37) A^2는 CR^3이고, R^3은 H, $-CH_2F$ 및 $-CH_2OH$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0181] (38) A^2는 CR^3이고, R^3은 H이다.

[0182] (39) B^2는 CH이다.

[0183] (40) B^1 및 B^2는 둘 모두 N이다.

[0184] (41) B^1은 N이고, B^2는 CH이다.

[0185] (42) B^1 및 B^2는 둘 모두 CH이다.

[0186] (43) R^4는 F이다.

[0187] (44) n은 0 또는 1이다.

[0188] (45) n은 0 또는 1이고, R^4는 F이다.

[0189] (46) n은 0이다.

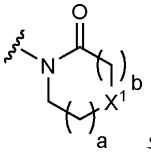
[0190] (47) n은 1이고, R^4는 F이다.

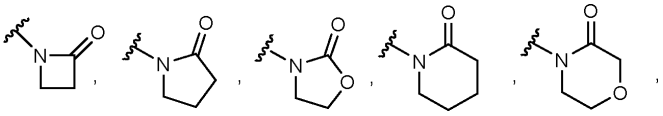
[0191] (48) X^1은 CH_2이다.

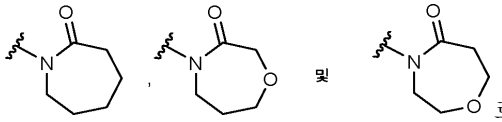
[0192] (49) X^1은 O이다.

[0193] (50) a + b는 1, 2 또는 3이다.

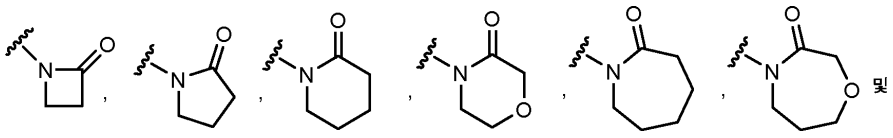
[0194] (51) a + b는 1 또는 2이다.

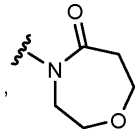
[0195] (52) 화학식  의 기는

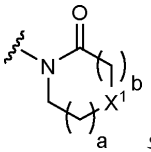
[0196] 

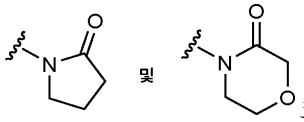
[0197]  로 이루어진 군,

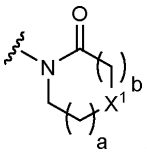
[0198] 예를 들어

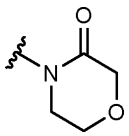
[0199] 

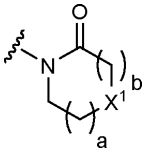
[0200]  로부터 선택된 군으로부터 선택된다.

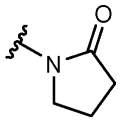
[0201] (53) 화학식  의 기는

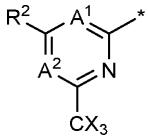
[0202]  로부터 선택된다.

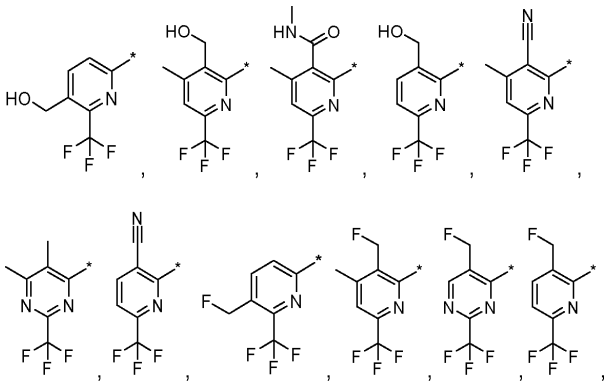
[0203] (54) 화학식  의 기는

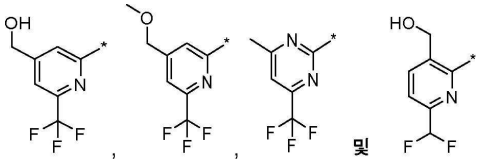
[0204] 이다.

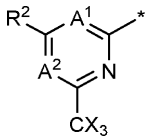
[0205] (55) 화학식  의 기는

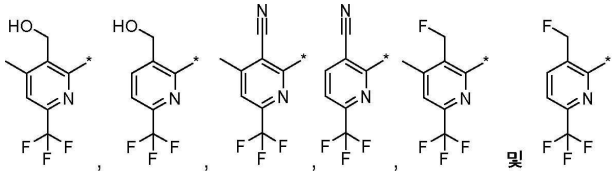
[0206] 이다.

[0207] (56) 화학식  의 기는

[0208] 

[0209] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0210] (57) 화학식  의 기는

[0211] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0212] (58) A^1이 N일 때, R^2는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다(예를 들어, R^2는 메틸 또는 에틸이다).

[0213] 소정의 구현예에서, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서

[0214] A^1은 N 또는 CR^1이고;

[0215] A^2는 N 또는 CR^3이고;

[0216] A^1 및 A^2 중 오직 하나만이 N일 수 있고;

[0217] R^1은 H, CN, 메틸, 플루오로메틸 및 하이드록시메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0218] R^2는 H, 메틸 및 하이드록시메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0219] R^3은 H, 플루오로메틸 및 하이드록시메틸로부터 선택되고;

[0220] 각각의 X는 F이고;

[0221] B^1은 CH 또는 N이고;

[0222] B^2는 CH이고;

[0223] X^1은 O 또는 CH_2이고;

[0224] a는 0, 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;

[0225] b는 0, 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;

[0226] a + b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0227] n은 0이며;

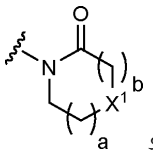
[0228] 하기 단서를 갖는다:

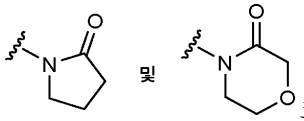
[0229] (i) R^1, R^2 및 R^3은 모두 H가 아니고;

[0230] (ii) A^1이 N일 때, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 메틸이고;

[0231] (iii) A^2가 N일 때, R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 메틸이고;

[0232] (iv) A^1이 CR^1이고, R^1이 하이드록시메틸이고, B^1이 N일 때, R^2는 H가 아니다.

[0233] 바람직하게는, 이 구현예에서 화학식  의 기는

[0234]  로부터 선택된다.

[0235] 소정의 구현예에서, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서 B^1은 N이고; B^2는 CH이고; R^1은 H가 아니다.

[0236] 소정의 구현예에서, 화학식 I의 화합물이 제공되며, B^1은 N이고; B^2는 CH이고;

[0237] R^1은 CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, -C_{1-3} 알킬-OH, -C_{1-3} 알킬-OMe, $-C(O)NH_2$; -C(O)NHMe 및 $-C(O)N(Me)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0238] R^2는 상기 (17) 내지 (25) 중 어느 하나로부터 선택된다. 바람직하게는, 이 구현예에서 n은 0이다.

[0239] 소정의 구현예에서, 화학식 I의 화합물이 제공되며, B^1은 N이고; B^2는 CH이고;

[0240] R^1은 CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬-OH, 및 $-C_{1-3}$ 알킬-OMe로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0241] R^2는 H, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬-OH 및 $-C_{1-3}$ 알킬-OMe로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 이 구현예에서 n은 0이다.

[0242] 소정의 구현예에서, 화학식 I의 화합물이 제공되며, B^1은 N이고; B^2는 CH이고;

[0243] R^1은 CN, 메틸 및 $-CH_2F$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

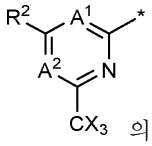
[0244] R^2는 H 및 메틸로부터 선택된다.

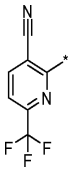
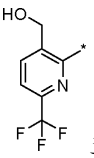
[0245] 바람직하게는, 이 구현예에서 n은 0이거나, n은 1이고, R^4는 F이고, 보다 바람직하게는 n은 0이다.

[0246] 소정의 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII의 화합물에서 n은 0이다.

[0247] 소정의 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서 B^1 및 B^2는 둘 모두 CH이고, n은 0이다.

[0248] 소정의 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII의 화합물에서 n은 0이고, B^1은 CH이다.

[0249] 소정의 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물에서 n은 0이고, 화학식  의 기는

[0250]  및  로부터 선택된다. 바람직하게는 이들 구현예에서, B^1 및 B^2는 CH이다.

[0251] 소정의 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서 R^1은 H가 아니다.

[0252] 소정의 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서 R^1은 H가 아니고(예를 들어, R^1은 상기 (4) 내지 (12) 중 어느 하나에 정의된 바와 같음);

[0253] A^2는 CH 또는 N이다(바람직하게는 A^2는 CH임).

[0254] 소정의 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서 R^1은 CN, C_{1-2} 플루오로알킬, $-C_{1-2}$ 알킬-OR^{A1} 및 $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0255] R^{A1} 및 R^{B1}은 각각 독립적으로 H, 메틸 및 에틸, 바람직하게는 H 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0256] A^2는 CH 또는 N, 바람직하게는 CH이다.

[0257] 소정의 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서 R^1은 CN, C_{1-2} 플루오로알킬, $-C_{1-2}$ 알킬-OH 및 -C(O)NH(Me)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0258] A^2는 CH 또는 N, 바람직하게는 CH이다.

[0259] 소정의 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서 R^1은 CN, 플루오로메틸 및 하이드록시메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0260] A^2는 CH 또는 N, 바람직하게는 CH이다.

[0261] 화학식 IV의 화합물의 상기 5개의 구현예에서, n은 바람직하게는 0이다. 보다 바람직하게는, n은 0이고, B^1은 CH이다.

[0262] 소정의 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서 R^1 및 R^2는 H가 아니다.

[0263] 소정의 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서 R^1은 CN, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, $-C_{1-2}$ 알킬-OR^{A1} 및 $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0264] R^2는 C_{1-2} 알킬이고;

[0265] R^{A1} 및 R^{B1}은 각각 독립적으로 H, 메틸 및 에틸, 바람직하게는 H 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0266] A^2는 CH 또는 N, 바람직하게는 CH이다.

[0267] 소정의 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서 R^1은 CN, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, $-C_{1-2}$ 알킬-OH 및 -C(O)NH(Me)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0268] R^2는 C_{1-2} 알킬이고;

[0269] A^2는 CH 또는 N, 바람직하게는 CH이다.

[0270] 소정의 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서 R^1은 CN, 메틸, 플루오로메틸 및 하이드록시메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0271] R^2는 C_{1-2} 알킬이고;

[0272] A^2는 CH 또는 N, 바람직하게는 CH이다.

[0273] 화학식 V의 화합물의 상기 4개의 구현예에서, n은 바람직하게는 0이다. 보다 바람직하게는, n은 0이고, B^1은 CH이다.

[0274] 소정의 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서 A^1은 N 및 CR^1로부터 선택되고(바람직하게는 CR^1);

[0275] R^1은 CN, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, $-C_{1-2}$ 알킬-OH 및 -C(O)NH(Me)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0276] A^2는 CH이다.

[0277] 바람직하게는, 화학식 VI의 화합물의 이 구현예에서 n은 0이다. 보다 바람직하게는, n은 0이고, B^1은 CH이다.

[0278] 소정의 구현예에서, 화학식 VII의 화합물에서 R^2는 H 및 C_{1-2} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

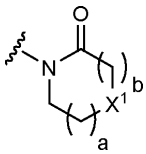
[0279] A^2는 CH 또는 N, 바람직하게는 CH이다.

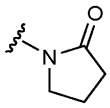
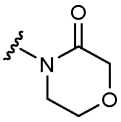
[0280] 바람직하게는, 화학식 VII의 화합물의 이 구현예에서, n은 0이다. 보다 바람직하게는, A^2는 CH이고, n은 0이고, B^1은 CH이다.

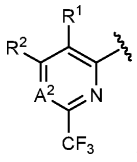
[0281] 소정의 구현예에서, 화학식 VII의 화합물에서 R^2는 H이고, A^2는 CH이고, n은 0이고, B^1은 CH이다.

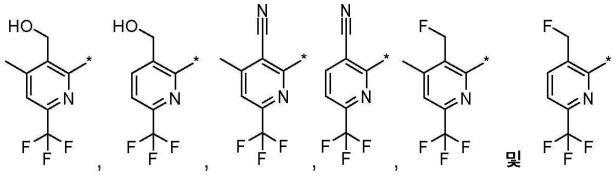
[0282] 본원의 화학식 I, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII의 화합물의 임의의 구현예에서 a + b는 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 a + b는 1 또는 2이다.

[0283] 바람직하게는, 본원의 화학식 I, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII의 화합물의 임의의 구현예에서

화학식  의 기는

[0284]  및  로부터 선택된다.

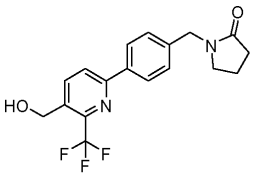
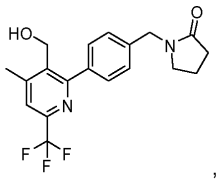
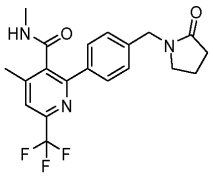
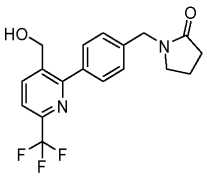
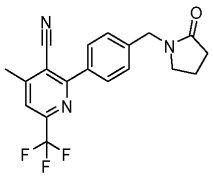
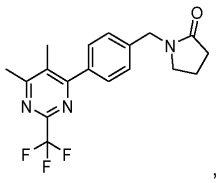
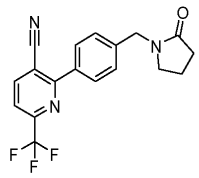
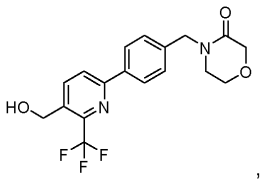
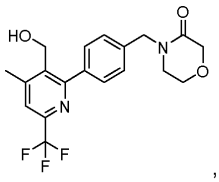
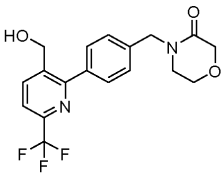
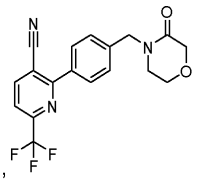
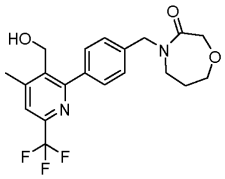
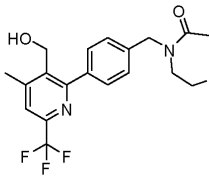
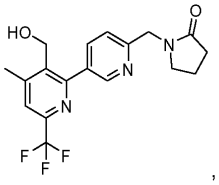
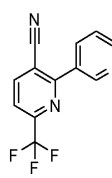
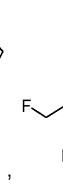
[0285] 소정의 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서 화학식  의 기는

[0286]  로 이루어진 군으로부터 선택된다:

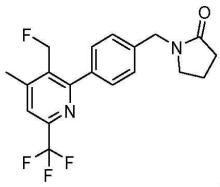
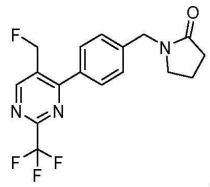
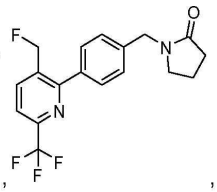
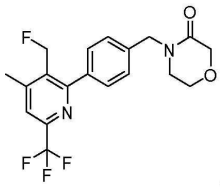
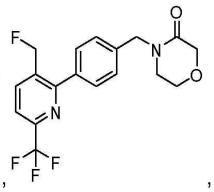
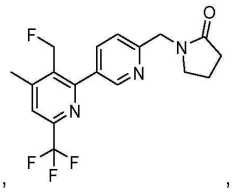
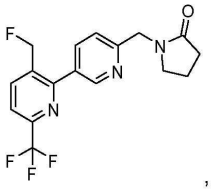
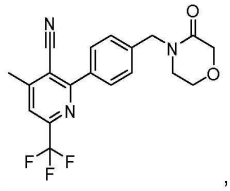
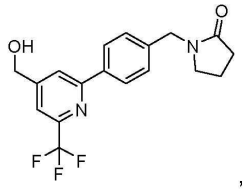
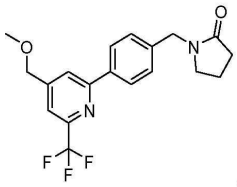
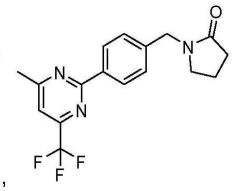
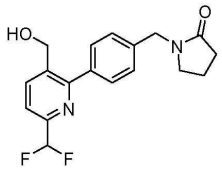
[0287] 적합하게는 이 구현예에서, A^2는 CH이고; n은 0이다.

[0288] 적합하게는 이 구현예에서, A^2는 CH이고; n은 0이고, B^1은 CH이다.

[0289] 다른 구현예에서,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


[0290]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

및


[0291]

[0292] 로부터 선택된 화학식 I의 화합물이 제공된다.

[0293] 이론에 구속되기를 바라지 않으면서, 본 발명의 화합물은 AMPA 수용체의 양성 알로스테릭 조절제(PAM)로 작용함으로써 AMPA 수용체를 강화시키는 것으로 여겨진다. "알로스테릭 조절제"는 수용체에서 효능제 또는 역효능제의 효과를 간접적으로 조절하는 작용제이다. 알로스테릭 조절제는 오르토스테릭 효능제 결합 부위와는 다른 부위에 결합한다. 일반적으로 알로스테릭 조절제는 수용체의 단백질 구조 내에 입체구조적 변화를 유도한다. "양성 알로스테릭 조절제"(PAM)는 표적 수용체에 대한 오르토스테릭 효능제의 결합 친화도 또는 기능적 효능을 향상시킴으로써 오르토스테릭 효능제의 효과의 증폭을 유도한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 내인성 글루타메이트가 방출될 때 AMPA 수용체의 효과를 강화시킬 것으로 예상된다. 본 발명의 화합물은 그 자체로는 채널 전류에 대해 효과를 갖지 않거나 적게 가지고, 단지 내인성 글루타메이트 리간드의 존재 하에 수용체를 통한 이온 흐름을 향상시킬 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 예를 들어 (i) 글루타메이트의 지속적인 존재 하에 수용체가 탈감작하는 속도의 둔화; 및/또는 (ii) 글루타메이트의 제거 후 수용체가 탈활성화하는 속도의 둔화; 및/또는 (iii) 글루타메이트성 시냅스 전류의 향상 또는 연장에 의한 시냅스 전달 및 가소성(예를 들어, 시냅스의 장기간 강화(LTP))의 촉진에 의해 AMPA 수용체를 강화시킬 수 있다. 바람직한 화합물은 공간적 정보 및 시간적 정보에 오류를 유의미하게 일으키지 않으면서 AMPA 수용체 효과를 강화시킨다(예를 들어, 인지 향상).

[0294] 본 발명의 화합물은 각각의 GluA2 리간드 결합 도메인(LBD)의 2개의 구조 도메인 사이의 '힌지(hinge)'로서 작용하는 잔기에 의해 형성된 LBD 이합체의 2배 축에 결합하는 것으로 여겨진다. 이 부위에서 결합하는 조절제는 이의 밀폐된 클레프트 글루타메이트 결합된 입체구조에서 클램셸 이합체를 안정화시킴으로써 수용체 탈활성화를 느려지게 하고/하거나 이합체 접점을 안정화시킴으로써 탈감작화를 느려지게 하도록 작용할 수 있다(Ward et al., British Journal of Pharmacology, 2010, 160 181-190).

[0295] 글루타메이트에 의한 AMPA 수용체의 활성화는 나트륨의 내부 흐름을 허용하는 이온 채널의 기공을 열어, 뉴런막을 탈분극시킨다. 세포내 전하의 이러한 변화는 N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체 채널로부터 Mg^{2+} 양이온을 방출시켜, Ca^{2+}가 NMDA 수용체 기공을 통해 시냅스후 뉴런으로 통과하는 것을 허용하고, 시냅스외 AMPA 수용체 및 고전도도 GluA1 호모머의 시냅스후 밀도로의 이동인 Ca^{2+}-의존적 신호 전달 캐스케이드를 촉발하여, 시냅스 가소성의 형태를 유도한다(Passafaro et al.; Subunit-specific temporal and spatial patterns of AMPA

receptor exocytosis in hippocampal neurons. Nat Neurosci 2001, 4, 917-926).

[0296] 본 발명의 화합물에 의한 AMPA 수용체의 강화는 시험 화합물의 존재 하에 글루타메이트에 대한 수용체의 노출 시 AMPA 수용체를 통한 칼슘 이온 유입을 측정함으로써 평가될 수 있다. 이러한 하나의 검정은 기능적 동종사합체 AMPA 수용체를 형성하는 인간 GluR2 플립(GluA2 플립) AMPA 수용체 아단위를 발현하는 세포를 사용하는 실시예에 기재된 칼슘 이온 유입 검정이다. GluA2 플립 아단위는 피질 및 피질하 뇌 조직에서 고도로 발현된다(상기 Ward 등의 2010년 문헌). 실시예는 본 발명의 화합물이 글루타메이트 리간드의 존재 하에 AMPA 수용체의 강력한 강화제라는 것을 보여준다.

[0297] 시험관내 본 발명의 화합물의 효과는 멀티전극 어레이 전기생리학을 사용하여 인간 유도성 다능성 줄기 세포(iPSC: inducible pluripotent stem cell) 유래 글루타메이트 뉴런(예를 들어, iCell® GlutaNeurons ex. Cellular Dynamics International)을 사용하여 또한 결정될 수 있다. 유사한 방법은 Dage 등의 문헌(pharmacological characterisation of ligand- and voltage-gated ion channels expressed in human iPSC-derived forebrain neurons, Psychopharmacology. 2014, 231(6):1105-1124)에 기재되어 있다.

[0298] 본 발명의 화합물은 인지를 향상시킬 것으로 예상된다. 인지에 대한 효과는 행동 인지의 공지된 모델을 사용하여 생체내 평가될 수 있다. 예를 들어, Ennaceur 등의 문헌(Behav. Brain Res.1988, 31, 47-59)에 기재된 바와 같은 신규 물체 인지(NOR: Novel Object Recognition) 모델. 시험은 신규성을 탐구하고자 하는 래트의 자연 경향에 의존하고, 2개의 실험을 수반한다. 처음(T1)에 래트는 짧은 기간(3분) 동안 2개의 동일한 물체에 노출된다. 지연(실험간 간격: ITI) 후, 래트는 제1 단계에 래트가 마주치는 친숙한 물체와 추가의 신규한 물체(T2) 중 하나를 갖는 챔버에 다시 위치한다. 설치류는 통상적으로 친숙한 물체에 비해 신규한 물체를 탐구하는 데 더 많은 시간을 소비하는데, 이는 친숙한 물체에 대한 설치류의 기억 및 신규한 물체를 탐구하려는 이의 욕구를 반영하는 것으로 해석된다. 그 과제는 신규함에 대한 설치류의 선호에 의존하므로, 이는 어떠한 규칙 학습을 요하지 않으며, 따라서 사전학습을 요하지 않는다. 과제 난이도는 T1과 T2 사이의 지연을 증가시킴으로써 증가할 수 있다. 이 방법의 변형에서 래트에서의 기억 상실은 실험간 간격(ITI) 시간 지연 대신에 약물학적 작용제, 예를 들어 아만성 펜사이클리딘을 사용하여 유도될 수 있다. 본원에 예시된 소정의 화합물은 NOR 모델에서 시험되었고, 경구로 투여될 때 NOR 시험에서 10 mg/kg 미만의 최소 유효 용량을 나타냈다.

[0299] 적합하게는, 본 발명의 화합물은 바람직한 전인지 효과와 원하지 않는 부작용들, 특히 AMPA 수용체의 과활성화로부터 생길 수 있는 전경련 효과들 사이의 넓은 치료 범위를 제공한다.

[0300] 화합물이 경련 효과를 유발할 가능성은 다양한 모델을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 시험관내 전경련유발 경향성(liability)은 상이한 농도의 화합물의 잠재적인 경련 효과를 평가하기 위해 설치류 뉴런 전기생리학 해마 슬라이스를 사용하여 평가될 수 있다. 경련유발 활성의 시험관내 대용물인 반복 점화를 유도하는 화합물의 경향성.

[0301] 생체내 잠재적인 전경련유발 효과는 예를 들어 최대 전기쇼크 역치(MEST: maximum electroshock threshold) 시험을 사용하여 평가될 수 있다. MEST 시험에서, 래트에서의 전기 전류의 각막 인가(대략 60 내지 70 mA의 CC, 0.1 ms 기간)는 긴장성 및 완전 긴장성-간대성 발작을 유도한다. 발작 역치 활성을 감소시키는 화합물의 가능성을 평가하기 위해, 래트를 시험 전 30분에 양성 대조군으로서 화합물, 식염수 비히클 또는 피크로톡신으로 전치료한다. 화합물의 경련유발 효과를 평가하기 위한 모델은 공지되어 있고, 예를 들어 Ward 등의 문헌(J. Med. Chem. 2011, 54, 78-94) 및 Loscher 등의 문헌(Epilepsy Res. 1991, 8: 79-84)에 기재되어 있다.

[0302] 적합하게는, 본 발명의 화합물은 NOR 시험에서 최소 유효 용량에 비해 적어도 50배 초과인 용량에서 MEST 시험에서 어떠한 전경련유발 활성도 나타내지 않는다. 예를 들어, NOR 시험에서 최소 유효 용량에 비해 75배 초과 또는 바람직하게는 100배 초과인 용량에서 MEST 시험에서 전경련 효과가 관찰되지 않는다.

[0303] 본 발명의 화합물은 적합하게는 양호한 약물 대사 및 약동학적(DMPK) 프로파일, 예를 들어 낮은 청소율, 높은 경구 생체이용률, 높은 뇌 투과, 및 화합물의 투약 이후에 합당한 작용 기간을 제공하는 반감기를 갖는다.

[0304] 적합하게는, 본 발명의 화합물은 래트, 개 및/또는 인간 간 마이크로솜의 존재 하에 낮은 시험관내 고유 청소율(CLi)을 나타낸다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 바람직하게는 래트 및 인간 마이크로솜에서 100 ㎕/분/kg 미만의 CLi를 갖는다. CLi는 공지된 방법, 예컨대 실시예에 예시된 것을 사용하여 측정될 수 있다.

[0305] 인간 P-당단백질(P-gp, MDR1)은 혈액 뇌 장벽에서 고도로 발현되고, P-gp 기질에 대해 뇌 투과에 대한 장벽을 부여한다. 높은 P-gp 유출 경향성을 갖는 화합물은 낮은 혈액-뇌 장벽 투과를 나타냄으로써, 본 화합물의 낮은,

가능하게는 치료량 이하의 뇌 농도를 생성시킬 수 있다.

[0306] 적합하게는, 본 발명의 화합물은 Feng 등의 문헌(Drug Metabolism and Disposition, The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol 36 (2), 2008, 268-275)에 기재된 바와 같이 인간 MDR1로 형질주입된 Madin-Darby 개과 신장(MDCK) 세포주를 사용하여 유출 검정에서 측정될 때 5 미만, 바람직하게는 2 미만의 유출 비율을 나타낸다. 본 발명의 화합물은 적합하게는 예를 들어 Feng 등에서 기재된 검정인 PAMPA에서 높은 막 투과도를 나타낸다.

[0307] 본 화합물의 생물학적 특성은 실시예를 포함하는 본원에 기재된 방법을 사용하여 평가될 수 있다. 본 화합물의 특성은 또한 상기 Ward 등의 2010년 문헌, 예를 들어 이 문헌 내의 도 6에 기재된 방법론 및 스크리닝 캐스케이드를 사용하여 평가될 수 있다.

[0308] ***약학적 조성물***

[0309] 다른 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0310] 적합한 약학적 조성물의 선택 및 제조를 위한 종래의 절차는 예를 들어 문헌["Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designes", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988; 및 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott, Williams and Wilkins, 2000]에 기재되어 있다.

[0311] 본 발명의 조성물은 경구 사용을 위해(예를 들어, 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀션, 분산성 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭시르로서), 국소 사용을 위해(예를 들어, 크림, 연고, 겔, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액으로서), 흡입에 의한 투여를 위해(예를 들어, 미분된 분말 또는 액체 에어로졸로서), 통기에 의한 투여를 위해(예를 들어, 미분된 분말로서) 또는 비경구 투여를 위해(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 복강내 또는 근육내 투약을 위한 멸균 수성 또는 유성 용액으로서 또는 직장 투약을 위한 좌제로서) 적합한 형태일 수 있다. 적합하게는, 본 발명의 화합물은 경구로, 예를 들어 정제, 캡슐, 과립 또는 분말 투여형의 형태로 투여된다.

[0312] 본 발명의 조성물은 당해 분야에 널리 공지된 종래의 약학적 부형제를 사용하여 종래의 절차에 의해 수득될 수 있다. 따라서, 경구 사용을 목적으로 하는 조성물은 예를 들어 하나 이상의 충전제, 결합제, 착색제, 감미료, 향료 및/또는 보존제를 함유할 수 있다. 투여형의 제조에 적합한 약학적 부형제는 예를 들어 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seventh Edition, Rowe et al]에 기재된 바와 같이 널리 공지되어 있다.

[0313] 단일 투여형을 제조하기 위해 하나 이상의 부형제와 조합되는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 경로에 따라 필연적으로 달라질 것이다. 예를 들어, 인간에 대한 경구 투여를 목적으로 하는 제형은 일반적으로 전체 조성물의 중량을 기준으로 약 5% 내지 약 98%에서 변할 수 있는 적절하고 편리한 양의 부형제와 배합되어 예를 들어 0.5 mg 내지 0.5 g의 활성제(보다 적합하게는 0.5 내지 100 mg, 예를 들어 1 내지 30 mg)를 함유할 것이다.

[0314] ***치료학적 용도 및 적용***

[0315] 본원에서 배경 부문은 AMPA 수용체의 강화 및 그로 인해 생겨날 것으로 예상되는 잠재적인 치료학적 이익에 관한 정보를 제공한다. 본 개시내용은 또한 본 발명의 상세한 설명의 일부로 고려되는 것으로 이해되어야 한다.

[0316] 본 발명의 화합물은 AMPA 수용체를 강화한다. 따라서, AMPA 수용체에 의해 조절되는 질환의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물.

[0317] 적합하게는, 본 발명의 화합물은 AMPA 수용체 기능이 손상된 질환의 치료에 사용된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 AMPA 수용체의 강화가 유리한 질환의 치료에 사용될 수 있다.

[0318] 적합하게는, 본 발명의 화합물은 글루타메이트성 신경전달의 기능에 장애가 있는 질환의 치료에 사용된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 글루타메이트 기능장애와 연관된 신경학적 질환 또는 정신의학적 질환의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 글루타메이트성 장애는 공지되어 있으며, 본원에 기재된 하나 이상의 질환을 포함한다.

[0319] 본 발명의 화합물은 인지 기능장애의 치료에 사용될 수 있다. 인지 기능장애는 예를 들어 노화의 결과로서, 또는 질병 또는 질환의 효과로 인해 생겨날 수 있다. 특히 본 발명의 화합물은 신경정신병학적 질병과 연관된 인지 기능장애의 치료에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 예를 들어 헌팅턴병이 있는 대상체에서 시냅스 가소성 및/또는 기억을 개선하기 위해 장기간 강화(LTP 또는 시냅스 가소성)가 손상된 질환의 치료, 예를 들어 헌팅

턴병의 치료에 사용될 수 있다.

[0320] 본 발명의 화합물은 인지 기능, 시냅스 가소성 또는 흥분성/저해성 신경전달의 불균형 중 하나 이상의 변경과 연관된 치료 또는 예방 중추 신경계(CNS) 장애에 사용될 수 있다.

[0321] 본 발명의 화합물은 신경학적 장애 또는 신경정신병학적 질환과 연관된 인지 기능장애, 예를 들어 글루타메이트성 장애와 연관된 인지 기능장애의 치료에 사용될 수 있다.

[0322] "인지 기능장애" 또는 "인지 손상"에 대한 언급은 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 비제한적으로 기억, 추론, 문제 해결, 언어 회상(verbal recall), 집중력, 주의력, 처리 속도, 실행 기능, 사회 인지, 언어 학습, 시각적 학습 및 지각 중 하나 이상을 포함하는 지적 기능의 상실 또는 손상을 지칭한다.

[0323] 본 발명의 화합물은 인지 손상, 예를 들어 주의력, 성향, 기억의 손상, 기억 장애, 기억상실, 건망증 장애, 노화 관련된 인지 손상, 노화 관련된 기억 손상, 언어 기능 학습 장애 및 주의력 장애의 치료에 사용될 수 있다.

[0324] AMPA 수용체 조절제는 다른 질병, 예를 들어 우울 장애(Quirk et al.: a novel positive allosteric modulator of AMPA receptors; CNS Drug Rev., 2002, 8, 255-282,; 및 O'Neill et al., AMPA receptor potentiators: application for depression and Parkinson's disease; Curr. Drug Targets, 2007, 8, 603-620); 헌팅턴병(Simmons et al., Up-regulating BDNF with an ampakine rescues synaptic plasticity and memory in Huntington's disease knockin mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2009, 106, 4906-4911); 뇌졸중(Dicou et al., Positive allosteric modulators of AMPA receptors are neuroprotective against lesions induced by an NMDA agonist in neonatal mouse brain. Br. Res, 2003, 970, 221-225) 및 파킨슨병(Bloss et al., Behavioural and biological effects of chronic S18986, a positive AMPA receptor modulator, during aging. Exp Neurol., 2008, 210: 109-117)의 전임상 모델에 유리한 것으로 나타났다.

[0325] 본 발명의 화합물은 하기 기재된 질환, 예를 들어 하기 5개의 불릿 점에 기재된 것 중 하나 이상의 치료에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 질환 중 하나 이상과 연관된 인지 기능 및/또는 시냅스 가소성 및/또는 흥분성/저해성 신경전달 인지 손상의 불균형의 개선 중 하나 이상의 치료에 사용될 수 있다:

[0326] ● 정신증 장애 및 정신병적 장애, 예를 들어 조현병, 분열-정동 장애, 조현양상 질병, 단기 반응성 정신증, 소아 발병 조현병, "조현병-스펙트럼" 장애, 예컨대 분열성 또는 분열형 성격 장애, 급성 정신증, 알코올 정신증, 약물 유발된 정신증, 자폐증(아스퍼거 장애 및 레트 장애를 포함), 섬망, 조광증(급성 조광증을 포함), 조울성 정신증, 환각, 내인성 정신증, 기질성 정신증후군, 피해망상적 및 망상 장애, 산욕 정신증 및 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 질병과 연관된 정신증;

[0327] ● 약물 관련 장애; 예를 들어 약물 남용 약물 의존성, 약물 중독, 약물 금단, 알코올 관련된 장애, 암페타민 관련된 장애, 카나비스 관련된 장애, 코카인 관련된 장애 및 니코틴 관련된 장애, 오피오이드 관련된 장애(예를 들어, 오피오이드 의존성, 오피오이드 남용, 오피오이드 중독, 오피오이드 금단 또는 오피오이드 유발된 정신병적 장애)로부터 선택된 것;

[0328] ● 신경퇴행성 질병, 예를 들어 알츠하이머병; 근위축성 측색 경화증; 운동 뉴런 질병; 운동 장애; 파킨슨병; 파킨슨병에서의 치매; 헌팅턴병에서의 치매; 신경이완 유발된 파킨슨증 및 지연성 운동장애; 뇌졸중 후 신경퇴행, 심정지, 폐 바이패스, 외상성 뇌 손상, 척수 손상 또는 분만기 저산소증; 및 탈수초성 질병, 예컨대 다발성 경화증 및 근위축성 측색 경화증으로부터 선택된 것;

[0329] ● 우울증, 예를 들어 양극성 우울증(I형 및 II형을 포함), 단극성 우울증, 정신병적 특징, 긴장형 특징, 멜랑콜리아형 특징, 비정형 특징을 동반하거나 동반하지 않는 단일 또는 재발성 주요 우울 삽화(예를 들어, 졸음증, 과식/비만, 과다수면) 또는 산후 발병, 계절성 정동 장애 및 기분부전장애, 우울증 관련된 불안, 정신병적 우울증; 및

[0330] ● 외상후 스트레스 증후군, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 약물 유발된 장애(예를 들어, 펜사이클리딘, 케타민, 아편류, 카나비스, 암페타민, 해리성 마취제, 암페타민, 코카인 및 다른 정신자극제에 유발된 장애)로부터 선택된 장애; 헌팅턴 무도병; 지연성 운동장애; 근육긴장이상; 근육간대경련; 경직; 비만; 뇌졸중; 성 기능장애; 기면증을 포함하는 수면 장애 및 수면 장애로부터 생긴 다른 질환; 편두통; 3차 신경통, 청력 손실; 이명, 눈 손상, 망막병증, 황반 변성; 및 통증(급성 통증 및 만성 통증, 중증 통증, 난치성 통증, 신경병증성 통증 및 외상후 통증을 포함).

[0331] 구현예에서 본 발명의 화합물은 상기 기재된 임의의 질환과 연관된 인지 손상의 치료에 사용된다. 예를 들어,

본 발명의 화합물은 뇌졸중, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 픽병, 에이즈 관련된 치매, 다경색 치매, 알코올성 치매, 갑상샘 기능저하증 관련된 치매, 및 소뇌 위축증 및 근위축성 측색 경화증과 같은 다른 퇴행성 장애와 연관된 치매, 섬망, 우울증 외상, 두부 외상, 노화, 신경퇴행, 약물 유발된 상태, 신경독성제, 자폐증, 다운 증후군, 정신증, 전기경련후 치료; 불안 장애(범불안 장애, 사회 불안 장애, 동요, 긴장, 정신병적 환자에서 사회적 위축 또는 정서적 위축, 공황 장애 및 강박 장애를 포함), 약물 유발된 지속적 치매, 약물 유발된 지속적 건망증 장애 또는 약물 유발된 정신병적 장애와 연관되거나 이로부터 생긴 인지 손상의 치료에 사용될 수 있다.

[0332] 따라서, 일 구현예는 신경학적 또는 신경정신병학적 질병 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측색 경화증, 조현병, 강박 장애, 중독 및 기분 장애(주요 우울 장애 및 양극성 장애를 포함)의 치료에 사용될 수 있다. 특히 본 발명의 화합물은 임의의 이러한 질환과 연관된 인지 기능장애의 치료에 사용될 수 있다.

[0333] 특정 구현예에서, 조현병의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 제공된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 피해망상적 유형, 비체계적 유형, 긴장형 유형, 미분화 유형 및 잔류형 유형 조현병으로부터 선택된 조현병의 아형의 치료에 사용될 수 있다.

[0334] 조현병을 앓는 인간에서의 화합물의 인지 효과의 평가는 공지된 방법, 예를 들어 MATRICS Consensus Cognitive Battery(MCCB)를 사용하여 평가될 수 있고, 조현병이 있는 성인에서 사용하기 위한 표준화된 배터리이다(Buchanan et al., A summary of the FDA-NIMH-MATRICS workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. Schizophr. Bull. 2005;31(1):5-19).

[0335] **우울 장애**

[0336] 배경 부문에 개시된 바와 같이, 케타민은 우울증의 치료에 효과적인 것으로 나타났고, 케타민의 효과는 케타민의 대사물질에 의한 AMPA 수용체 강화에 기인한다(예를 들어, 상기 Zanos의 2016년 문헌 참조). 따라서, 본 발명의 화합물은 우울 장애, 특히 주요 우울 장애의 치료에 유용할 것으로 예상된다.

[0337] 주요 우울 장애(MDD)(임상 우울증, 주요 우울증, 단극성 우울증, 단극성 장애 또는 재발성 우울증으로도 공지됨)는 국제 질병 사인 분류(ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)에서 낮은 자존감 및 일상적인 즐거운 활동에 대한 관심 상실 또는 즐거움 상실을 동반하는 전반적이고 지속적인 저조한 기분을 특징으로 하는 정신 장애로서 정의된다. 우울 장애는 또한 예를 들어 기분 장애를 포함하여 더 약한 형태의 우울증을 포함한다. 우울 장애는 유전성 우울 장애, 및/또는 환경학적 또는 생물학적 스트레스 인자에 대한 반응에 의해 유발된 우울 장애, 예를 들어 긴급 생명 사건, 의학 질환의 징후 또는 증상에 의해 생긴 역경 또는 스트레스에 대한 아동기 노출, 예를 들어 대상체에서의 통증으로 인해 야기된 우울증일 수 있다. 우울 장애는 또한 다른 의학 질환, 예를 들어 정신병적 장애, 인지 장애, 섭식 장애, 불안 장애 또는 성격 장애와 연관되거나 이에 의해 야기될 수 있다. 우울 장애는 급성 우울 장애, 재발성 우울 장애 또는 만성 우울 장애일 수 있다.

[0338] 구현예에서, 본 발명의 화합물은 주요 우울 장애, 기분부전 장애(지속성 우울 장애), 비정형 우울증, 멜랑콜리아형 우울증, 정신병적 우울증, 긴장형 우울증, 산후 우울증(PPD: postpartum depression), 월경전 증후군, 월경전 불쾌 장애(PMDD: premenstrual dysphoric disorder), 계절성 정동 장애(SAD: seasonal affective disorder), 이중 우울증, 우울 성격 장애(DPD: depressive personality disorder), 재발성 단발 우울증(RBD: recurrent brief depression), 경한 우울 장애, 양극성 장애, 양극성 우울증, 약물/약제 유발된 우울 장애(알코올 유발된 및 벤조디아제핀 유발된 우울 장애를 포함), 정신분열병후 우울증 및 다른 의학 질환에 의해 야기되거나 이와 연관된 우울 장애(예를 들어, 치매, 대사 장애, 다발성 경화증, 암, 만성 통증, 화학치료법 및/또는 만성 스트레스에 의해 야기되거나 이와 연관된 우울증)로부터 선택된 우울 장애의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 연관된 불안 요소 또는 불안 장애를 갖는 우울 장애의 치료에 사용된다. 예를 들어, (예를 들어, 공황 장애, 광장 공포증을 동반한 공황 장애, 사회 공포증, 특정 공포증(예를 들어, 동물 또는 환경 공포증), 외상후 고통 장애, 급성 스트레스 장애, 강박 장애(OCD) 및 공황 발작로부터 선택된) 본원에 기재된 바와 같은 불안 장애와 연관된 본원에 기재된 우울 장애의 치료.

[0339] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 기분 장애의 치료에 사용된다. 기분 장애는 환자의 기분을 우울하게 바꾸고/바꾸거나(대개 연관된 불안을 동반) 고조되도록 바꾸는 질환이다. 기분 장애는 급성 또는 재발성일 수 있고, 대개 스트레스인 사건 또는 상황에 의해 촉발된다. 기분 장애의 예는 조증 삽화(예를 들어, 경조증, 정신병적 증상을 동반한 조광증 또는 정신병적 증상을 동반하지 않는 조광증); 양극성 정동 장애(예를 들어, 조울병 또는

조울성 병, 정신증 또는 반응); 우울 삽화(예를 들어, 경증, 중등도 또는 중증 우울 삽화); 재발성 우울 장애; 지속성 기분 장애(예를 들어, 순환증 또는 기분부전장애); 또는 쾌감상실을 포함한다.

[0340] 다양한 증상은 우울 장애 및 기분 장애, 예컨대 MDD, 예를 들어 지속적 불안 또는 슬픈 느낌, 무력감, 무망감, 비관주의, 무가치함, 낮은 에너지, 차분하지 못함, 성급함, 피로, 즐거운 활동 또는 취미에 대한 흥미 상실, 과도한 수면, 과식, 식욕 부진, 불면증, 자살에 대한 생각 및 자살 시도와 연관된다. 이들 증상의 존재, 중증도, 빈도 및 기간은 사례별로 변한다. 일부 구현예에서, 환자는 이들 증상 중 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 또는 적어도 5개를 가질 수 있다.

[0341] 우울 장애 또는 기분 장애에 대한 본 발명의 화합물의 효과는 공지된 방법을 사용하여 평가될 수 있다. 우울증의 적합한 생체내 모델은 만성의 약한 스트레스 후 학습된 무력감 검정 및 암컷 소변 냄새맡기 시험(female urine sniffing test)을 포함하는 예를 들어 상기 Zanos 등의 2016년 문헌에 기재된 동물 모델을 포함한다. 인간에서, 우울 장애 또는 기분 장애에 대한 화합물의 효과는 예를 들어 적합한 임상 스코어링 또는 평정 시스템, 예컨대 우울증 증상 평정 척도(rating scale)를 사용하여 환자의 증상의 개선에 의해 평가될 수 있다. "우울증 증상 평정 척도"에 대한 언급은 우울 장애의 증상 및 증상 중증도를 측정하기 위해 활용되는 다수의 표준화된 설문지, 임상 기구 또는 증상 목록 중 어느 하나를 지칭한다. 이러한 평정 척도는 연구의 진입 시점(들)에서 종점(들)까지의 변화에 기초한 치료 결과를 정의하기 위해 임상 연구에 대개 사용된다. 우울증 증상 평정 척도의 예는 간이 우울 증상 자가기록 목록(QIDS-SRi6: Quick Inventory of Depressive-Symptomatology Self-Report), 17-항목 해밀턴 우울증 평정 척도(HRSDn: Hamilton Rating Scale of Depression), 30-항목 우울 증상 목록(IDS-C30: 30-Item Inventory of Depressive Symptomatology), 몽고메리-아스버그 우울증 평정 척도(MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) 또는 벡 우울증 척도 목록(Beck's Depression Scale Inventory)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이러한 평정 척도는 환자 자가기록을 수반하거나 임상의에 의해 평정될 수 있다.

[0342] 일반적으로, 임상 실험의 과정(시작점에서 종점)에 걸쳐 50% 이상의 우울증 평정 척도 점수의 감소는, 더 적은 감소%가 이익을 제공할 수 있고 본원에서 고려됨에도 불구하고, 대부분의 우울증 증상 평정 척도에 대해 양호한 반응인 것으로 대개 간주된다. 일반적으로, 우울증의 임상 연구에서의 "관해"는 우울증 증상 평정 척도에서 특정 숫자의 평정 점수 이하(예를 들어, HRSD17에서 7 이하; 또는 QIDS-SRie에서 5 이하; 또는 MADRS에서 10 이하)를 달성함을 지칭한다.

[0343] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은) 우울 질환 또는 기분 장애의 치료에 사용되고, 여기서 본 화합물은 우울 질환 또는 기분 장애에 대한 빠른 효과를 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 대상체에 대한 화합물의 투여 후 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 24시간 또는 36시간 내에 질환 또는 장애에 대한 임상적으로 의미 있는 효과를 제공한다. 본 화합물의 임상 효과는 적합한 우울증 증상 평정 척도를 사용하여 평가될 수 있다.

[0344] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은) 우울 질환 또는 기분 장애의 치료에 사용되고, 여기서 본 화합물은 대상체에 대한 화합물의 투여 후 질환 또는 장애에 대한 지속적인 효과를 제공한다. 예를 들어, 본 화합물은 대상체에 대한 화합물의 투여 후 1주, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주 또는 12주 지속되는 질환 또는 장애에 대한 임상적으로 의미 있는 효과를 제공한다. 본 화합물의 임상 효과는 적합한 우울증 증상 평정 척도를 사용하여 평가될 수 있다.

[0345] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 치료 저항성 우울 장애의 치료에 사용된다. 이 구현예에서, 우울 장애는 본원에 기재된 임의의 우울 장애일 수 있다.

[0346] 때때로 난치성 우울증이라 불리는 치료 저항성 우울증(TRD: treatment resistant depression)은 우울 장애에 대한 하나 이상의 표준 약물학적 치료에 비반응성이거나 불량하게 반응성인, 우울 장애를 앓는 대상체에서 발생한다. 삼환식 항우울제, 모노아민 산화효소 저해제(MAOI: monoamine oxidase inhibitor), 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제(SNRI: serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor), 케타민, 에스케타민 또는 다른 NMDA 조절제, 이중 및 삼중 흡수 저해제, 불안완화 약물, 비정형 항우울제 및/또는 항정신병적 치료를 포함하는 우울 장애에 대한 표준 약물학적 치료의 예. TRD는 우울 장애의 하나 이상의 비약물학적 치료(예를 들어, 정신치료법, 전기경련 치료법, 미주 신경 자극 및/또는 경두개 자기 자극)에 불량하게 반응성이거나 비반응성인, 우울 장애가 있는 대상체에서 또한 발생할 수 있다.

[0347] 치료 저항성 대상체는 1종 이상, 바람직하게는 2종 이상의 표준 약물학적 치료 또는 비약물학적 치료, 예컨대 2종, 3종 또는 4종의 상이한 항우울제 약물을 제공받음에도 불구하고 우울증의 하나 이상의 증상(예를 들어, 지속적 불안 또는 슬픈 느낌, 무력감, 무망감, 비관주의)의 경감을 경험하지 못하는 사람으로 확인될 수 있다. 치료-저항성 대상체는 또한 우울 장애에 대한 표준 약물학적 치료의 두 과정 후 50%의 우울 증상 감소를 경험하지 않는 대상체일 수 있다.

[0348] **자살 사고**

[0349] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 자살 사고의 치료에 사용된다. 자살 행동은 세계적으로 상해 및 사망의 주요 요인 중 하나이다. 자살 사고 또는 자살 생각은 대개 우울 장애 및 기분 장애와 연관되거나 이에 의해 야기된다. 따라서, 소정의 구현예에서, 자살 사고의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 제공된다. 본 발명의 화합물은 우울 장애 또는 기분 장애가 있는 대상체에서 자살 사고의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 우울 질환 또는 기분 장애의 예는 본원에 기재된 바와 같다.

[0350] 본 발명의 화합물의 효과는 적합한 임상 스코어링 시스템, 예를 들어 자살 사고의 중증도를 측정하기 위한 적합한 자살 사고 평정 척도를 사용하여 평가될 수 있다. 이러한 자살 사고 증상 평정 척도는 자살 사고 척도(SSI: Scale for Suicidal Ideation), 자살 상태 서식(SSF: Suicide Status Form) 또는 콜롬비아 자살 중증도 평정 척도(C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0351] **불안**

[0352] 구현예에서, 본 발명의 화합물은 불안 장애의 치료에 사용된다. 불안은 개체가 지속적이고 끊임없는 스트레스를 지각하기 때문에 없어지지 않는 우려 또는 염려감이다. 불안은 통상적으로 연축, 진전, 근육 긴장, 두통, 발한(예를 들어, 도한), 구강건조증 또는 연하곤란을 포함하는 다양한 신체 증상을 동반한다. 일부 사람은 또한 현기증, 빠르거나 불규칙한 심박수, 숨가쁨, 호흡량 증가, 피로, 오심, 설사 또는 불안할 때 소변을 누려는 빈번한 욕구를 보고한다. 피로, 성마른 기분, 수면 곤란, 집중력 감소, 성적 문제 또는 악몽이 또한 흔하다. 일부 사람은 스트레스에 보다 민감하므로, 보다 더 불안 장애를 일으킬 것이다. 불안 공격에 굴복하는 경향은 유전적 소인에 기인하거나 소정의 스트레스에 대한 과거의(예를 들어, 아동기) 노출 때문일 수 있다. 불안은 또한 의학 질환, 예를 들어 특히 만성 통증을 앓는 환자에서 통증에 의해 유발되거나 이와 연관될 수 있다.

[0353] 불안 장애의 예는 분리 불안 장애, 선택적 무언증, 특정 공포증, 사회 불안 장애(사회 공포증), 공황 장애, 공황 발작, 광장 공포증, 외상후 스트레스 장애(PTSD), 범불안 장애, 약물/약제 유발된 불안 장애, 다른 의학 장애(예를 들어, 우울증)로 인한 불안 장애, 다른 명시된 불안 장애 또는 비명시된 불안 장애를 포함한다. 상기 언급된 바와 같이, 불안 장애는 우울 장애와 연관되거나 이에 의해 야기될 수 있다.

[0354] 불안 장애의 치료에서의 본 발명의 화합물의 효과는 적합한 불안 증상 평정 척도를 사용하여 평가될 수 있다. 이러한 척도는 널리 공지되어 있고, 예를 들어 표준화된 질문지, 임상 기구 또는 불안의 증상 및 증상 중증도를 측정하기 위해 활용되는 증상 목록을 포함한다. 불안 증상 평정 척도의 예는 상태-특성 불안 목록(STAI: State-Trait Anxiety Inventory), 해밀턴 불안 평정 척도(HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale), 벡 불안 목록(BAI: Beck Anxiety Inventory) 및 병원 불안 및 우울증 척도-불안(HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이러한 평정 척도는 환자 자가기록을 수반하거나 임상의에 의해 평정될 수 있다. 일반적으로, 임상 실험의 과정(시작점에서 종점)에 걸쳐 50% 이상의 불안 평정 척도 점수의 감소는 통상적으로 양호한 반응으로 간주되지만, 더 적은 감소가 또한 유리할 수 있는 것으로 고려된다.

[0355] 우울 장애, 기분 장애 및 불안 장애의 치료에서의 본 발명의 화합물의 효과는 적합한 전임상 모델을 사용하여 또한 평가될 수 있다. 예를 들어, 설치류에서의 강제 수영 시험; 신규한 환경내 섭식 제한(novelty-suppressed feeding) 모델, 학습된 무력감 모델 또는 만성 경증 스트레스 및 사회적 상호작용 모델에서. 이러한 모델은 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌[Wang et al The Recent Progress in animal models of depression Prog. Neuro-Psychopharm. Biol Psych. 2017 vol. 77, 99-109; Duman, Vit. Horm. 2010 vol. 82,1-21 또는 WO 2017/165877]에 기재되어 있다.

[0356] **호흡 억제**

[0357] AMPA 수용체 강화제는 전임상 모델에서 호흡 억제의 치료에 유용한 것으로 밝혀졌다(Dai et al; A brain-targeted ampakine compound protects against opioid-induced respiratory depression. Eur. J. Pharmacol,

2017, 809:122-9). 따라서, 다른 구현예에서, 대상체에서 호흡 억제의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 제공된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 호흡 억제의 치료에 사용될 수 있고, 여기서 호흡 억제는 대상체에 대한 알코올, 아편류, 오피오이드(예를 들어, 펜타닐), 또는 바비투레이트의 효과와 연관된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 중추 수면 무호흡증, 뇌졸중 유발된 중추 수면 무호흡증, 파킨슨병으로부터 생긴 폐쇄성 수면 무호흡증, 선천성 호흡저하 증후군, 영아 돌연사 증후군, 레트 증후군, 체니-스톡스(Cheney-Stokes) 호흡, 온딘의 저주(Ondines Curse), 척수성 근 위축, 근위축성 측색 경화증, 프래더 윌리 증후군(Prader-Willi's syndrome), 척수 손상, 외상성 뇌 손상 또는 익사와 연관된 질환과 연관된 호흡 억제의 치료 또는 예방에 사용된다.

[0358] 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 치료를 필요로 하는 대상체에서 임의의 상기 질환을 치료하는 방법이 또한 제공된다.

[0359] 임의의 상기 질환에 대한 약제를 제조하기 위한 본 발명의 화합물의 용도가 또한 제공된다.

[0360] 질환의 치료법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물의 유효량은 대상체, 특히 인간에서 질환의 증상을 증상적으로 경감시키거나 질환의 진행을 느리게 하기에 충분한 양이다.

[0361] 본원에서 "대상체" 또는 "환자"에 대한 언급은 예를 들어 온혈 포유류, 예를 들어 인간, 비인간 영장류, 소, 말, 돼지, 염소, 양, 개, 고양이, 토끼, 마우스 또는 래트를 지칭한다. 바람직하게는, 대상체는 인간이다.

[0362] 본 발명의 화합물의 치료학적 목적 또는 예방학적 목적을 위한 용량의 크기는 널리 공지된 의학 원칙에 따른 질환의 성질 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별, 및 투여 경로에 따라 자연스럽게 달라질 것이다.

[0363] 치료학적 목적 또는 예방학적 목적을 위해 본 발명의 화합물을 사용할 시에, 필요한 경우 분할 용량을 고려할 때, 이는 일반적으로 범위 내의 일일 용량, 예를 들어 0.001 mg/kg 내지 20 mg/kg, 0.005 mg/kg 내지 15 mg/kg 또는 0.01 mg/kg 내지 10 mg/kg 체중으로부터 선택된 일일 용량이 제공되도록 투여될 것이다. 일반적으로, 비경구 경로가 사용될 때 더 낮은 용량이 투여될 것이다. 따라서, 예를 들어 정맥내 투여 또는 복강내 투여를 위해, 범위 내의 용량, 예를 들어 0.001 mg/kg 내지 1 mg/kg 체중이 일반적으로 사용될 것이다. 경구로 투여되는 일일 용량은 예를 들어 0.1 mg 내지 1000 mg, 0.5 mg 내지 1000 mg, 1 mg 내지 500 mg 또는 1 mg 내지 250 mg으로부터 선택된 총 일일 용량일 수 있다. 통상적으로, 단위 투여형은 약 0.1 mg 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 0.5 mg 내지 500 mg의 본 발명의 화합물을 함유할 것이다.

[0364] ***조합***

[0365] 본 발명의 화합물은 대상체에게 단독으로 투여될 수 있거나 다른 치료제와 함께 동시투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 질병을 치료하는 데 유용한 것으로 공지된 하나 이상의 다른 활성 약물(예를 들어, 본원에 기재된 질병 또는 질환, 예컨대 CNS 질환 중 하나의 치료에 유용한 약물)과 동시투여되어 사용될 수 있다.

[0366] "동시투여한다"란 본 발명의 화합물이 하나 이상의 추가 치료제의 투여와 동시에, 그 전에 또는 그 후에 투여된다는 것을 의미한다. 동시투여는 화합물 및 추가 치료제의 동시의 투여 또는 순차적인 투여를 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 원하는 경우, 본 발명의 화합물은 다른 치료제와 조합될 수 있다. 동시 투여를 위해, 본 발명의 화합물 및 치료제는 단일 약학적 조성물을 포함할 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물 및 추가 치료제는 대상체에게 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있는 2개의 별개의 약학적 조성물에 포함될 수 있다.

[0367] 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가 치료제는 동일한 투여 경로를 사용하여 또는 상이한 투여 경로에 의해 대상체에 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 추가 치료제는 단일 약학적 조성물로서 또는 2개의 별개의 조성물로서 경구로 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물은 대상체에게 경구로 투여될 수 있고, 치료제는 상이한 투여 경로에 의해, 예를 들어 비경구로 투여될 수 있다. 대상체에 대한 투여는 실질적으로 동시에 또는 순차적으로 발생할 수 있다.

[0368] 동시투여는 하나의 활성제를 제2 활성제의 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 16시간, 20시간, 24시간, 48시간 또는 1주 내에 투여하는 것을 포함한다. 동시투여는 2개의 활성제를 동시에, 대략 동시에(예를 들어, 서로 약 1분, 5분, 10분, 15분, 20분 또는 30분 내에), 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여하는 것을 포함한다.

[0369] **추가 치료제**

[0370] 추가 치료제는 본원에 기재된 임의의 질환의 치료 또는 예방에 적합한 임의의 치료제일 수 있다. 예를 들어, 본

발명의 화합물이 신경학적 질환, 정신의학적 질환, 우울 장애 또는 기분 장애의 치료에 사용될 때, 본 발명의 화합물은 포함 항우울제, 항정신병제, 알츠하이머 약물 및 항불안제로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제와 동시투여될 수 있다.

[0371] 따라서, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제와 동시 투여될 수 있다:

[0372] 정형 항정신병제, 예를 들어 클로르프로마진, 티오리다진, 메소리다진, 플루페나진, 페르페나진, 프로클로르페라진, 트리플루오페라진, 티오틱신, 할로페리돌, 몰린돈 또는 록사핀;

[0373] 비정형 항정신병제, 예를 들어 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 쿠에티아핀, 아리피프라졸, 지프라시돈, 아미술프라이드, 지프라시돈, 팔리페리돈 또는 비페프루녹스;

[0374] 항콜린제, 예를 들어 벤즈트로핀, 비페리덴, 프로사이클리딘 또는 트리헥시페니딜;

[0375] 니코틴 아세틸콜린 효능제, 예를 들어 이스프로니클린, 바레니클린 및 MEM 3454;

[0376] 콜린에스터라제 저해제, 예를 들어 도네페질 및 갈란타민

[0377] 항히스타민, 예를 들어 디펜하이드라민;

[0378] 도파민작용제, 예를 들어 아만타딘;

[0379] 세로토닌 재흡수 저해제, 예를 들어 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴, 세르트랄린 또는 벤라팍신;

[0380] 이중 세로토닌/노르아드레날린 재흡수 저해제(SNRI), 예를 들어 벤라팍신, 데스벤라팍신, 둘록세틴, 밀나시프란 또는 레보밀나시프란;

[0381] 삼중 재흡수 저해제(세로토닌, 노르에피네프린, 도파민 재흡수 저해제, SNDRI), 예를 들어 마진돌, 네파조돈 또는 시부트라민;

[0382] 노르아드레날린(노르에피네프린) 재흡수 저해제, 예를 들어 레복세틴;

[0383] NK-1 수용체 길항제, 예를 들어 아프레피탄트 또는 마로피탄트,

[0384] 코티코트로핀 방출 인자(CRF: corticotropin releasing factor) 길항제,

[0385] α-아드레노수용체 길항제;

[0386] 삼환식 항우울제, 예를 들어 아미트립틸린, 클로미프라민, 이미프라민, 마프로틸린, 노르트립틸린 또는 트리미프라민, 독세핀, 트리미프라민, 도티에핀, 부트립틸린, 이프린돌, 로페프라민, 노르트립틸린, 프로트립틸린, 아목사핀 또는 데시프라민;

[0387] 모노아민 산화효소 저해제, 예를 들어 이소카브옥사지드, 모클로베미드, 페넬진, 셀레길린 또는 트라닐사이프로민;

[0388] 비정형 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 리튬, 네파조돈, 트라조돈 또는 빌록사진;

[0389] 다른 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 미안세린, 미르타자핀 또는 트라조돈;

[0390] 불안완화제, 예를 들어 벤조디아제핀(예를 들어, 알프라졸람 또는 로라제팜 및 하기된 다른 것들), 바비투레이트(예를 들어, 세코바르비탈, 펜토바르비탈, 부타바르비탈, 페노바르비탈 또는 아모바르비탈);

[0391] 인지 향상제, 예를 들어 콜린에스터라제 저해제(예컨대, 타크린, 도네페질, 리바스티그민 또는 갈란타민;

[0392] 자극제, 예를 들어 메틸페니데이트, 암페타민 제형 또는 페몰린;

[0393] 기분 안정화제, 예를 들어 리튬, 나트륨 발프로에이트, 발프로산, 디발프로엑스, 카바마제핀, 라모트리진, 가바펜틴, 토피라메이트 또는 티아가빈;

[0394] NMDA 수용체 길항제, 예를 들어 메만틴, 케타민 및 에스케타민;

[0395] 벤조디아제핀, 예를 들어 알프라졸람, 클로르디아제폭사이드, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 할라제팜, 로라제팜, 옥사제팜 또는 프라제팜; 및

[0396] 5-HT1A 수용체 효능제 또는 길항제, 예를 들어 부스피론, 플레시녹산, 게피론 및 입사피론.

[0397] 본 발명의 다른 양태에 따르면, AMPA 수용체에 의해 조절된 질환의 합동 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 및 다른 치료제가 제공된다.

[0398] 본 발명의 화합물과 다른 치료제의 동시투여는 다른 치료제와 연관된 부정적인 부작용을 예방하거나 감소시키는데 유리할 수 있다. 예를 들어, 소정의 치료제는 대상체에서 인지 기능에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 본 발명의 추가의 양태는 대상체에 대한 다른 치료제의 투여로부터 생긴 인지 기능장애의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0399] 마지막 2개의 이들 구현예에서, 치료제는 본원에 기재된 본 발명의 화합물 이외의 임의의 치료제, 예를 들어 항정신병제일 수 있다.

[0400] 특정 구현예에서, 조현병의 합동 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 및 다른 치료제가 제공되고, 여기서 다른 치료제는 정형 항정신병제(예를 들어, 클로르프로마진, 티오리다진, 메소리다진, 플루페나진, 페르페나진, 프로클로르페라진, 트리플루오페라진, 티오틱신, 할로페리돌, 몰린돈 또는 록사핀) 또는 비정형 항정신병제(예를 들어, 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 쿠에티아핀, 아리피프라졸, 지프라시돈, 아미술프라이드, 지프라시돈, 팔리페리돈, 비페프루녹스 또는 탈네탄트)이다. 이 구현예에서, 합동 치료는 조현병과 연관된 인지 손상의 치료를 제공한다.

[0401] 다른 구현예에서, 우울 질환(예를 들어, 주요 우울 장애)의 합동 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 및 항우울제가 제공된다. 항우울제는 본 발명의 AMPA 수용체 조절제 이외의 임의의 항우울제일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 우울 장애의 합동 치료에서 항우울제와 사용될 수 있고, 여기서 항우울제는 삼환식 항우울제, 모노아민 산화효소 저해제, 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제, NMDA 조절제, 이중 또는 삼중 흡수 저해제, 불안완화 약물 및 비정형 항우울제로부터 선택된다.

[0402] 우울 질환(예를 들어, 주요 우울 장애)의 합동 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 및 우울 질환의 비약물학적 치료가 또한 고려된다. 우울 질환의 비약물학적 치료는 예를 들어 정신치료법, 전기경련 치료법, 미주 신경 자극 및/또는 경두개 자기 자극일 수 있다)

[0403] 본 명세서의 설명 및 청구항에 걸쳐, 단어 "포함한다" 및 "함유한다" 및 이들의 변형어는 "포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다"를 의미하고, 이들은 다른 모이어티, 첨가제, 성분, 정수 또는 단계를 배제하려는 것이 아니다(그리고 배제하지 않는다). 본 명세서의 설명 및 청구항에 걸쳐, 단수형은 문맥이 달리 요구하지 않는 한 복수형을 포괄한다. 특히, 부정관사가 사용되는 경우, 본 명세서는 문맥이 달리 요구하지 않는 한 복수형뿐만 아니라 단수형을 고려하는 것으로 이해되어야 한다.

[0404] 본 발명의 특정 양태, 구현예 또는 예와 함께 기재된 특성, 정수, 특징, 화합물, 화학 모이어티 또는 기는, 본원에 기재된 임의의 다른 양태, 구현예 또는 예와 양립할 수 있다면 본원에 기재된 임의의 다른 양태, 구현예 또는 예에 적용 가능한 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에 개시된 모든 특징(임의의 첨부된 청구항, 요약서 및 도면을 포함), 및/또는 그와 같이 개시된 임의의 방법 또는 공정의 모든 단계는 이러한 특징 및/또는 단계의 적어도 일부가 상호 배타적인 조합을 제외하고는, 임의의 조합으로 조합될 수 있다. 본 발명은 임의의 상기 구현예의 상세내용으로 제한되지 않는다. 본 발명은 본 명세서에 개시된 특징(임의의 첨부된 청구항, 요약서 및 도면을 포함)의 임의의 신규한 것, 또는 임의의 신규한 조합, 또는 그와 같이 개시된 임의의 방법 또는 공정의 단계 중 임의의 신규한 것, 또는 임의의 신규한 조합으로 확장된다.

[0405] 본원과 연관되어 본 명세서와 동시에 제출되거나 그 이전에 제출되었고, 본 명세서와 함께 공개 열람에 대해 개방된 모든 서류 및 문헌에 대해 독자는 주의하여야 하며, 이러한 모든 서류 및 문헌의 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0406] **합성**

[0407] 숙련자는 당해 분야에 공지된 방법의 개조가 본 발명의 화합물의 제조에 적용될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0408] 예를 들어, 숙련자는 안내서로서 표준 교재, 예컨대 "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations", RC Larock, Wiley-VCH (1999 또는 차후 교정판), "March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure", MB Smith, J. March, Wiley, (제5판 또는 차후) "Advanced Organic Chemistry, Part B, Reactions and Synthesis", FA Carey, RJ Sundberg, Kluwer Academic/Plenum Publications, (2001 또는 차후 교정판), "Organic Synthesis - The Disconnection Approach", S Warren (Wiley), (1982 또는 차후 교정판), "Designing Organic Syntheses" S Warren (Wiley)

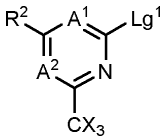
(1983 또는 차후 교정판), "Guidebook To Organic Synthesis" RK Mackie and DM Smith (Longman) (1982 또는 차후 교정판) 등 및 그의 참조문헌을 곧바로 잘 알 것이다.

[0409] 숙련된 화학자는 주어진 표적 화합물을 합성하기 위해 가장 효과적인 반응 순서에 관한 판단 및 기술을 시행할 것이며, 필요에 따라 보호기를 사용할 것이다. 특히 이것은 특정 기질에 존재하는 다른 작용기의 성질과 같은 인자에 의해 좌우될 것이다. 분명히, 관여된 화학적 성질의 유형은 상기 합성 단계에 사용되는 시약의 선택, 사용되는 보호기의 필요 및 유형, 및 보호/탈보호 단계를 달성하기 위한 순서에 영향을 미칠 것이다. 이들 및 다른 반응 매개변수는 표준 교재 및 본원에 제공된 예를 참조하여 숙련자에게 명확해질 것이다.

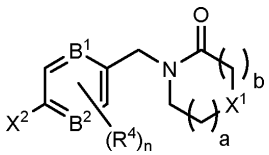
[0410] 민감한 작용기는 본 발명의 화합물의 합성 동안 보호되거나 탈보호될 필요가 있을 수 있다. 이것은 예를 들어 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999)] 및 그의 참조문헌에 기재된 바와 같은 종래의 방법에 의해 달성될 수 있다.

[0411] 화학식 I의 화합물은 화학식 VIII의 화합물을 화학식 IX의 화합물과 커플링함으로써 제조될 수 있다:

[0412] [화학식 VIII]

[0413] 

[0414] [화학식 IX]

[0415] 

[0416] [식 중,

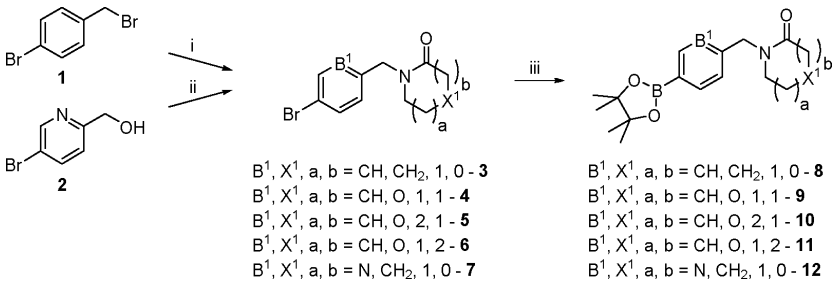
[0417] Lg^1은 할로, 예를 들어 Cl이고;

[0418] X^2는 보론산 또는 이의 에스테르이고;

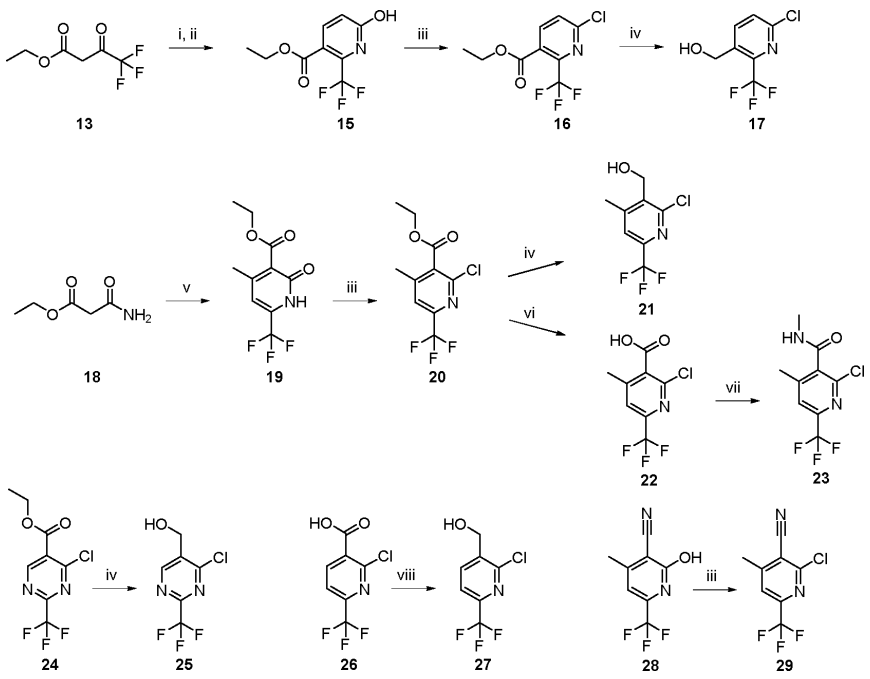
[0419] A^1, A^2, R^2, R^4, B^1, B^2, X, X^1, n, a 및 b는 본원에 정의된 바와 같다].

[0420] 커플링 반응은 적합하게는 적합한 촉매(예를 들어, 팔라듐 또는 니켈 촉매) 및 적합한 염기(예를 들어, 알칼리 금속 탄산염, 인산염, 알콕사이드 또는 하이드록사이드, 또는 유기 아민)의 존재 하에 스즈키(Suzuki) 커플링 반응으로서 수행된다.

[0421] 대표적인 화합물의 제조는 하기 반응식 1 내지 6에 예시된다.

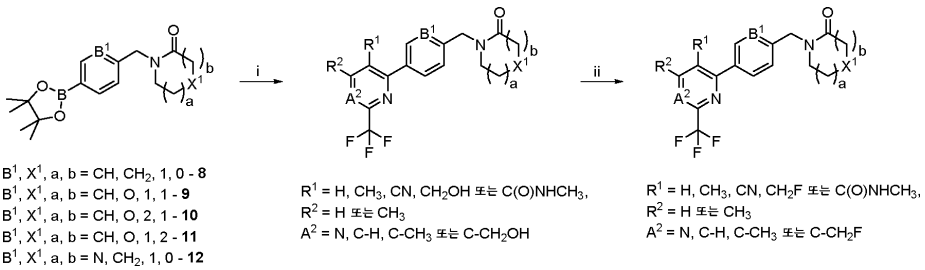
[0422] 

[0423] **반응식 1:** *시약 및 조건*: (i) a) 아미드, NaH(광유 중 60% 분산액), DMF, 0℃, 30분; b) (**1**), 0℃ 내지 RT, 18시간, 90% 내지 99%; (ii) a) 아미드, NaH(광유 중 60% 분산액), DMF, 0℃, 30분; b) (**2**), MsCl, DIPEA, DCM, 0℃ 내지 RT, 16시간 76%; (iii) $(Bpin)_2$, KOAc, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-디옥산 또는 DMSO, 80℃ 내지 90℃, 4시간 내지 5시간 23% 내지 95%.



[0424]

[0425] **반응식 2:** *시약 및 조건*: (i) 아크릴아미드, *p*TsOH · H_2O, 톨루엔, 환류, 48시간, 31%; (ii) NBS, CCl_4, 환류, 18시간, 32%; (iii) $PhOP(O)Cl_2$, 165℃ 내지 170℃, 30분, 36% 내지 77%; (iv) DIBAL-H, DCM, 0℃ 내지 RT, 18시간, 23% 내지 78%; (v) (*E*)-1,1,1-트리플루오로-4-메톡시-펜트-3-엔-2-온, NaOEt, EtOH, 환류, 18시간, 73%; (vi) NaOH, THF, EtOH, 50℃, 24시간, 80%; (vii) $MeNH_2$, HATU, DIPEA, DMF, RT, 72시간, 26%; (viii) BH_3, THF, 0℃ 내지 RT, 16시간, 100%.



[0426]

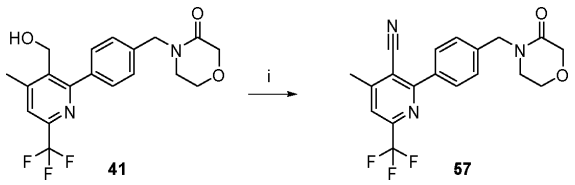
[0427] **반응식 3:** *시약 및 조건*: (i) Ar-Cl, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 또는 $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3, MeCN 또는 1,4-디옥산, H_2O, 95℃/3시간 또는 135℃ 내지 145℃/15분 내지 30분, 29% 내지 94%; (ii) Deoxo-Fluor®, DCM, 0℃ 내지 RT, 2시간 내지 72시간, 43% 내지 98%.

[0428]

반응 – (i)	반응 – (ii)

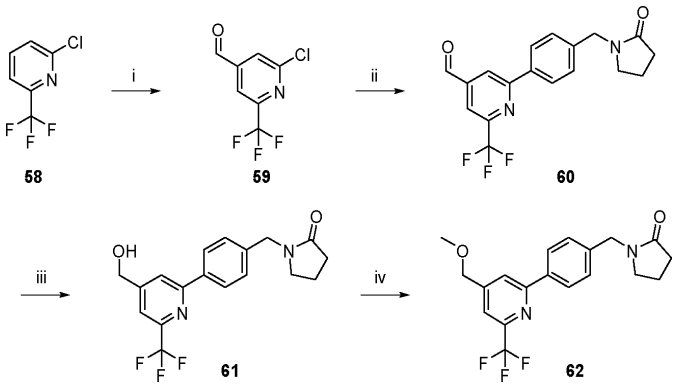
붕산 에스테르	Ar-Cl	생성물	수율 (%)	생성물	수율 (%)
8	**17**	**32**	54	**49**	49
8	**21**	**33**	35	**50**	71
8	**23**	**34**	41	-	-
8	**25**	**35**	56	**51**	98
8	**27**	**36**	94	**52**	72
8	**29**	**37**	62	-	-
8	**30**	**38**	31	-	-
8	**31**	**39**	59	-	-
9	**17**	**40**	29	-	-
9	**21**	**41**	42	**53**	62
9	**27**	**42**	57	**54**	92
9	**31**	**43**	53	-	-
10	**21**	**44**	87	-	-
11	**21**	**45**	85	-	-
12	**21**	**46**	50	**55**	43
12	**27**	**47**	53	**56**	63
12	**31**	**48**	84	-	-

[0429]



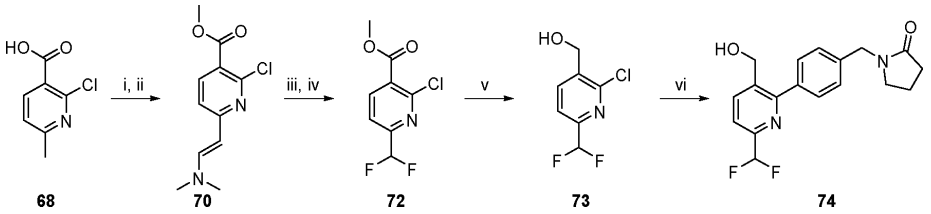
[0430]

[0431] **반응식 4:** *시약 및 조건*: (i) 아세트산암모늄, (디아세톡시요오도)벤젠, TEMPO, MeCN:H_2O(9:1), RT, 18시간, 48%.



[0432]

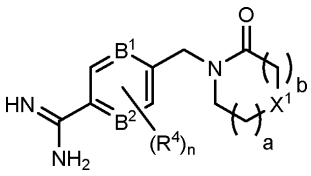
[0433] **반응식 5:** *시약 및 조건*: (i) TMPMgCl·LiCl, DMF, THF, -78℃ 내지 RT, 16시간, 34%; (ii) (**8**), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, Na_2CO_3, MeCN, H_2O, 145℃, 20분, 48%; (iii) $NaBH_4$, MeOH, RT, 3시간, 25%; (iv) MeI, NaH(광유 중 60% 분산액), THF, RT, 18시간, 56%.

[0434] 

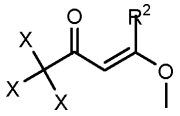
[0435] **반응식 6:** *시약 및 조건*: (i) MeI, K_2CO_3, DMF, RT, 18시간, 91%; (ii) DMF-DMA, DMF, 120℃, 24시간, 86%; (iii) $NaIO_4$, THF, H_2O, RT, 2시간, 14%; (iv) Deoxo-Fluor®, DCM, 0℃ 내지 RT, 16시간, 48%; (v) DIBAL-H, DCM, 0℃ 내지 RT, 2시간, 83%; (vi) (**8**), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, Na_2CO_3, MeCN, H_2O, 135℃, 15분, 49%.

[0436] A^1이 N인 화학식 I의 화합물은 또한 화학식 X의 화합물을 화학식 XI의 화합물로 고리화함으로써 제조될 수 있다:

[0437] [화학식 X]

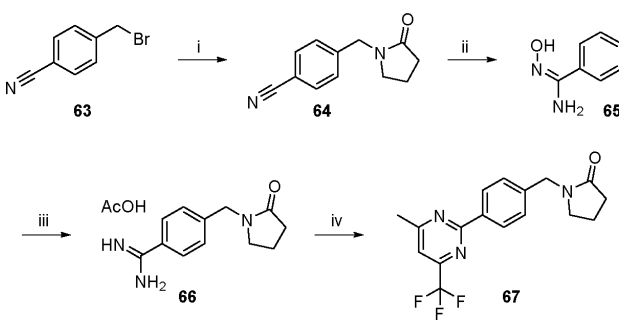
[0438] 

[0439] [화학식 XI]

[0440] 

[0441] [식 중, R^2, R^4, B^1, B^2, X, X^1, n, a 및 b는 본원에 정의된 바와 같다].

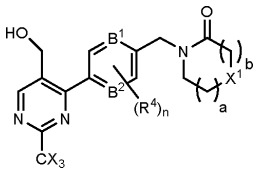
[0442] 대표적인 화합물은 하기 반응식 7에 따라 제조될 수 있다:

[0443] 

[0444] **반응식 7:** *시약 및 조건*: (i) a) 피롤리딘-2-온, NaH(광유 중 60% 분산액), DMF, 0℃, 30분; b) (**63**), 0℃ 내지 RT, 16시간, 82%; (ii) $NH_2OH \cdot HCl$, K_2CO_3, EtOH, 환류, 16시간, 76%; iii) Ac_2O, 10% Pd/C, H_2, AcOH, RT, 24시간, 84%; (iv) (*E*)-1,1,1-트리플루오로-4-메톡시-3-펜텐-2-온, NaOEt, EtOH, 환류, 18시간, 74%.

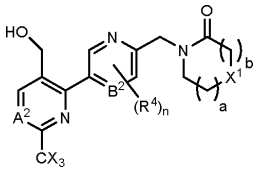
[0445] 본 발명의 화합물의 제조에 사용된 소정의 중간체는 신규하며 본 발명의 추가의 특징을 형성한다. 따라서, 화학식 XII 또는 화학식 XIII의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 또한 제공된다:

[0446] [화학식 XII]



[0447]

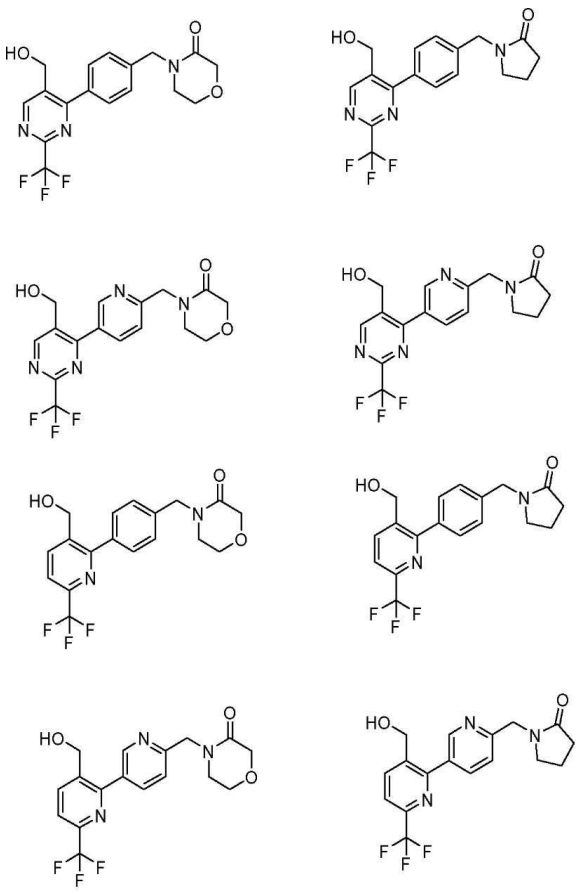
[0448] [화학식 XIII]



[0449]

[0450] [식 중, A^2, B^1, B^2, R^4, X, X^1, a, b 및 n은 본원에 정의된 임의의 값을 갖는다].

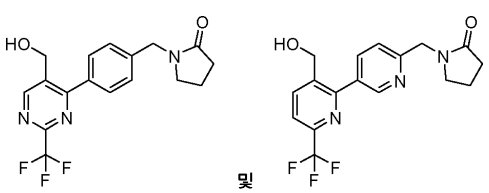
[0451] 화학식 XII 및 화학식 XIII의 화합물의 예는



[0452]

[0453] 로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0454] 예를 들어,



[0455] 및

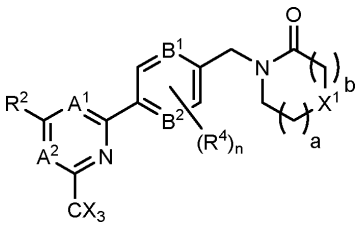
[0456] 로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0457] **추가의 구현예**

[0458] 본 발명을 예시하는 추가의 구현예로서 하기의 번호가 매겨진 항이 또한 개시된다:

[0459] 1. 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[0460] [화학식 I]

[0461] 

[0462] [A^1은 N 또는 CR^1이고;

[0463] A^2는 N 또는 CR^3이고;

[0464] A^1 및 A^2 중 오직 하나만이 N일 수 있고;

[0465] R^1은 H, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬-OR^{A1} 및 $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0466] R^2는 H, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬-OR^{A2} 및 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0467] R^3은 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-4} 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬-OR^{A3} 및 $-C(O)NR^{A3}R^{B3}$으로부터 선택되고;

[0468] 각각의 X는 독립적으로 H 또는 F이고, 다만 적어도 하나의 X는 F이고;

[0469] B^1 및 B^2는 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0470] R^4는 할로이고;

[0471] X^1은 O 또는 CH_2이고;

[0472] R^{A1}, R^{B1}, R^{A2}, R^{B2}, R^{A3} 및 R^{B3}은 각각 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0473] a는 0, 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;

[0474] b는 0, 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;

[0475] a + b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0476] n은 0, 1 또는 2이며;

[0477] 하기 단서를 갖는다:

[0478] (i) R^1, R^2 및 R^3은 모두 H가 아니고;

[0479] (ii) A^1이 N일 때, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

[0480] (iii) A^2가 N일 때, R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

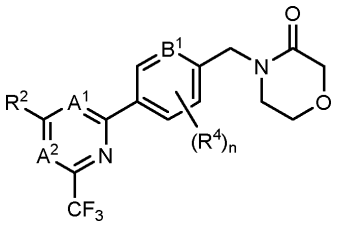
[0481] (iv) A^1이 CR^1이고, R^1이 $-CH_2OH$이고, B^1이 N일 때, R^2는 H가 아님].

[0482] 2. 제1항에 있어서, $-CX_3$ 기는 $-CF_3$인, 화합물.

[0483] 3. 제1항 또는 제2항에 있어서, B^2는 CH인, 화합물.

[0484] 4. 제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 III, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는, 화합물:

[0485] [화학식 III]

[0486] 

.

[0487] 5. 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, n은 0인, 화합물.

[0488] 6. 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, B^1은 N인, 화합물.

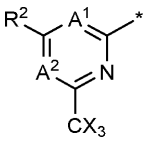
[0489] 7. 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, B^1은 CH인, 화합물.

[0490] 8. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, A^1은 N 또는 CR^1이고, R^1은 H, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬-OH, $-C_{1-3}$ 알킬-OMe, $-C(O)NH_2$; $-C(O)NHMe$ 및 $-C(O)N(Me)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

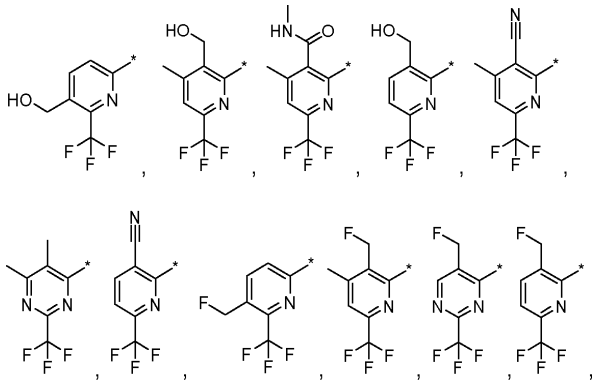
[0491] 9. 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, A^1은 CR^1이고, R^1은 CN인, 화합물.

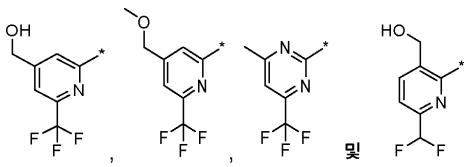
[0492] 10. 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 H, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬-OH 및 $-C_{1-3}$ 알킬-OMe로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[0493] 11. 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, A^2는 N 또는 CR^3이고, R^3은 H, C_{1-3} 플루오로알킬 및 $-C_{1-3}$ 알킬-OH로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[0494] 12. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 

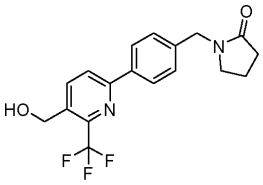
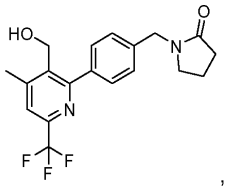
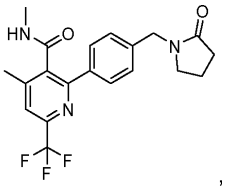
의 기는

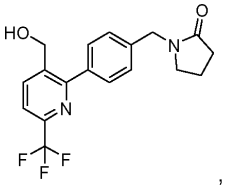
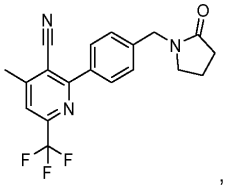
[0495] 

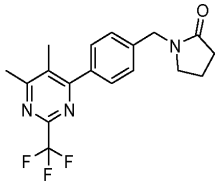
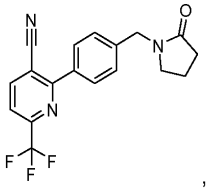
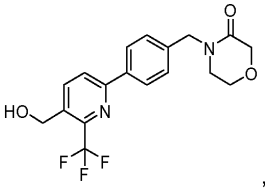
[0496] 

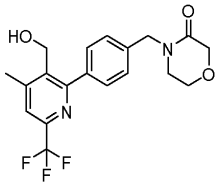
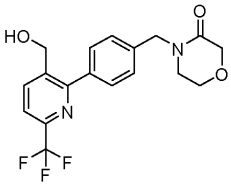
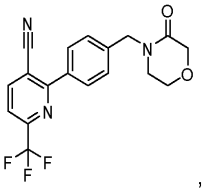
[0497] 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

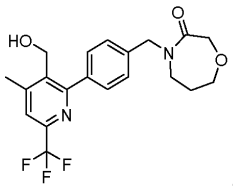
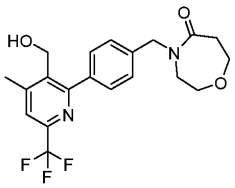
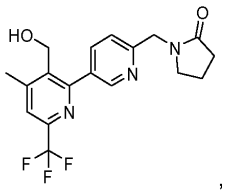
[0498] 13. 제1항에 있어서,

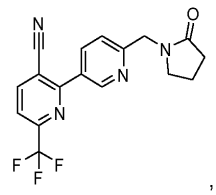
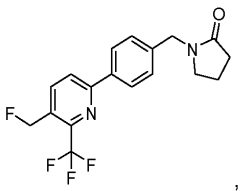

,

,

,

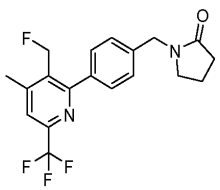
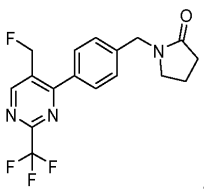
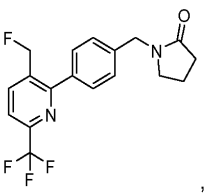
[0499]

,

,

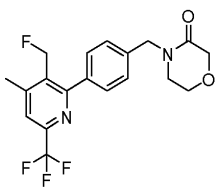
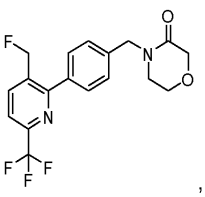
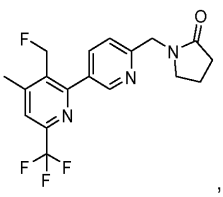

,

,

,

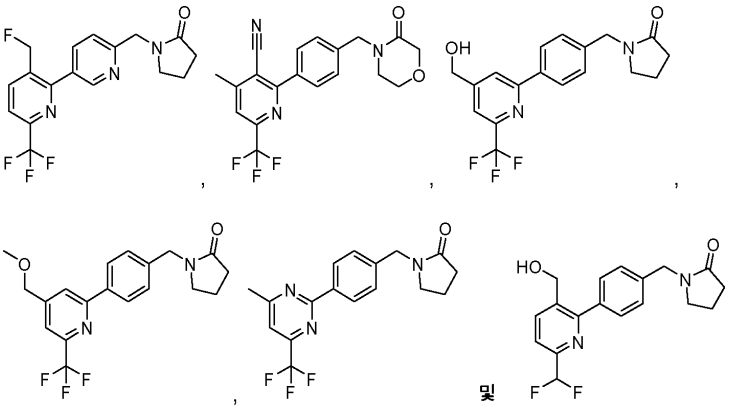

,

,

,


,

,

,


,

,


,

,

,

[0500]

,

,

,

[0501] 

[0502] 로부터 선택되는 화합물.

[0503] 14. 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 제형.

[0504] 15. 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 화합물.

[0505] 16. 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, AMPA 수용체에 의해 조절된 질환의 치료에 사용하기 위한 화합물.

[0506] 17. 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 우울 장애 또는 기분 장애의 치료에 사용하기 위한 화합물.

[0507] 18. 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 치료-저항성 우울 장애의 치료에 사용하기 위한 화합물.

[0508] 19. 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 인지 기능장애의 치료에 사용하기 위한 화합물.

[0509] 20. 제19항에 있어서, 인지 기능장애는 신경학적 또는 신경정신병학적 장애와 연관된, 화합물.

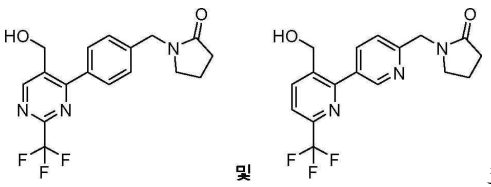
[0510] 21. 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 인지 기능, 시냅스 가소성 또는 흥분성/저해성 신경전달의 불균형 중 하나 이상의 변경과 연관된 중추 신경계 장애의 치료에 사용하기 위한 화합물.

[0511] 22. 제20항 또는 제21항에 있어서, 장애는 조현병, 양극성 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 우울 장애, 신경퇴행성 장애(예를 들어, 알츠하이머병, 헌팅턴병 또는 파킨슨병), 신경발달 장애, 운동 뉴런 질병(예를 들어, 근위축성 측색 경화증), 운동실조, 호흡 억제 및 청각 장애로부터 선택되는, 화합물.

[0512] 23. 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 조현병과 연관된 인지 기능장애의 치료에 사용하기 위한 화합물.

[0513] 24. 제15항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 대상체에게 추가 치료제와 동시투여되는, 화합물.

[0514] 25. 제24항에 있어서, 추가 치료제는 항정신병제 및 항우울제로부터 선택되는, 화합물.

[0515] 26.  로부터 선택된 화합물:

[0516] **실시예**

[0517] 본 명세서에 걸쳐, 이들 약어는 하기 의미를 갖는다:

[0518] Ac = 아세틸

[0519] Aq. = 수성

[0520] $(Bpin)_2$ = 비스(피나콜레이토)디보론

[0521] DCM = 디클로로메탄

[0522] Deoxo-Fluor® = 비스(2-메톡시에틸)아미노황 트리플루오라이드 용액

[0523] DIBAL-H = 디이소부틸알루미늄 하이드라이드

[0524] DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민

[0525] DMA = 디메틸아세트아미드

[0526] DMF = N,N-디메틸포름아미드

[0527] DMSO = 디메틸 설폭사이드

[0528] Et = 에틸

[0529] EtOAc = 에틸 아세테이트

[0530] h = 시간(hr)

[0531] HATU = 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트

[0532] HEPES = 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산

[0533] KOAc = 아세트산칼륨

[0534] Me = 메틸

[0535] MeCN = 아세토니트릴

[0536] min = 분

[0537] mol = 몰

[0538] MsCl = 메실 클로라이드

[0539] NBS = N-브로모숙신이미드

[0540] $Pd(dppf)Cl_2$ = 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)

[0541] $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ = 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드

[0542] $PhOP(O)Cl_2$ = 페닐 디클로로포스페이트

[0543] pTsOH = 파라-톨루엔 설폰산

[0544] R_t = 보유 시간

[0545] RT = 실온

[0546] Sat. = 포화

[0547] TEMPO = (2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥실

[0548] TMPMgCl·LiCl = 2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 복합체

[0549] THF = 테트라하이드로푸란

[0550] 용매, 시약 및 출발 재료는 상업용 공급업체로부터 구입하였으며, 달리 기재되지 않는 한 제공받은 대로 사용하였다. 모든 반응은 달리 기술되지 않는 한 실온에서 수행하였다.

[0551] LCMS 데이터는 Waters 2487 UV 검출기 및 Thermo LCQ ESI-MS를 사용하여 Waters 2695 HPLC에서 기록하였다. 1.5 ㎖/분에서 0.1% 포름산에 의해 산성화된 물 및 아세토니트릴을 사용하여 Phenomenex Luna 3 μ C18 50 mm × 4.6 mm 칼럼을 통해 샘플을 용리하였고, 254 nm에서 검출하였다.

[0552] 사용된 방법은 하기와 같았다:

[0553] **4분 방법**

[0554] 사용된 구배는 하기와 같았다:

[0555]

시간(분)	물 + 0.1% 포름산%	MeCN + 0.1% 포름산%
0.0	65	35
3.5	10	90
3.9	10	90
4.0	65	35

[0556] **7분 방법**

[0557] 사용된 구배는 하기와 같았다:

[0558]

시간(분)	물 + 0.1% 포름산%	MeCN + 0.1% 포름산%
0.0	70	30
5.0	10	90
6.0	10	90
6.5	70	30
7.0	70	30

[0559] **10분 방법**

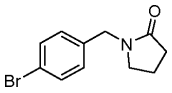
[0560] 사용된 구배는 하기와 같았다:

[0561]

시간(분)	물 + 0.1% 포름산%	MeCN + 0.1% 포름산%
0.0	95	5
8.0	5	95
8.5	5	95
9.0	95	5
9.5	95	5

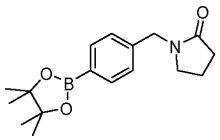
[0562] 또한 최종 화합물을 특징규명하도록 NMR을 사용하였다. 내부 기준품으로서 잔류 동위원소 용매($CHCl_3$, δ_H = 7.27 ppm, DMSO δ_H = 2.50 ppm, MeOH δ_H = 3.31 ppm)를 사용하여 (30℃에서) Varian VNMRS 400, 500 또는 600 MHz 분광기에서 400, 500 또는 600 MHz에서 NMR 스펙트럼을 기록하였다. 화학 이동은 백만분율(ppm)로 표시된다. 커플링 상수(*J*)는 헤르츠로 기록된다.

[0563] **1-[(4-브로모페닐)메틸]피롤리딘-2-온(3)**

[0564] 

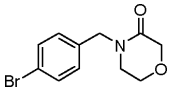
[0565] 0℃에서의 *N*,*N*-디메틸포름아미드(10 ㎖) 중의 피롤리딘-2-온(1.3 ㎖, 16.8 mmol)의 용액에 수소화나트륨(오일 중 60%)(0.77 g, 19.2 mmol)을 분액으로 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 약 30분 동안 교반하며 두었다. 이후, 4-브로모벤질 브로마이드(**1**)(4.00 g, 16.0 mmol)를 5분에 걸쳐 분액으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc(100 ㎖)로 희석하고, 유기 층을 염수(3 x 100 ㎖)로 세척하고, 건조($MgSO_4$)시키고, 용매를 감압 하에 증발시키고, 미정제 재료를 페트롤:EtOAc(1:1)로 용리되는 칼럼 크로마토그래피(50 g, 실리카)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 투명한 무색 오일(3.74 g, 90%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다. R_f 0.29 (1:3 에틸 아세테이트:페트롤); ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.26 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.00 (p, J = 7.6 Hz, 2H); LCMS (7분 방법) R_t = 2.83분 및 ES^+ m/z 254.28, 256.13 $[M+H]^+$에서의 생성물(Br 동위원소)

[0566] **1-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-온(8)**

[0567] 

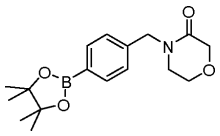
[0568] 1-[(4-브로모페닐)메틸]피롤리딘-2-온(**3**)(3.74 g, 14.7 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(5.61 g, 22.1 mmol), 아세트산칼륨(4.33 g, 44.2 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(538 mg, 0.74 mmol)를 함유하는 플라스크에 배기시키고, 질소로 3회 충전하였다. 디메틸 설폭사이드(40 ㎖)를 고체에 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, 여기서 이것을 EtOAc(100 ㎖)로 희석하고, 염수(3 x 50 ㎖)로 추출하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(40 g 실리카, 페트롤:EtOAc, 100:0 내지 50:50)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 투명한 담황색 오일(4.2 g 95%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; R_f 0.39 (1:1 에틸 아세테이트:페트롤); ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.24 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.99 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.35 (s, 12H); LCMS (7분 방법) R_t = 3.52분 및 ES^+ m/z 302.11 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0569] **4-[(4-브로모페닐)메틸]모르폴린-3-온(4)**

[0570] 

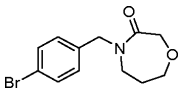
[0571] 0℃에서의 *N,N*-디메틸포름아미드(25 ㎖) 중의 모르폴린-3-온(2.22 g, 22.0 mmol)의 용액에 수소화나트륨(오일 중 60%)(967 mg, 24.2 mmol)을 분액으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반되게 한 후, 4-브로모벤질 브로마이드(**1**)(5.00 g, 20.0 mmol)를 분액으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 여기서 이것을 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 탈이온수(2 ㎖)로 켄칭하고, EtOAc(100 ㎖)로 희석하고, 염수(3 x 100 ㎖)로 세척하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 무색 오일(5.5 g, 97%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 3.32 - 3.19 (m, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 1.80분 및 ES^+ m/z 269.96, 271.92 $[M+H]^+$에서의 생성물(Br 동위원소)

[0572] **4-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]모르폴린-3-온(9)**

[0573] 

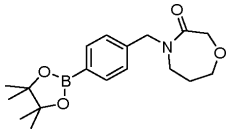
[0574] 4-[(4-브로모페닐)메틸]모르폴린-3-온(**4**)(5.5 g, 20.3 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(7.76 g, 30.5 mmol), 아세트산칼륨(5.99 g, 61.1 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(744 mg, 1.02 mmol)를 함유하는 플라스크에 배기시키고, 질소로 3회 충전하였다. 디메틸 설폭사이드(55 ㎖)를 고체에 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, 여기서 이것을 EtOAc(250 ㎖)로 희석하고, 염수(3 x 100 ㎖)로 추출하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(100 g 실리카, 페트롤:EtOAc, 100:0 내지 40:60, 주의: 매우 약한 UV 신호)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 백색 고체(5.3 g, 78%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다. R_f 0.39 (1:1 에틸 아세테이트:페트롤); ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 2H), 3.29 - 3.13 (m, 2H), 1.33 (s, 12H); LCMS (4분 방법) R_t = 2.41분 및 ES^+ m/z 318.08 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0575] **4-[(4-브로모페닐)메틸]-1,4-옥사제판-3-온(5)**

[0576] 

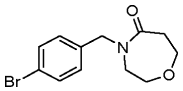
[0577] 0℃에서의 *N,N*-디메틸포름아미드(5 ㎖) 중의 1,4-옥사제판-3-온(400 mg, 3.47 mmol)의 용액에 수소화나트륨(오일 중 60%)(181 mg, 4.52 mmol)을 분액으로 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하며 두었다. 이후, 4-브로모벤질 브로마이드(**1**)(912 mg, 3.65 mmol)를 분액으로 첨가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 여기서 이것을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(2 ㎖)로 켄칭하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc(50 ㎖)에 채우고, 유기 상을 물(2 x 50 ㎖), 이어서 포화 염수 용액(1 x 50 ㎖)으로 세척하였다. 유기 상을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축 건조시켜 백색 고체(1.07 g, 99%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.81 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 0.53분 및 ES^+ m/z 284.04, 286.01 $[M+H]^+$에서의 생성물(Br 동위원소)

[0578] **4-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]-1,4-옥사제판-3-온(10)**

[0579] 

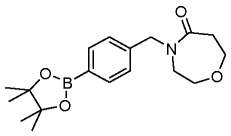
[0580] 질소 하에서 비스(피나콜레이토)디보론(1.43 g, 5.65 mmol), Pd(dppf)Cl_2(138 mg, 0.19 mmol) 및 4-[(4-브로모페닐)메틸]-1,4-옥사제판-3-온(**5**)(1.07 g, 3.77 mmol)에 아세트산칼륨(1.11 g, 11.3 mmol), 이어서 건조 디메틸 설폭사이드(10 ㎖)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc(100 ㎖)로 희석하였다. 유기 상을 염수(3 x 50 ㎖)로 세척하고, 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 증발시켜 미정제 생성물을 생성시키고, 이것을 헵트롤:EtOAc(90:10 내지 50:50)로 용리되는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축 건조시켜 백색 고체(1.04 g, 84%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.80 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.35 (s, 12H); LCMS (4분 방법) R_t = 2.20분 및 ES^+ m/z 332.14 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0581] **4-[(4-브로모페닐)메틸]-1,4-옥사제판-5-온(6)**

[0582] 

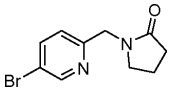
[0583] 0℃에서의 *N,N*-디메틸포름아미드(5 ㎖) 중의 1,4-옥사제판-5-온(400 mg, 3.47 mmol)의 용액에 수소화나트륨(오일 중 60%)(181 mg, 4.52 mmol)을 분액으로 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하며 두었다. 이후, 4-브로모벤질 브로마이드(**1**)(912 mg, 3.65 mmol)를 분액으로 첨가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 여기서 이것을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(2 ㎖)로 켄칭하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc(50 ㎖)에 채우고, 이것을 물(2 x 50 ㎖), 이어서 포화 염수 용액(1 x 50 ㎖)으로 세척하였다. 유기 상을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축 건조시켜 유성의 백색 고체(1.12 g, 96%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 1.50분 및 ES^+ m/z 284.04, 286.01 $[M+H]^+$에서의 생성물(Br 동위원소)

[0584] **4-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]-1,4-옥사제판-5-온(11)**

[0585] 

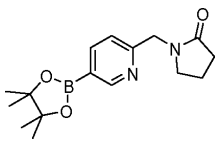
[0586] 질소 하에서 비스(피나콜레이토)디보론(1.28 g, 5.03 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(123 mg, 0.17 mmol) 및 4-[(4-브로모페닐)메틸]-1,4-옥사제판-5-온(**6**)(1.12 g, 3.35 mmol)에 아세트산칼륨(0.99 g, 10.05 mmol), 이어서 건조 디메틸 설폭사이드(10 ㎖)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc(100 ㎖)로 희석하였다. 이것을 염수(3 x 50 ㎖)로 세척하고, 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 증발시켜 미정제 생성물을 생성시키고, 이것을 헵트롤:EtOAc(90:10 내지 50:50)로 용리되는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 백색 고체(694 mg, 63%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 1.35 (s, 12H); LCMS (4분 방법) R_t = 2.11분 및 ES^+ m/z 332.14 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0587] **1-[(5-브로모-2-피리딜)메틸]피롤리딘-2-온(7)**

[0588] 

[0589] 0℃에서의 DCM(50 ㎖) 중의 (5-브로모-2-피리딜)메탄올(**2**)(5.0 g, 26.6 mmol)과 *N,N*-디이소프로필에틸아민(5.56 ㎖, 31.9 mmol)의 혼합물에 메탄설포닐 클로라이드(2.37 ㎖, 30.6 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 천천히 실온까지 가온되게 하고, 16시간 동안 교반한 후 감압 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 황색 오일을 EtOAc(30 ㎖)에 용해시키고, sat. aq. $NaHCO_3$으로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 0℃에서 냉각된 테트라하이드로푸란(50 ㎖) 중의 수소화나트륨(오일 중 60%)(1.38 g, 34.6 mmol)의 현탁액에 피롤리딘-2-온(2.63 ㎖, 34.6 mmol)을 천천히 첨가하였다(가스 전개). 반응 혼합물을 이 온도에서 추가 30분 동안 교반하였다. 25℃ 미만의 온도를 유지시키면서 테트라하이드로푸란(50 ㎖) 중의 미정제 메실레이트를 반응 혼합물에 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류 물질을 에틸 아세테이트(50 ㎖)로 희석하였다. 유기 층을 sat. aq. $NaHCO_3$(30 ㎖) 및 염수(30 ㎖)로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(100 g 실리카, 헵트롤:EtOAc, 100:0 내지 0:100)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 황색 오일(5.4 g, 76%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; R_f 0.19 (100% 에틸 아세테이트); ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.41 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.05 (p, J = 7.6 Hz, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 0.63분 및 ES^+ m/z 255.11, 257.13 $[M+H]^+$에서의 생성물(Br 동위원소)

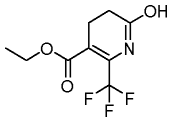
[0590] **1-[[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-피리딜]메틸]피롤리딘-2-온(12)**

[0591] 

[0592] 질소 하에서 1-[(5-브로모-2-피리딜)메틸]피롤리딘-2-온(**7**)(510 mg, 2.00 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(761 mg, 3.00 mmol) 및 아세트산칼륨(588 mg, 6.00 mmol)에 $Pd(dppf)Cl_2$(73 mg, 0.10 mmol), 이어서 건조 1,4-디옥산(14 ㎖)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc(100 ㎖)로 희석하고, 유기 상을 염수(3 x 50 ㎖)로 세척하고, 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 증발시켜, 흐르는 갈색 오일로서 미정제 생성물을 생성시켰다. 미정제 재료를 헵트롤:EtOAc(50:50 내지 0:100), 이어서 100% EtOAc 내지 EtOAc 중 10% MeOH로 용리되는 플래시 실리카 칼럼 크로마토그래피에 의해 정

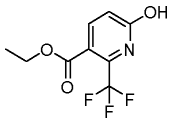
제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 밝은 갈색 오일(138 mg, 23%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.87 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.38 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.35 (s, 12H); LCMS (4분 방법) R_t = 0.40분 및 ES^+ m/z 302.96 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0593] **에틸 2-하이드록시-6-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로피리딘-5-카복실레이트(14)**

[0594] 

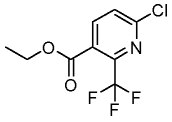
[0595] 톨루엔(60 ㎖) 중의 에틸 4,4,4-트리플루오로아세토아세테이트(**13**)(14.8 ㎖, 101 mmol), 아크릴아미드(4.5 g, 63.3 mmol)와 *p*-톨루엔설폰산 일수화물(0.16 g, 0.82 mmol)의 혼합물을 딘-스타크(Dean-Stark) 장치로 물의 공비 제거에 의해 약 48시간 동안 환류시켰다. 이후, 반응 혼합물을 대기압에서 톨루엔의 느린 증류에 의해 작은 부피로 농축시켰다. 톨루엔(60 ㎖)을 첨가하고, 반응 혼합물을 다시 톨루엔의 느린 증류를 통해 농축시켰다. 이 조작을 3회 반복한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 황색 고체를 생성시켰다. 미정제 재료를 EtOAc에 용해시키고, 불용성 재료를 여과시키고, 여과액을 감압 하에 증발시켜 황색 고체(12 g)를 수득하였다. 미정제 재료를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 25 g) 구배 용리제 100% DCM 내지 9:1의 DCM:MeOH에 의해 2회 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 밝은 황색 고체(4.6 g. 31%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.85 - 2.72 (m, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (4분 방법) R_t = 1.17분 및 ES^+ m/z 238.07 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0596] **에틸 6-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복실레이트(15)**

[0597] 

[0598] 사염화탄소(25 ㎖) 중의 에틸 2-하이드록시-6-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로피리딘-5-카복실레이트(**14**)(2.8 g, 11.8 mmol) 및 *N*-브로모숙신이미드(2.1 g, 11.8 mmol)의 용액을 밤새 환류에서 가열하였다. 생성된 침전물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 황색 고체를 수득하고, 이것을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔 24 g, 용리제 구배: 페트롤:EtOAc 9:1 내지 1:1에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 10 g, 용리제 페트롤:EtOAC 9:1 내지 1:1)에 의해 재정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 백색 고체(890 mg, 32%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS (4분 방법) R_t = 0.44분 및 ES^+ m/z 236.09 $[M+H]^+$에서의 생성물

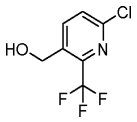
[0599] **에틸 6-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복실레이트(16)**

[0600] 

[0601] 에틸 6-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복실레이트(**15**)(890 mg, 3.78 mmol)와 페닐 디클로로포스페이트(0.85 ㎖, 5.68 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사 하에 170℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 20분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(50 ㎖)로 희석하였다. pH를 중탄산나트륨(50 ㎖)의 sat. aq. 용액을 첨가하여 10으로 조정하고, 이후 유기 층을 분리시키고, 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 생성시키고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 12 g, 구배 용리 100% 페트롤 내지 페트롤 중 50% EtOAc)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 투명한 오일(650 mg, 68%로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J =

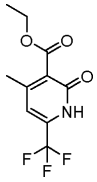
8.2 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS (4분 방법) R_t = 2.02분 및 ES^+ m/z 254.04, 256.02 $[M+H]^+$에서의 생성물(Cl 동위원소)

[0602] **[6-클로로-2-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메탄올(17)**

[0603] 

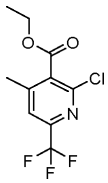
[0604] 0℃에서의 DCM(50 mℓ) 중의 에틸 6-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복실레이트(**16**)(650 mg, 2.56 mmol)의 용액에 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(톨루엔 중 1 M 용액)(7.69 mℓ, 7.69 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 천천히 실온까지 가온되게 하고, 밤새 교반하였다. 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(톨루엔 중 1 M 용액)(7.69 mℓ, 7.69 mmol)를 0℃에서 반응 혼합물에 첨가하고, 실온까지 가온되게 하고, 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 sat. aq. 로첼 염(Rochelle's salt)으로 켄칭하고, 30분 동안 교반한 후 용액을 농축시켰다. 이후, 생성물을 EtOAc(3 x 30 mℓ)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수(50 mℓ)로 세척하고, 건조($MgSO_4$)시키고, 용매를 증발시켜 투명한 오일이 남도록 하였다. 미정제물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 10 g, 구배 용리 페트롤 중 10% EtOAc 내지 페트롤 중 50% EtOAc)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축 건조시켜 밝은 황색 오일(350 mg, 64%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 1.39분 및 ES^+ m/z 212.22, 214.22 $[M+H]^+$에서의 생성물(Cl 동위원소).

[0605] **에틸 4-메틸-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1H-피리딘-3-카복실레이트(19)**

[0606] 

[0607] 에탄올(20 mℓ) 중의 에틸 말로네이트 모노아미드(**18**)(2.34 g, 17.9 mmol) 및 (*E*)-1,1,1-트리플루오로-4-메톡시-펜트-3-엔-2-온(3.00 g, 17.9 mmol)의 용액에 나트륨 에톡사이드(에탄올 중 21 중량% 용액)(6.3 mℓ, 92.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 85℃까지 가열하였다. 수성 2 M HCl(15 mℓ)을 반응 혼합물에 첨가하고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 생성물을 EtOAc(2 x 30 mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(25 mℓ)로 세척하고, 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 증발시켜 오렌지색 오일(3.6 g, 73%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.07 (s, 1H), 4.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS (4분 방법) R_t = 2.20분 및 ES^+ m/z 249.97 $[M+H]^+$에서의 생성물

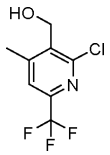
[0608] **에틸 2-클로로-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복실레이트(20)**

[0609] 

[0610] 에틸 4-메틸-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1H-피리딘-3-카복실레이트(**19**)(1.56 g, 6.26 mmol)와 페닐 디클로로포스페이트(3.27 mℓ, 21.9 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사 하에 165℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 20분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(50 mℓ)로 희석하였다. pH를 sat. aq. $NaHCO_3$(50 mℓ)을 첨가하여 10으로 조정하고, 이후 유기 층을 분리시키고, 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 생성시키고, 이것을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔 25 g, 용리제 구배: 100% 페트롤 내지 페트롤 중 50% EtOAc)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 황색 오일(615 mg, 36%)로서

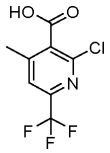
*표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.49 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (4분 방법) R_t = 3.03분 및 ES^+ m/z 268.09 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0611] **[2-클로로-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메탄올(21)**

[0612] 

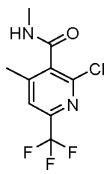
[0613] 0℃에서의 DCM(25 mℓ) 중의 에틸 2-클로로-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복실레이트(**20**)(800 mg, 2.99 mmol)의 용액에 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(톨루엔 중 1 M 용액)(8.97 mℓ, 8.97 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 천천히 실온에서 교반되게 하였다. 약 1시간 후 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(톨루엔 중 1 M 용액)(8.97 mℓ, 8.97 mmol)를 더 첨가하고, 이후 반응물을 실온에서 밤새 교반하며 두었다. 반응 혼합물을 sat. aq. 로첼 염으로 켄칭하고, 30분 동안 교반하였다. 이후, 생성물을 DCM(3 x 35 mℓ)으로 추출하고, 합한 유기 층을 염수(50 mℓ)로 세척하고, 건조($MgSO_4$)시키고, 용매를 감압 하에 증발시켜 백색 고체(525 mg, 78%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.47 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.58 (s, 3H); LCMS (4분 방법) R_t = 1.60분 및 ES^+ m/z에서의 생성물, 원하는 질량 이온이 관찰되지 않았다.

[0614] **2-클로로-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복실산(22)**

[0615] 

[0616] 테트라하이드로푸란(2 mℓ) 및 에탄올(0.50 mℓ) 중의 에틸 2-클로로-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복실레이트(**20**)(488 mg, 1.82 mmol)의 용액에 수산화나트륨(H_2O 중 1.0 M)(3.65 mℓ, 3.65 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이후 추가 24시간 동안 50℃까지 가열하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 물을 첨가(10 mℓ)하고, 용액을 EtOAc(2 x 10 mℓ)로 세척하였다. 수성 층을 중성 pH까지 수성 HCl(1.0 M)로 산성화시키고, 생성물을 EtOAc(2 x 10 mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 밝은 황색 고체(370 mg, 80%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 2.43 (s, 3H); LCMS (4분 방법) R_t = 1.55분 및 ES^+ m/z에서의 생성물, 원하는 질량 이온이 관찰되지 않았다.

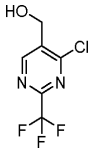
[0617] **2-클로로-*N*,4-디메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복스아미드(23)**

[0618] 

[0619] *N*,*N*-디메틸포름아미드(25 mℓ) 중의 HATU(523 mg, 1.38 mmol)의 용액에 실온에서 메틸 아민(THF 중 2.0 M)(1.88 mℓ, 3.76 mmol), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(0.44 mℓ, 2.5 mmol) 및 2-클로로-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복실산(**22**)(300 mg, 1.25 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류 재료를 에틸 아세테이트(30 mℓ)로 희석하였다. 유기 층을 염수(30 mℓ), sat. aq. $NaHCO_3$(30 mℓ)으로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 밝은 오렌지색 오일을 생성시켰다. 미정제물을 DCM(20 mℓ)에 용해시키고, 염수(15 mℓ)로 세척하였다. 유기 층을 건조($MgSO_4$)시키고, 용매를 감압 하에 농축시켜 오렌지색 고체가 남도록 하였다. 미정제 재료를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 10 g, 구

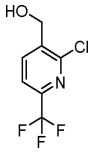
배 용리 페트롤 중 10% EtOAc 내지 페트롤 중 50% EtOAc)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 *표제 화합물* 백색 고체(84 mg, 26%)를 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.48 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.06 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H); LCMS (4분 방법) R_t = 0.79분 및 ES$^+$ m/z 253.09 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0620] **[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]메탄올(25)**

[0621] 

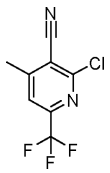
[0622] 0℃에서의 DCM(10 mℓ) 중의 에틸-4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-카복실레이트(**24**)(510 mg, 2.0 mmol)의 용액에 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(톨루엔 중 1 M 용액)(6.0 mℓ, 6.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 천천히 실온까지 가온되게 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 sat. aq. 로첼 염으로 켄칭하고, 30분 동안 교반한 후 용액을 농축시켰다. 이후, 생성물을 EtOAc(3 x 30 mℓ)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수(50 mℓ)로 세척하고, 건조($MgSO_4$)시키고, 용매를 증발시켜 투명한 오일이 남도록 하였다. 미정제물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 10 g, 구배 용리 페트롤 중 10% EtOAc 내지 페트롤 중 50% EtOAc)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 황색 오일(96 mg, 23%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.01 (s, 1H), 4.92 (s, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 0.44분 및 ES$^+$ m/z에서의 생성물, 원하는 질량 이온이 관찰되지 않았다.

[0623] **[2-클로로-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메탄올(27)**

[0624] 

[0625] 0℃에서의 테트라하이드로푸란(15 mℓ) 중의 2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복실산(26)(1.07 g, 4.74 mmol)의 용액에 보란(테트라하이드로푸란 중 1.0 M)(9.49 mℓ, 9.49 mmol)을 적가하고, 혼합물을 천천히 실온까지 가온되게 하고, 밤새 교반하였다. 보란(테트라하이드로푸란 중 1.0 M)(3.0 mℓ, 3.0 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올(0.2 mℓ)로 켄칭하고, 30분 동안 교반한 후 용액을 농축시켰다. 이후, 잔류물을 물(30 mℓ)로 희석하고, EtOAc(3 x 30 mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mℓ)로 세척하고, 건조($MgSO_4$)시키고, 용매를 증발시켜 투명한 오일이 남도록 하였다. 미정제 재료를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 25 g, 구배 용리 페트롤 중 10% EtOAc 내지 페트롤 중 50% EtOAc)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축 건조시켜 무색 오일(1.02 g, 100%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 0.62분 및 ES$^+$ m/z에서의 생성물, 원하는 질량 이온이 관찰되지 않았다.

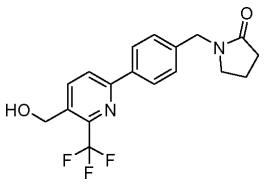
[0626] **2-클로로-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카보니트릴(29)**

[0627] 

[0628] 2-하이드록시-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코티노니트릴(**28**)(200 mg, 0.99 mmol)과 페닐 디클로로포스페이트(0.52 mℓ, 3.46 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사 하에 170℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 20분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(20 mℓ)로 희석하였다. pH를 sat. aq. $NaHCO_3$을 첨가하여 10으로

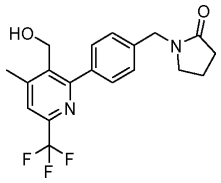
조정하였다. 유기 층을 분리시키고, 염수(20 mℓ)로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 투명한 오일(177 mg, 77%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.60 (s, 1H), 2.71 (s, 3H); LCMS (4분 방법) R_t = 0.60분 및 ES^+ m/z에서의 생성물, 원하는 질량 이온이 관찰되지 않았다.

[0629] **실시예 1: 1-[[4-[5-(하이드록시메틸)-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]피롤리딘-2-온(32)**

[0630] 

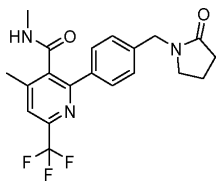
[0631] 아세토니트릴(15 mℓ) 및 물(1 mℓ) 중의 1-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-온(**8**)(334 mg, 1.11 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(38 mg, 0.055 mmol), [6-클로로-2-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메탄올(**17**)(235 mg, 1.11 mmol)과 탄산나트륨(353 mg, 3.33 mmol)의 혼합물을 질소 흐름 하에 탈기시키고, 마이크로파 반응기에서 140℃에서 20분 동안 가열하였다. 반응물을 물(30 mℓ)로 희석하고, EtOAc(2 x 30 mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 증발시켜 베이지색 고체(400 mg)를 생성시키고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(12 g, 실리카) 구배 용리 페트롤 중 80% EtOAc 내지 100% EtOAc에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축 건조시켜 백색 고체(210 mg, 54%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.29 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.01 (p, J = 7.6 Hz, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 1.67분 및 ES^+ m/z 351.17 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0632] **실시예 2: 1-[[4-[3-(하이드록시메틸)-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]피롤리딘-2-온(33)**

[0633] 

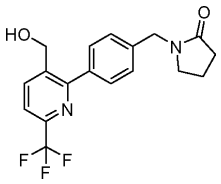
[0634] 아세토니트릴(2 mℓ) 및 물(0.50 mℓ) 중의 1-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-온(**8**)(200 mg, 0.66 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(23 mg, 0.03 mmol), [2-클로로-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메탄올(**21**)(149 mg, 0.66 mmol)과 탄산나트륨(211 mg, 1.99 mmol)의 혼합물을 질소 흐름 하에 탈기시키고, 마이크로파 반응기에서 140℃에서 15분 동안 가열하였다. 반응물을 물(10 mℓ)로 희석하고, EtOAc(2 x 20 mℓ)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 증발시켜 미정제 혼합물을 생성시키고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 4 g, 구배 용리: 페트롤 중 50% EtOAc 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축 건조시켜 백색 고체(85 mg, 35%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.31 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 1.79분 및 ES^+ m/z 365.10 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0635] **실시예 3: *N*,4-디메틸-2-[4-[(2-옥소피롤리딘-1-일)메틸]페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복스아미드(34)**

[0636] 

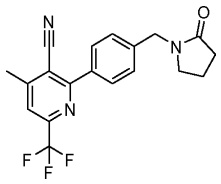
[0637] 아세토니트릴(8 mℓ) 및 물(2 mℓ) 중의 1-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-온(**8**)(90 mg, 0.30 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(10 mg, 0.010 mmol), 2-클로로-*N*,4-디메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카복스아미드(**23**)(75 mg, 0.30 mmol)와 탄산나트륨(95 mg, 0.90 mmol)의 혼합물을 질소 흐름 하에 탈기시키고, 마이크로파 반응기에서 145℃에서 20분 동안 가열하였다. 반응물을 물(15 mℓ)로 희석하고, EtOAc(2 x 20 mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 농축시켜 미정제 혼합물을 생성시키고, 이것을 페트롤 중 10% EtOAc 내지 100% EtOAc로 용리되는 칼럼 크로마토그래피(10 g, 실리카)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 밝은 황색 오일(51 mg, 41%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.46 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.77 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.45 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 1.79분 및 ES^+ m/z 392.08 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0638] **실시예 4: 1-[[4-[3-(하이드록시메틸)-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]피롤리딘-2-온(36)**

[0639] 

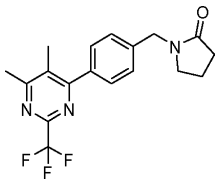
[0640] 2개의 마이크로파 바이알에 걸쳐 아세토니트릴(2 mℓ) 및 물(0.5 mℓ) 중의 1-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-온(**8**)(245 mg, 0.81 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(28.5 mg, 0.041 mmol), [2-클로로-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메탄올(**27**)(172 mg, 0.81 mmol)과 탄산나트륨(258 mg, 2.44 mmol)의 혼합물을 분할하여 질소 흐름 하에 탈기시키고, 마이크로파 반응기에서 140℃에서 15분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 합하고, 물(30 mℓ)로 희석하고, EtOAc(2 x 30 mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 증발시켜 미정제 혼합물을 생성시키고, 이것을 EtOAc:페트롤 1:1 내지 100% EtOAc로 용리되는 칼럼 크로마토그래피(10 g, 실리카)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축 건조시켜 무색 오일(268 mg, 94%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.30 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.06 - 1.99 (m, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 1.55분 및 ES^+ m/z 351.11 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0641] **실시예 5: 4-메틸-2-[4-[(2-옥소피롤리딘-1-일)메틸]페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카보니트릴(37)**

[0642] 

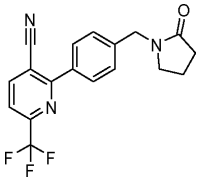
[0643] 아세토니트릴(8 mℓ) 및 물(2 mℓ) 중의 1-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-온(**8**)(165 mg, 0.55 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(19.2 mg, 0.03 mmol), 2-클로로-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카보니트릴(**29**)(120 mg, 0.55 mmol)과 탄산나트륨(174 mg, 1.64 mmol)의 혼합물을 질소 흐름 하에 탈기시키고, 마이크로파 반응기에서 140℃에서 15분 동안 가열하였다. 반응물을 물(15 mℓ)로 희석하고, EtOAc(2 x 20 mℓ)로 추출하였다. 유기물을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 증발시켜 미정제 혼합물을 생성시키고, 이것을 페트롤 중 10% EtOAc 내지 100% EtOAc로 용리되는 칼럼 크로마토그래피(10 g, 실리카)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축 건조시켜 백색 고체(125 mg, 62%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.32 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.48 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 2.33분 및 ES^+ m/z 360.10 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0644] **실시예 6: 1-[[4-[5,6-디메틸-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]페닐]메틸]피롤리딘-2-온(38)**

[0645] 

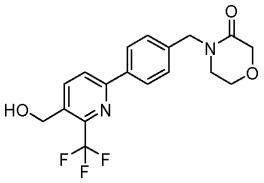
[0646] 아세토니트릴(2 ㎖) 및 물(0.5 ㎖) 중의 1-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-온(**8**)(100 mg, 0.33 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(11.6 mg, 0.020 mmol), 4-클로로-5,6-디메틸-2-(트리플루오로메틸)피리미딘(**30**)(70 mg, 0.33 mmol)과 탄산나트륨(105 mg, 1.00 mmol)의 혼합물을 질소 흐름 하에 탈기시키고, 마이크로파 반응기에서 140℃에서 15분 동안 가열하였다. 반응물을 물(30 ㎖)로 희석하고, 이후 EtOAc(2 x 30 ㎖)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 증발시켜 미정제 혼합물을 생성시키고, 이것을 EtOAc:페트롤 1:1 내지 100% EtOAc로 용리되는 칼럼 크로마토그래피(10 g, 실리카)에 의해 2회 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 무색 오일(56 mg)을 수득하였다. 이 오일을 Et_2O/페트롤로부터 재결정화하여 백색 고체(36 mg, 31%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.32 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.47 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.04 (p, J = 7.8 Hz, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 2.29분 및 ES$^+$ m/z 350.14 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0647] **실시예 7: 2-[4-[(2-옥소피롤리딘-1-일)메틸]페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카보니트릴(39)**

[0648] 

[0649] 아세토니트릴(2 ㎖) 및 물(0.5 ㎖) 중의 1-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-온(**8**)(110 mg, 0.37 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(13 mg, 0.020 mmol), 2-클로로-6-트리플루오로메틸니코티노니트릴(**31**)(75 mg, 0.37 mmol)과 탄산나트륨(116 mg, 1.10 mmol)의 혼합물을 질소 흐름 하에 탈기시키고, 마이크로파 반응기에서 145℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응물을 물(10 ㎖)로 희석하고, EtOAc(2 x 20 ㎖)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 증발시켜 미정제 혼합물을 생성시키고, 이것을 페트롤 중 50% EtOAc 내지 100% EtOAc로 용리되는 칼럼 크로마토그래피(4 g, 실리카)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축 건조시켜 투명한 오일(75 mg, 59%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.32 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 2.17분 및 ES$^+$ m/z 346.09 $[M+H]^+$에서의 생성물

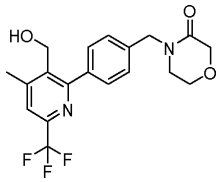
[0650] **실시예 8: 4-[[4-[5-(하이드록시메틸)-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]모르폴린-3-온(40)**

[0651] 

[0652] 아세토니트릴(4 ㎖) 및 물(1 ㎖) 중의 4-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]모르폴린-3-온(**9**)(80 mg, 0.25 mmol), [6-클로로-2-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메탄올(**17**)(59 mg, 0.28 mmol), 탄산나트륨(80 mg, 0.76 mmol)과 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(8.9 mg, 0.010 mmol)의 혼합물을 마이크로파 반응기에서 140℃에서 15분 동안 가열하였다. 반응물을 물(10 ㎖)로 희석하고, 유기 용매를 증발시

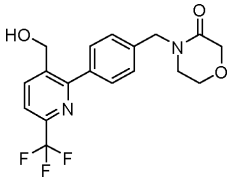
키고, 생성물을 EtOAc(2 x 25 mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mℓ)로 세척하고, 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 증발시켜 미정제 잔류물을 생성시키고, 이것을 EtOAc:페트롤(50:50 내지 100:0)로 용리되는 칼럼 크로마토그래피(ISCO Combiflash, 4 g 실리카)에 의해 2회 정제하였다. 원하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축 건조시켜 백색 고체(27 mg, 29%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 2H), 3.31 (t, J = 5.0 Hz, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 1.49분 및 ES^+ m/z 367.22 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0653] **실시예 9: 4-[[4-[3-(하이드록시메틸)-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]모르폴린-3-온(41)**

[0654] 

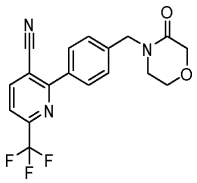
[0655] 아세토니트릴(2 mℓ) 및 물(0.50 mℓ) 중의 4-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]모르폴린-3-온(**9**)(150 mg, 0.47 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(16 mg, 0.02 mmol), [2-클로로-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메탄올(**21**)(106 mg, 0.47 mmol)과 탄산나트륨(150 mg, 1.42 mmol)의 혼합물을 질소 흐름 하에 탈기시키고, 마이크로파 반응기에서 140℃에서 15분 동안 가열하였다. 반응물을 물(10 mℓ)로 희석하고, EtOAc(2 x 20 mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 증발시켜 미정제 혼합물을 생성시키고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 4 g; 구배 용리 페트롤 중 50% EtOAc 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축 건조시켜 백색 고체(75 mg, 42%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.36 - 3.27 (m, 2H), 2.63 (s, 3H); LCMS (4분 방법) R_t = 0.40분 및 ES^+ m/z 381.09 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0656] **실시예 10: 4-[[4-[3-(하이드록시메틸)-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]모르폴린-3-온(42)**

[0657] 

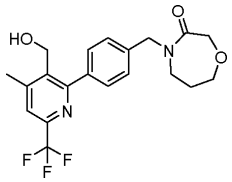
[0658] 아세토니트릴(2 mℓ) 및 물(0.5 mℓ) 중의 4-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]모르폴린-3-온(**9**)(180 mg, 0.57 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(20 mg, 0.030 mmol), [2-클로로-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메탄올(**27**)(120 mg, 0.57 mmol)과 탄산나트륨(180 mg, 1.70 mmol)의 혼합물을 질소 흐름 하에 탈기시키고, 마이크로파 반응기에서 140℃에서 15분 동안 가열하였다. 반응물을 물(30 mℓ)로 희석하고, EtOAc(2 x 30 mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 증발시켜 미정제 혼합물을 생성시키고, 이것을 100% EtOAc로 용리되는 칼럼 크로마토그래피(10 g, 실리카)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축 건조시켜 무색 오일(119 mg, 57%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.86 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 5.2 Hz, 2H); LCMS (7분 방법) R_t = 1.14분 및 ES^+ m/z 367.10 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0659] **실시예 11: 2-[4-[(3-옥소모르폴린-4-일)메틸]페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카보니트릴(43)**

[0660] 

[0661] 아세토니트릴(2 ㎖) 및 물(0.5 ㎖) 중의 4-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]모르폴린-3-온(**9**)(100 mg, 0.32 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(11 mg, 0.020 mmol), 2-클로로-6-트리플루오로메틸니코티노니트릴(**31**)(65 mg, 0.32 mmol)과 탄산나트륨(100 mg, 0.95 mmol)의 혼합물을 질소 흐름 하에 탈기시키고, 마이크로파 반응기에서 135℃에서 15분 동안 가열하였다. 반응물을 물(10 ㎖)로 희석하고, EtOAc(2 x 20 ㎖)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 증발시켜 미정제 혼합물을 생성시키고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 10 g; 구배 용리 100% 페트롤 내지 페트롤 중 50% EtOAc)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축 건조시켜 무색 오일로서 *표제 화합물*을 수득하였고, 이것은 정치 시 고화되었다(63 mg, 53%); R_f 0.52 (1:1 에틸 아세테이트:페트롤); ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.87 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 5.1 Hz, 2H); LCMS (7분 방법) R_t = 3.11분 및 ES^+ m/z 362.07 $[M+H]^+$에서의 생성물

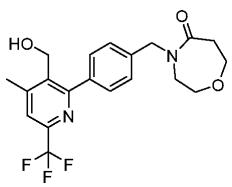
[0662] **실시예 12: 4-[[4-[3-(하이드록시메틸)-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]-1,4-옥사제판-3-온(44)**

[0663] 

[0664] 아세토니트릴(2 ㎖) 및 물(0.5 ㎖) 중의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(11 mg, 0.020 mmol), 탄산나트륨(99 mg, 0.93 mmol), 4-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]-1,4-옥사제판-3-온(**10**)(123 mg, 0.37 mmol)과 [2-클로로-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메탄올(**21**)(70 mg, 0.31 mmol)의 혼합물을 질소 흐름 하에 탈기시키고, 마이크로파 반응기에서 140℃에서 15분 동안 조사하였다. 반응물을 물(30 ㎖)로 희석하고, 이후 EtOAc(2 x 30 ㎖)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 증발시켜 미정제 혼합물을 생성시키고, 이것을 EtOAc:페트롤 1:1 내지 100% EtOAc로 용리되는 칼럼 크로마토그래피(25 g, 실리카)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축 건조시켜 무색 오일로서 *표제 화합물*을 수득하였고, 이것은 정치 시 고화되었다(110 mg, 87%);

[0665] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 1.72분 및 ES^+ m/z 395.12 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0666] **실시예 13: 4-[[4-[3-(하이드록시메틸)-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]-1,4-옥사제판-5-온(45)**

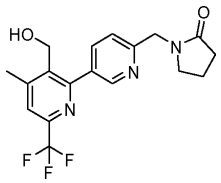
[0667] 

[0668] 아세토니트릴(2 ㎖) 및 물(0.5 ㎖) 중의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(11 mg, 0.02 mmol), 탄산나트륨(99 mg, 0.93 mmol), 4-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]-1,4-옥사제판-

5-온(**11**)(123 mg, 0.37 mmol)과 [2-클로로-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메탄올(**21**)(70 mg, 0.31 mmol)의 혼합물을 질소 흐름 하에 탈기시키고, 마이크로파 반응기에서 140℃에서 15분 동안 조사하였다. 반응물을 물(30 mℓ)로 희석하고, 이후 EtOAc(2 x 30 mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 증발시켜 미정제 혼합물을 생성시키고, 이것을 EtOAc:페트롤 1:1 내지 100% EtOAc로 용리되는 칼럼 크로마토그래피(25 g, 실리카)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 무색 오일로서 *표제 화합물*을 수득하였고, 이것은 정치 시 고무질의 백색 고체(104 mg, 85%)로 고화되었다;

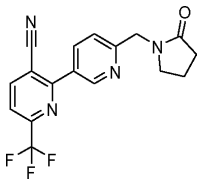
[0669] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.63 (s, 3H); LCMS (4분 방법) R_t = 1.66분 및 ES^+ m/z 395.13 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0670] **실시예 14: 1-[[5-[3-(하이드록시메틸)-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-2-피리딜]메틸]피롤리딘-2-온(46)**

[0671] 

[0672] 아세토니트릴(2 mℓ) 및 물(0.5 mℓ) 중의 1-[[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-피리딜]메틸]피롤리딘-2-온(**12**)(138 mg, 0.46 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(16.0 mg, 0.02 mmol), [2-클로로-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메탄올(**21**)(103 mg, 0.46 mmol)과 탄산나트륨(145 mg, 1.37 mmol)의 혼합물을 질소 흐름 하에 탈기시키고, 마이크로파 반응기에서 140℃에서 15분 동안 가열하였다. 반응물을 물(10 mℓ)로 희석하고, EtOAc(2 x 20 mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 증발시켜 미정제 혼합물을 생성시켰다. 미정제 재료를 PE 중 50% EtOAc 내지 100% EtOAc, 이어서 EtOAc 중 5% MeOH로 용리되는 칼럼 크로마토그래피(4 g, 실리카)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축 건조시켜 백색 고체(84 mg, 50%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.90 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.71 (s, 4H), 3.48 (t, J = 7.2, Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.47 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 1.07분 및 ES^+ m/z 366.22 $[M+H]^+$에서의 생성물

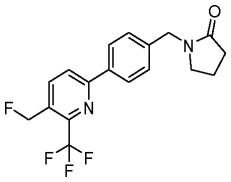
[0673] **실시예 15: 2-[6-[(2-옥소피롤리딘-1-일)메틸]-3-피리딜]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카보니트릴(48)**

[0674] 

[0675] 1,4-디옥산(50 mℓ) 중의 1-[(5-브로모-2-피리딜)메틸]피롤리딘-2-온(**7**)(1.0 g, 3.92 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(1.19 g, 4.7 mmol) 및 아세트산칼륨(1.15 g, 11.8 mmol)을 함유하는 플라스크를 배기시키고, 질소로 3회 충전하였다. Pd(dppf)Cl_2(143 mg, 0.20 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 95℃에서 26시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, 2-클로로-6-트리플루오로메틸니코티노니트릴(**31**)(810 mg, 3.92 mmol), 탄산나트륨(1.25 g, 11.8 mmol), Pd(dppf)Cl_2(143 mg, 0.20 mmol) 및 물(10 mℓ)을 첨가하고, 반응 플라스크를 배기시키고, 질소로 3회 충전하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, 여기서 이것을 염수(50 mℓ)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(40 g 실리카, 페트롤:EtOAc, 100:0 내지 0:100)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 담황색 오일로서 *표제 화합물*을 수득하고, 이것은 정치 시 고화되어 베이지색 고체(1.2 g, 84%)를 생성시켰다; R_f 0.17 (100% 에틸 아세테이트); ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.18 (d, J = 2.3

Hz, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.09 (p, J = 7.6 Hz, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 1.78분 및 ES^+ m/z 347.23 $[M+H]^+$에서의 생성물

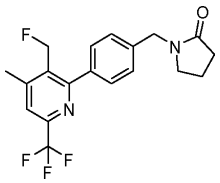
[0676] **실시예 16: 1-[[4-[5-(플루오로메틸)-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]피롤리딘-2-온(49)**



[0677]

[0678] 얼음 욕에서 냉각된, 디클로로메탄(4 mℓ) 중의 1-[[4-[5-(하이드록시메틸)-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]피롤리딘-2-온(**32**)(80 mg, 0.23 mmol)에 [비스(2-메톡시에틸)아미노]황 트리플루오라이드(톨루엔 중 50 중량% 용액)(84 μℓ, 0.46 mmol)를 적가하였다. 반응물을 천천히 실온까지 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 더 많은 [비스(2-메톡시에틸)아미노]황 트리플루오라이드(톨루엔 중 50 중량% 용액)(84 μℓ, 0.46 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 욕에서 냉각시키고, sat. aq. $NaHCO_3$(5 mℓ)을 첨가하여 켄칭하고, 층을 분리시키고, 수성 층을 DCM(2 x 10 mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mℓ)로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피(페트롤 중 10% EtOAc 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 백색 고체(43 mg, 49%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 46.7 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.29 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 2.58분 및 ES^+ m/z 353.11 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0679] **실시예 17: 1-[[4-[3-(플루오로메틸)-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]피롤리딘-2-온(50)**

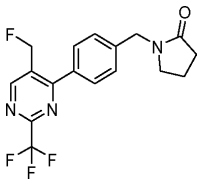


[0680]

[0681] 0℃에서의 DCM(4 mℓ) 중의 1-[[4-[3-(하이드록시메틸)-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]피롤리딘-2-온(**33**)(66 mg, 0.18 mmol)의 용액에 [비스(2-메톡시에틸)아미노]황 트리플루오라이드(톨루엔 중 50 중량% 용액)(100 μℓ, 0.54 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 천천히 실온까지 가온시키고, 밤새 교반하였다. [비스(2-메톡시에틸)아미노]황 트리플루오라이드(톨루엔 중 50 중량% 용액)(52 μℓ, 0.28 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 sat. aq. $NaHCO_3$(5 mℓ)을 첨가하여 켄칭하고, 층을 상 분리기를 사용하여 분리시켰다. 유기 층을 감압 하에 농축시키고, 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 4 g, 구배 용리: 페트롤 중 10% EtOAc 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축 건조시켜 백색 고체(47 mg, 71%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다;

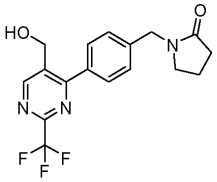
[0682] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.57 (d, J = 8.3, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.3, 2H), 5.43 (d, J = 48.0 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.31 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.47 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.13 - 1.88 (m, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 2.58분 및 ES^+ m/z 367.08 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0683] **실시예 18: 1-[[4-[5-(플루오로메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]페닐]메틸]피롤리딘-2-온(51)**

[0684] 

[0685] 얼음 욕에서 냉각된, DCM(4 mℓ) 중의 1-[[4-[5-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]페닐]메틸]피롤리딘-2-온(**35**)(62 mg, 0.18 mmol)에 [비스(2-메톡시에틸)아미노]황 트리플루오라이드(톨루엔 중 50 중량% 용액)(65 ㎕, 0.35 mmol)를 적가하였다. 반응물을 천천히 실온까지 가온시키고, 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 욕에서 냉각시키고, sat. aq. $NaHCO_3$(5 mℓ)을 첨가하여 켄칭하고, 층을 분리시키고, 수성 층을 DCM(2 x 10 mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mℓ)로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피(페트롤:EtOAc, 구배 10:90 내지 0:100)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 백색 고체(61 mg, 98%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.06 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.53 (d, J = 47.2 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.05 (p, J = 7.6 Hz, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 2.11분 및 ES^+ m/z 354.12 $[M+H]^+$에서의 생성물

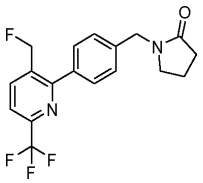
[0686] 출발 재료인 1-[[4-[5-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]페닐]메틸]피롤리딘-2-온(**35**)을 하기한 바와 같이 제조하였다:

[0687] 

(35)

[0688] 아세토니트릴(2 mℓ) 및 물(0.5 mℓ) 중의 1-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-온(**8**)(130 mg, 0.43 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(15 mg, 0.02 mmol), [4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]메탄올(**25**)(92 mg, 0.43 mmol)과 탄산나트륨(137 mg, 1.29 mmol)의 혼합물을 질소 흐름 하에 탈기시키고, 마이크로파 반응기에서 140℃에서 15분 동안 가열하였다. 반응물을 물(30 mℓ)로 희석하고, EtOAc(2 x 30 mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 증발시켜 미정제 혼합물을 생성시키고, 이것을 100% EtOAc로 용리되는 칼럼 크로마토그래피(10 g, 실리카)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 백색 고체(85 mg, 56%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.11 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.32 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.04 (p, J = 7.7 Hz, 2H); LCMS (7분 방법) R_t = 2.32분 및 ES^+ m/z 352.04 $[M+H]^+$에서의 생성물

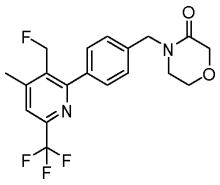
[0689] **실시예 19: 1-[[4-[3-(플루오로메틸)-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]피롤리딘-2-온(52)**

[0690] 

[0691] 얼음 욕에서 냉각된, DCM(4 mℓ) 중의 1-[[4-[3-(하이드록시메틸)-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]피롤리딘-2-온(**36**)(102 mg, 0.29 mmol)에 [비스(2-메톡시에틸)아미노]황 트리플루오라이드(톨루엔 중 50 중량% 용액)(107 ㎕, 0.58 mmol)를 적가하였다. 반응물을 천천히 실온까지 가온시키고, 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합

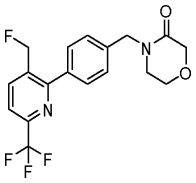
물을 얼음 욕에서 냉각시키고, sat. aq. $NaHCO_3$(5 mℓ)을 첨가하여 켄칭하고, 층을 분리시키고, 수성 층을 DCM(2 x 10 mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mℓ)로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피(페트롤:EtOAc, 1:1 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축 건조시켜 무색 오일(74 mg, 72%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.45 (d, J = 47.3 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.31 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.03 (p, J = 7.5 Hz, 2H); LCMS (7분 방법) R_t = 3.26분 및 ES^+ m/z 353.07 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0692] **실시예 20: 4-[[4-[3-(플루오로메틸)-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]모르폴린-3-온(53)**

[0693] 

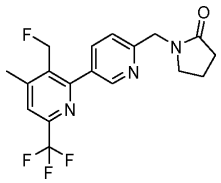
[0694] 0℃에서의 DCM(4 mℓ) 중의 4-[[4-[3-(하이드록시메틸)-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]모르폴린-3-온(**41**)(40 mg, 0.11 mmol)의 용액에 [비스(2-메톡시에틸)아미노]황 트리플루오라이드(톨루엔 중 50 중량% 용액)(58 μℓ, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 천천히 실온까지 가온시키고, 밤새 교반하였다. 더 많은 [비스(2-메톡시에틸)아미노]황 트리플루오라이드(톨루엔 중 50 중량% 용액)(30 μℓ, 0.16 mmol)를 첨가하고, 반응물을 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 sat. aq. $NaHCO_3$(5 mℓ)을 첨가하여 켄칭하고, 층을 상 분리기를 사용하여 분리시키고, 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 4 g, 구배 용리: 페트롤 중 10% EtOAc 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축 건조시켜 백색 고체(25 mg, 62%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.62 - 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.43 (d, J = 47.6 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.87 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H); LCMS (4분 방법) R_t = 2.44분 및 ES^+ m/z 383.10 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0695] **실시예 21: 4-[[4-[3-(플루오로메틸)-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]모르폴린-3-온(54)**

[0696] 

[0697] 얼음 욕에서 냉각된, DCM(4 mℓ) 중의 4-[[4-[3-(하이드록시메틸)-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]모르폴린-3-온(**42**)(80 mg, 0.22 mmol)에 [비스(2-메톡시에틸)아미노]황 트리플루오라이드(톨루엔 중 50 중량% 용액)(243 μℓ, 0.66 mmol)를 적가하였다. 반응물을 천천히 실온까지 가온시키고, 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 욕에서 냉각시키고, sat. aq. $NaHCO_3$(5 mℓ)을 첨가하여 켄칭하고, 층을 분리시키고, 수성 층을 DCM(2 x 10 mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mℓ)로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피(페트롤 중 50% EtOAc 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축 건조시켜 무색 오일(74 mg, 92%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; R_f 0.28 (1:1 에틸 아세테이트:페트롤); ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.45 (d, J = 47.2 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.87 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 5.1 Hz, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 0.56분 및 ES^+ m/z 369.07 $[M+H]^+$에서의 생성물

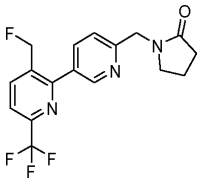
[0698] **실시예 22: 1-[[5-[3-(플루오로메틸)-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-2-피리딜]메틸]피롤리딘-2-온(55)**



[0699]

[0700] 0℃에서의 DCM(4 mℓ) 중의 1-[[5-[3-(하이드록시메틸)-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-2-피리딜]메틸]피롤리딘-2-온(**46**)(70 mg, 0.19 mmol)의 용액에 [비스(2-메톡시에틸)아미노]황 트리플루오라이드(톨루엔 중 50 중량% 용액)(70 ㎕, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 천천히 실온까지 가온시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 욕에서 냉각시키고, sat. aq. $NaHCO_3$(5 mℓ)을 첨가하여 켄칭하고, 층을 분리시키고, 수성 층을 DCM(2 x 10 mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mℓ)로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 4 g, 구배 용리: 페트롤 중 50% EtOAc 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축 건조시켜 백색 고체(30 mg, 43%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 47.6 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.48 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.48 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.08 (p, J = 7.2 Hz, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 1.71분 및 ES^+ m/z 368.22 $[M+H]^+$에서의 생성물

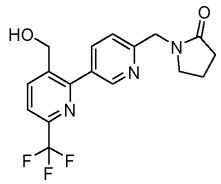
[0701] **실시예 23: 1-[[5-[3-(플루오로메틸)-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-2-피리딜]메틸]피롤리딘-2-온(56)**



[0702]

[0703] 얼음 욕에서 냉각된, DCM(4 mℓ) 중의 1-[[5-[3-(하이드록시메틸)-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-2-피리딜]메틸]피롤리딘-2-온(**47**)(44 mg, 0.13 mmol)에 [비스(2-메톡시에틸)아미노]황 트리플루오라이드(톨루엔 중 50 중량%)(46 ㎕, 0.25 mmol)를 적가하였다. 반응물을 천천히 실온까지 가온시키고, 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 욕에서 냉각시키고, sat. aq. $NaHCO_3$(5 mℓ)을 첨가하여 켄칭하고, 층을 분리시키고, 수성 층을 DCM(2 x 10 mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mℓ)로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피(페트롤:EtOAc, 구배 10:90 내지 0:100)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축 건조시켜 무색 오일(28 mg, 63%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 47.2 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 1.63분 및 ES^+ m/z 354.22 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0704] 출발 재료 1-[[5-[3-(하이드록시메틸)-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-2-피리딜]메틸]피롤리딘-2-온(**47**)을 하기한 바와 같이 제조하였다:

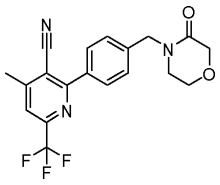


[0705] **(47)**

[0706] 아세토니트릴(2 mℓ) 및 물(0.5 mℓ) 중의 1-[[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-피리딜]메틸]피롤리딘-2-온(**12**)(95 mg, 0.31 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(11 mg, 0.020 mmol),

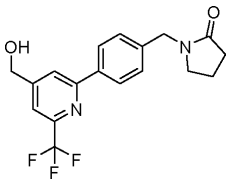
[2-클로로-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메탄올(**27**)(66 mg, 0.31 mmol)과 탄산나트륨(100 mg, 0.94 mmol)의 혼합물을 질소 흐름 하에 탈기시키고, 마이크로파 반응기에서 140℃에서 15분 동안 가열하였다. 반응물을 물(30 mℓ)로 희석하고, EtOAc(2 x 30 mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 증발시켜 미정제 혼합물을 생성시키고, 이것을 MeOH:EtOAc(0:100 내지 5:95)로 용리되는 칼럼 크로마토그래피(10 g, 실리카)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축 건조시켜 무색 오일로서 *표제 화합물*을 수득하고, 이것은 정치 시 미백색 고체(59 mg, 53%)로 고화되었다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.79 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.47 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 0.58분 및 ES^+ m/z 352.23 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0707] **실시예 24: 4-메틸-2-[4-[(3-옥소모르폴린-4-일)메틸]페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카보니트릴(57)**

[0708] 

[0709] 아세토니트릴(0.45 mℓ) 및 물(0.050 mℓ) 중의 4-[[4-[3-(하이드록시메틸)-4-메틸-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]모르폴린-3-온(**41**)(30 mg, 0.079 mmol)의 용액에 (디아세톡시요오도)벤젠(55 mg, 0.17 mmol), TEMPO(0.62 mg, 0.0039 mmol) 및 아세트산암모늄(24 mg, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 탈이온수(10 mℓ)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(5 g 실리카, 페트롤:EtOAc, 100:0 내지 0:100)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 황색 오일(15 mg, 48%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; R_f 0.24 (1:1 에틸 아세테이트: 페트롤); ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 3.38 - 3.26 (m, 2H), 2.75 (s, 3H); LCMS (4분 방법) R_t = 0.57분 및 ES^+ m/z 376.06 $[M+H]^+$에서의 생성물

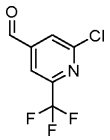
[0710] **실시예 25: 1-[[4-[4-(하이드록시메틸)-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]피롤리딘-2-온(61)**

[0711] 

[0712] 실온에서의 메틸 알코올(2 mℓ) 중의 2-[4-[(2-옥소피롤리딘-1-일)메틸]페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-카브알데하이드(**60**)(38 mg, 0.11 mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드(10 mg, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 탈이온수(3 mℓ) 및 DCM(3 mℓ)에 용해시켰다. 상을 분리시키고, 수성 상을 DCM(3 x 5 mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(5 g 실리카, EtOAc:MeOH, 100:0 내지 95:5)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 백색 고체(10 mg, 25%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; R_f 0.14 (100% 에틸 아세테이트); ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.28 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.46 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.11 - 1.91 (m, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 1.40분 및 ES^+ m/z 351.09 $[M+H]^+$에서의 생성물.

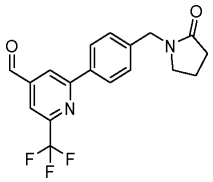
[0713] 출발 재료(**60**)를 하기한 바와 같이 제조하였다:

[0714] **2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-카브알데하이드(59)**

[0715] 

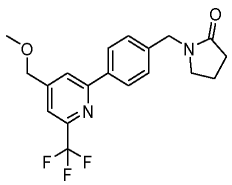
[0716] 실온에서의 테트라하이드로푸란(40 ㎖) 중의 2-클로로-6-트리플루오로메틸피리딘(**58**)(2.0 g, 11.0 mmol)의 용액에 2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 복합체 용액(THF/톨루엔 중의 1 M)(13.2 ㎖, 13.2 mmol)을 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 어두운 반응 혼합물을 -78℃까지 냉각시키고, 테트라하이드로푸란(10 ㎖) 중의 *N*,*N*-디메틸포름아미드(1.71 ㎖, 22.0 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이후 실온까지 가온되게 하고, 여기서 이것을 추가 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl(75 ㎖)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 x 75 ㎖)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(25 g 실리카, 페트롤:EtOAc, 100:0 내지 90:10)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 오렌지색 오일(830 mg, 34%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; R_f 0.21 (5:95 MeOH:에틸 아세테이트); ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H); LCMS (4분 방법) R_t = 2.27분 및 ES^+ m/z 242.02, 244.01 $[M+MeOH+H]^+$에서의 생성물(Cl 동위원소)

[0717] **2-[4-[(2-옥소피롤리딘-1-일)메틸]페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-카브알데하이드(60)**

[0718] 

[0719] 아세토니트릴(4 ㎖) 및 물(1 ㎖) 중의 1-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-온(**8**)(100 mg, 0.33 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(12 mg, 0.020 mmol), 2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-카브알데하이드(**59**)(70 mg, 0.33 mmol)와 탄산나트륨(106 mg, 1.00 mmol)의 혼합물을 질소 흐름 하에 탈기시키고, 마이크로파 반응기에서 145℃에서 20분 동안 가열하였다. 반응물을 물(15 ㎖)로 희석하고, EtOAc(3 x 20 ㎖)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(10 g 실리카, EtOAc:MeOH, 100:0 내지 95:5)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 담황색 오일(65 mg, 48%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; R_f 0.44 (5:95 MeOH:에틸 아세테이트); ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.20 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 2.33분 및 ES^+ m/z 349.06 $[M+H]^+$에서의 생성물

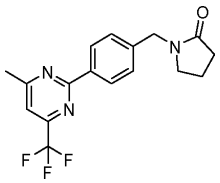
[0720] **실시예 26: 1-[[4-[4-(메톡시메틸)-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]피롤리딘-2-온(62)**

[0721] 

[0722] 테트라하이드로푸란(1 ㎖) 중의 1-[[4-[4-(하이드록시메틸)-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]피롤리딘-2-온(**61**)(17 mg, 0.05 mmol)의 용액에 수소화나트륨(오일 중 60%)(5.6 mg, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 황색 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 후 요오도메탄(9.0 ㎕, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후 MeOH(100 ㎕)에 의해 켄칭하고, 이후 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(5 g 실리카, 페트롤:EtOAc, 100:0 내지 0:100)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜

황색 검(11 mg, 56%)으로서 *표제 화합물*을 수득하였다; R_f 0.16 (100% 에틸 아세테이트); ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.29 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.02 (p, J = 7.5 Hz, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 3.01분 및 ES^+ m/z 365.09 $[M+H]^+$에서의 생성물

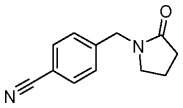
[0723] **실시예 27: 1-[[4-[4-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]페닐]메틸]피롤리딘-2-온(67)**

[0724] 

[0725] 에탄올(500 μℓ) 중의 아세트산; 4-[(2-옥소피롤리딘-1-일)메틸]벤즈아미딘(**66**)(99 mg, 0.36 mmol), (*E*)-1,1,1-트리플루오로-4-메톡시-3-펜텐-2-온(50 mg, 0.30 mmol) 및 나트륨 에톡사이드(24 mg, 0.36 mmol)의 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(10 g 실리카, 페트롤:EtOAc, 100:0 내지 0:100)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 무색 오일로서 *표제 화합물*을 수득하였고, 이것은 정치 시 고화되었다(75 mg, 74%); R_f 0.25 (8:2 에틸 아세테이트:페트롤); ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 3.28 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.46 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.01 (p, J = 7.5 Hz, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 0.66분 및 ES^+ m/z 336.11 $[M+H]^+$에서의 생성물

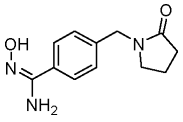
[0726] 출발 재료(**66**)를 하기한 바와 같이 제조하였다:

[0727] **4-[(2-옥소피롤리딘-1-일)메틸]벤조니트릴(64)**

[0728] 

[0729] 0℃에서의 *N*,*N*-디메틸포름아미드(10 mℓ) 중의 피롤리딘-2-온(0.79 mℓ, 10.2 mmol)의 용액에 수소화나트륨(오일 중 60%)(489 mg, 12.2 mmol)을 분액으로 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 약 30분 동안 교반하며 두었다. 이후, 4-(브로모메틸)벤조니트릴(**63**)(2.0 g, 10.2 mmol)을 5분에 걸쳐 분액으로 첨가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc(100 mℓ)로 희석하였다. 유기 층을 염수(3 x 100 mℓ)로 세척하고, 건조($MgSO_4$)시키고, 용매를 감압 하에 증발시키고, 미정제물을 EtOAc:페트롤(50:50 내지 100:0)로 용리되는 플래시 크로마토그래피(Biotage, 25 g)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 증발시켜 백색 고체(1.72 g, 82%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*)) δ 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.29 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.05 (p, J = 7.5 Hz, 2H); LCMS (7분 방법) R_t = 1.27분 및 ES^+ m/z 201.11 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0730] ***N'*-하이드록시-4-[(2-옥소피롤리딘-1-일)메틸]벤즈아미딘(65)**

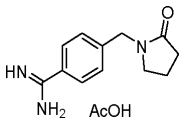
[0731] 

[0732] 에탄올(10 mℓ) 중의 4-[(2-옥소피롤리딘-1-일)메틸]벤조니트릴(**64**)(660 mg, 3.30 mmol)에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(687 mg, 9.89 mmol), 이어서 탄산칼륨(1.37 g, 9.89 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간에서 환류에서 가열하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 염수(50 mℓ)로 희석하고, DCM(5 x 50 mℓ)으로 광범위하게 추출하였다. 합한 유기 층을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 증발시켜 백색 폼(745

mg, 76%)으로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.22 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 2H);

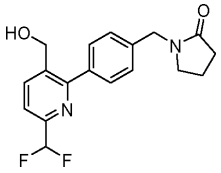
[0733] LCMS (4분 방법) R_t = 0.31분 및 ES^+ m/z 234.12 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0734] **아세트산; 4-[(2-옥소피롤리딘-1-일)메틸]벤즈아미딘(66)**

[0735] 

[0736] 아세트산(20 mℓ) 중의 *N'*-하이드록시-4-[(2-옥소피롤리딘-1-일)메틸]벤즈아미딘(**65**)(740 mg, 3.17 mmol)에 아세트산 무수물(0.45 mℓ, 4.76 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 이후 탄소상 10% 팔라듐(101 mg)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 수소화하였다(1 bar 수소). 촉매를 여과시키고, 아세트산/메탄올로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 증발시켜 베이지색 고체(945 mg, 84%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.81 (s, 3H); LCMS (7분 방법) R_t = 0.45분 및 ES^+ m/z 218.23 $[M+H]^+$에서의 생성물

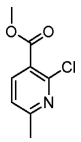
[0737] **실시예 28: 1-[[4-[6-(디플루오로메틸)-3-(하이드록시메틸)-2-피리딜]페닐]메틸]피롤리딘-2-온(74)**

[0738] 

[0739] 아세토니트릴(3 mℓ) 및 물(1 mℓ) 중의 1-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-온(**8**)(185 mg, 0.61 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(21 mg, 0.03 mmol), [2-클로로-6-(디플루오로메틸)-3-피리딜]메탄올(**73**)(119 mg, 0.61 mmol)과 탄산나트륨(195 mg, 1.84 mmol)의 혼합물을 질소 흐름 하에 탈기시키고, 마이크로파 반응기에서 135℃에서 15분 동안 가열하였다. 반응물을 물(10 mℓ)로 희석하고, EtOAc(2 x 20 mℓ)로 추출하였다. 유기물을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고 감압 하에 농축시켜 미정제 혼합물을 생성시키고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 10 g; 구배 용리 페트롤 중 10% EtOAc 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 밝은 황색 고체(105 mg, 49%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.68 (t, J = 55.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.30 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 1.01분 및 ES^+ m/z 333.09 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0740] 출발 재료(**73**)를 하기한 바와 같이 제조하였다:

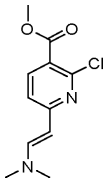
[0741] **메틸 2-클로로-6-메틸-피리딘-3-카복실레이트(69)**

[0742] 

[0743] *N,N*-디메틸포름아미드(50 mℓ) 중의 2-클로로-6-메틸피리딘-3-카복실산(**68**)(5.0 g, 29.1 mmol)의 용액에 탄산칼륨(12.1 g, 87.4 mmol), 이어서 요오도메탄(5.4 mℓ, 87.4 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(50 mℓ)로 희석하고, 현탁액을 여과시켰다. 이후, 여과액을 농축시키고, 남은 잔류물을 EtOAc(150 mℓ)에 채웠다. 용액을 물(75 mℓ) 및 염수(75 mℓ)로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조

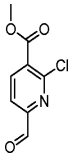
시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 *표제 화합물*을 수득하였고 황색 오일(5.0g, 91%)이 남도록 하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.59 (s, 3H); LCMS (4분 방법) R_t = 1.14분 및 ES^+ m/z 186.19 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0744] **메틸 2-클로로-6-[(*E*)-2-(디메틸아미노)비닐]피리딘-3-카복실레이트(70)**

[0745] 

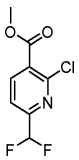
[0746] *N*,*N*-디메틸포름아미드(25 mℓ) 중의 메틸 2-클로로-6-메틸-피리딘-3-카복실레이트(**69**)(5.0 g, 26.9 mmol)의 혼합물에 *N*,*N*-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(8.9 mℓ, 67.4 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 120℃까지 가열하였다. *N*,*N*-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(4.3 mℓ, 32.3 mmol)을 첨가하고, 120℃에서 추가 3시간 동안 가열을 계속하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 오렌지색 잔류물을 EtOAc(100 mℓ)에 채우고, 용액을 물(80 mℓ) 및 염수(80 mℓ)로 세척하였다. 유기 층을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 오렌지색 오일(6.2g, 86%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.96 (s, 6H); LCMS (4분 방법) R_t = 0.92분 및 ES^+ m/z에서의 생성물, 원하는 질량 이온이 관찰되지 않았다.

[0747] **메틸 2-클로로-6-포르밀-피리딘-3-카복실레이트(71)**

[0748] 

[0749] 물(25 mℓ) 중의 나트륨 페리오데이트(9.95 g, 46.5 mmol)의 용액을 실온에서 테트라하이드로푸란(80 mℓ) 중의 메틸 2-클로로-6-[(*E*)-2-(디메틸아미노)비닐]피리딘-3-카복실레이트(**70**)(5.6 g, 23.2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 약 2시간 동안 교반하고, 이후 나트륨 티오설페이트의 수성 용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 여과시키고, 여과액을 더 많은 물(100 mℓ)로 희석하고, EtOAc(2 x 100 mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mℓ)로 세척하고, 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 오렌지색 고체를 수득하였다. (3.9 g). 미정제 재료를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 25 g; 구배 용리 100% 페트롤 내지 페트롤 중 50% EtOAc)에 의해 2회 정제하였다. 원하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 오렌지색 고체(838 mg, 14%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.04 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H); LCMS (4분 방법) R_t = 0.97분 및 ES^+ m/z 200.17 $[M+H]^+$에서의 생성물

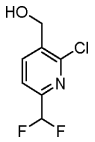
[0750] **메틸 2-클로로-6-(디플루오로메틸)피리딘-3-카복실레이트(72)**

[0751] 

[0752] 0℃에서의 DCM(5 mℓ) 중의 메틸 2-클로로-6-포르밀-피리딘-3-카복실레이트(**71**)(200 mg, 1.0 mmol)의 용액에 [비스(2-메톡시에틸)아미노]황 트리플루오라이드(톨루엔 중 50 중량% 용액)(0.46 mℓ, 2.51 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 sat. aq. $NaHCO_3$으로 켄칭하였으며, 층을 분리시키고, 수성 층을 DCM(2 x 15 mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(25 mℓ)로 세척하고, 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 밝은 황색 오일이 남도록 하였다. 이 오일을 칼럼 크로마토그

래피(10 g, SiO_2; 구배 용리 100% 페트롤 내지 페트롤 중 80% EtOAc)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 백색 고체(113 mg, 48%)로서 *표제 화합물*을 수득하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 54.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H); LCMS (4분 방법) R_t = 2.30분 및 ES^+ m/z 222.09 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0753] **2-클로로-6-(디플루오로메틸)-3-피리딜]메탄올(73)**

[0754] 

[0755] 0℃에서의 DCM(15 mℓ) 중의 메틸 2-클로로-6-(디플루오로메틸)피리딘-3-카복실레이트(**72**)(170 mg, 0.77 mmol)의 용액에 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(톨루엔 중 1 M 용액)(2.3 mℓ, 2.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 천천히 실온까지 가온되게 하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 sat. aq. 로첼 염으로 켄칭하고, 30분 동안 교반한 후 감압 하에 농축시켰다. 이후, 생성물을 DCM(3 x 20 mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mℓ)로 세척하고, ($MgSO_4$) 위에서 건조시키고, 여과시키고, 이후 감압 하에 농축시켜 투명한 오일로서 *표제 화합물*을 수득하였고, 이것은 정치 시 고화되었다(130 mg, 83%); ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H); LCMS (4분 방법) R_t = 0.70분 및 ES^+ m/z 194.13 $[M+H]^+$에서의 생성물

[0756] **생물학적 데이터**

[0757] **AMPA 칼슘 이온 유입 검정**

[0758] 글루타메이트 수용체-매개된 반응을 강화시키는 본 발명의 화합물의 능력은 형광 칼슘-지시자 염료를 사용하여 결정되었다.

[0759] 인간 GluR2 플립(비편집됨) AMPA 수용체 아단위(GlaxoSmithKline으로부터 얻음)를 안정하게 발현하는 HEK 293 세포의 합류 단층(confluent monolayer)을 함유하는 96웰 플레이트를 제조하였다. 이들 세포는 기능적 동종사합체 AMPA 수용체를 형성하였다. 웰에서의 조직 배양 배지를 버리고, 웰을 각각 세포주에 대한 표준 완충액(145 μM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$, 2 mM $CaCl_2$, 20 mM N-[2-하이드록시에틸]-피페라진-N-[2-에탄설폰산(HEPES), 5.5 mM 글루코스, pH 7.3)으로 3회 세척하였다. 이후, 플레이트를 암소에서 2 μM 칼슘 6 염료(Molecular Devices)와 60분 동안 항온처리하였다. 항온처리 후, 각각의 웰을 완충액(80 ㎕)으로 3회 세척하였다.

[0760] 본 발명의 화합물을 10 mM의 스톡 농도로 디메틸설폭사이드(DMSO)에 용해시켰다. 이들 용액을 DMSO로 추가로 희석하였다. 다른 화합물 플레이트 및 완충액(200 ㎕)에 대한 각각의 희석액(4 ㎕)을 첨가하였다. 100 mM의 농도를 생성시키도록 물에 나트륨 글루타메이트를 용해시켜 효능제 자극 플레이트(글루타메이트)를 제조하였다. 이 용액을 500 μM의 최종 농도를 생성시키도록 완충액으로 희석하고, 다른 96웰 플레이트(200 ㎕/웰)에 분배하였다.

[0761] 이후, 세포 플레이트를 형광 영상화 플레이트 판독기, 예컨대 Flexstation 3(Molecular Devices)으로 옮겼다. 10초 내지 240초 기간에 걸쳐 기준치 형광을 취하고, 이후 표준 완충 용액 중에 구성된 본 발명의 화합물을 함유하는 각각의 플레이트로부터 40 ㎕를 첨가하였다. 40 μM 내지 4 pM의 최종 농도 범위를 생성시키도록 부피를 선택하였다. 이후, 4분 기간에 걸쳐 형광을 판독하였다. 마지막 첨가 후 피크 형광을 측정함으로써 화합물의 활성을 결정하였다. 또한 최대 반응에서의 사이클로티아지드(즉, 40 μM 초과)에 의해 유도된 형광 증가에 대하여 활성이 표시될 수 있다.

[0762] **고유 청소율(CLi)**

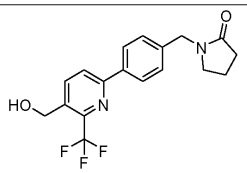
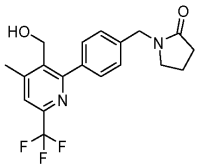
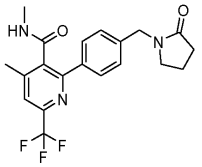
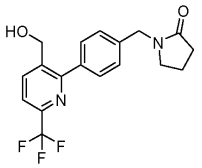
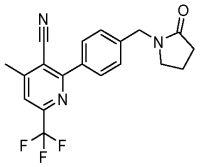
[0763] 하기 검정을 이용하여 래트 및 인간 간세포에서 소정의 화합물의 시험관내 고유 청소율을 측정하였다.

[0764] 0.2% DMSO 및 4 μM 시험 물품을 함유하는 95 ㎕의 PBS(pH 7) 내로 희석된 5 ㎕의 마이크로솜(20 mg/mℓ, Corning BV)을 PBS 중의 100 ㎕의 예열된 4 mM NADPH(최종 농도: 0.5 mg/mℓ 마이크로솜, 2 μM 시험 물품, 0.1% DMSO 및 2 mM NADPH)의 첨가 전에 1000 rpm에서 37℃ 진탕에서 항온처리하였다. 완전히 혼합한 후 T = 0

샘플(40 ㎕)을 2 μM 내부 표준품(카베마자핀)을 함유하는 빙내 메탄올에 바로 켄칭하였다. 3개의 추가의 샘플을 3분, 9분 및 30분째에 동일한 방식으로 켄칭하였다. 샘플을 30분 동안 얼음에서 항온처리한 후 4000 rpm+에서 200분 동안 원심분리하였다. 기질 고갈 속도를 결정하기 위해 계산된 시험 물품:카베마자핀 피크 면적 비율 및 LCMS를 통해 상청액을 분석하였다.

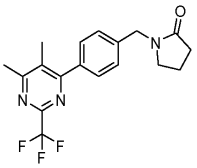
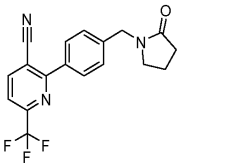
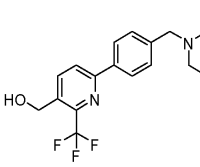
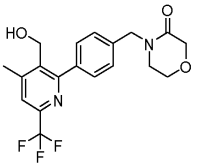
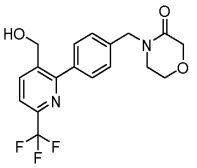
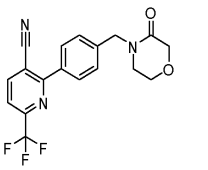
[0765] **생물학적 데이터**

[0766] 하기 표는 10 μM의 시험 화합물 농도에서 상기 기재된 AMPA 칼슘 이온 유입 분석에서의 평균 반응%를 보여준다.

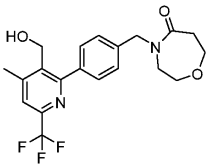
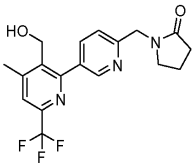
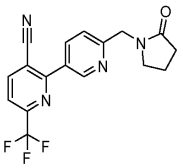
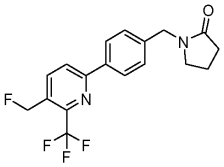
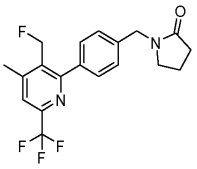
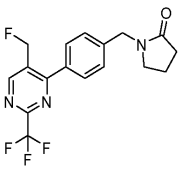
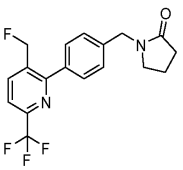
실시예 번호 (화합물 번호)	구조	10 μM에서의 평균 % 반응
실시예 1 (32)		33
실시예 2 (33)		41
실시예 3 (34)		4
실시예 4 (36)		9
실시예 5 (37)		99
실시예 6 (38)		29

[0767]

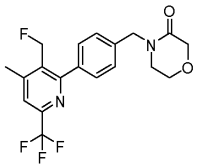
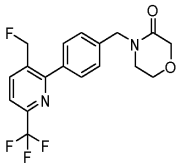
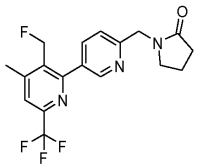
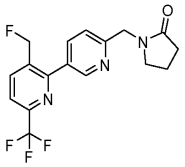
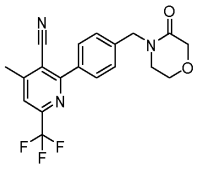
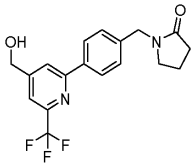
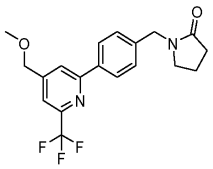
[0768]

실시예 7 (39)		21
실시예 8 (40)		14
실시예 9 (41)		14
실시예 10 (42)		3
실시예 11 (43)		11
실시예 12 (44)		9

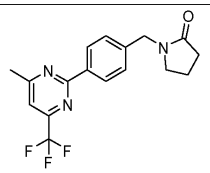
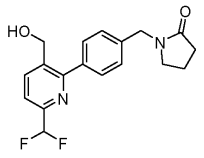
[0769]

실시예 13 (45)		5
실시예 14 (46)		5
실시예 15 (48)		6
실시예 16 (49)		28
실시예 17 (50)		111
실시예 18 (51)		5
실시예 19 (52)		70
실시예 20		112

[0770]

(53) 실시예 21 (54)	 	16
실시예 22 (55)		93
실시예 23 (56)		9
실시예 24 (57)		39
실시예 25 (61)		8
실시예 26 (62)		4
실시예 27		27

[0771]

(67) 실시예 28 (74)	 	2

[0772] **전기생리학 검정**

[0773] AMPA 매개된 전류를 증가시키는 본 발명의 화합물의 능력은 시험관내 전체 세포 전압 클램프 전기생리학을 사용하여 입증되었다.

[0774] 래트 새끼(P0-P1)로부터 Nunez(JoVE. 2008, DOI: 10.3791/895)와 유사한 인하우스 절차를 사용하여 1차 해마회

뉴런 배양물을 제조하고, 수확 후 2주 내지 4주에 전기생리학 기록을 하였다.

[0775] 분리된 뉴런을 폴리-D-리신 및 라미닌으로 코팅된 커버슬립을 함유하는 배양 접시에 플레이팅하고, 습윤 분위기에서 5% CO_2로 37℃에서 유지시켰다. 세포를 소 태아 혈청(2%), 글루코스 45%(0.4%), Na-피루베이트(1 mM), HEPES(10 mM), 무혈청 B-27 보충제 50X(1%), 페니실린-스트렙토마이신(1%) 및 글루타맥스(1%)가 보충된 신경세포배양용 배지에서 배양하였다. 새로 제조된 배지로 부피의 절반을 대체하여 제3일, 제5일에 그리고 이어서 3일마다 세포를 공급하였다. 제5일부터 신경교세포 증식을 방지하기 위해 배지를 사이토신 아라비노사이드(Ara-C, 4 ㎍/㎖)로 보충하였다.

[0776] 시험 화합물을 디메틸설폭사이드(DMSO)에 용해시켜 10 mM 스톡 용액을 제조하였다. 기록 일자에, 이것을 0.3%(v/v)의 최종 DMSO 농도를 유지시키면서 원하는 최종 농도로 세포외 기록 용액에 희석하였다. 세포외 용액(145 mM NaCl, 2.5 mM KCl, 1.2 mM $MgCl_2$, 1.5 mM $CaCl_2$, 10 mM HEPES, 10 mM D-글루코스, 310 mOsm, NaOH로 7.35로 조정된 pH)을 기록 시간에 하기 이온 채널 차단제로 보충하였다: TTX(1 μM), (-)-비쿠쿨린 메토브로마이드(10 μM), (+)- MK801 말레에이트(0.5 μM), 스트리키닌(1 μM).

[0777] 기록을 위해, 커버슬립을 조절된 유속(1.5 ㎖/분)에서 세포외 완충액으로 계속해서 관류되는 200 ㎕의 부피 기록 RSC200 시스템(RSC200, Biologics) 챔버로 옮겼다. 80 mM CsCl, 80 mM CsF, 10 mM HEPES를 함유하는 세포내 용액(300 mOsm, CsOH를 사용하여 7.3으로 조정된 pH)으로 충전될 때 3 내지 8 MΩ 저항의 붕규산염 유리 전극 피펫을 사용하여 전체 세포 패치-클램프 구성을 얻었다. 2 kHz 저역 패스 필터를 이용하는 패치-클램프 증폭기(Axopatch 200B)를 사용하여 실온에서 전류를 기록하고, 후속하여 Digidata 1322A/D 및 pClamp 10 데이터 획득 소프트웨어(Axon Instruments, USA)로 50 kHz에서 디지털화하였다.

[0778] 클램핑된 세포를 -70 mV의 유지 전위에서 유지시키고, 전류를 15초 스위프에서 기록하였다. 시험 화합물의 동시 인가 전 및 시험 화합물의 동시인가 동안에 57초마다 30 μM s-AMPA의 3초 인가에 의해 전류 반응을 유발하였다. s-AMPA 단독의 4회 인가에 안정한 전류(제1 인가와 제4 인가 사이의 20% 미만의 변동)를 갖는 세포만을 화합물 시험에 사용하였다. 화합물을 10 내지 10000 nM의 가변적 농도에서 시험하였고, 오직 하나의 농도가 세포마다 적용되었다.

[0779] 화합물 첨가 전에 동일한 매개변수의 백분율로서 표시된 시험 화합물의 존재 하에 3가지 매개변수(곡선 하 면적, 피크 및 안정한 AMPA 활성화된 전류)의 변화를 평가함으로써 데이터를 분석하였다. 최소 유효 농도는 모니터링되는 매개변수의 통계적으로 유의미한 변화를 생성시키는 시험 화합물의 농도였다(곡선 하 면적, 피크 및 안정한 AMPA 활성화된 전류).

[0780] 본원에 예시된 화합물 UoS26495, UoS21365, UoS26417, UoS21372, UoS21424, UoS21472, UoS26366 및 UoS26478은 이 검정에서 시험되었고, 10 μM 미만의 최소 유효 농도(MEC: minimum effective concentration)를 가졌다.

[0781] **생체내 검정**

[0782] **NOR 검정**

[0783] 예시된 화합물 중 일부(UoS21365 및 UoS26478)는 Ennaceur 등의 문헌(Behav. Brain Res.1988, 31, 47-59)에 기재된 것과 유사한 신규 물체 인식(NOR) 검정에서 시험되었고, 10 mg/kg 미만의 최소 유효 용량을 나타낸다.

[0784] **아만성 PCP-유도된 반전 학습**

[0785] 반전 학습 과제는 특히 조현병과 관련될 수 있는 인지 기능에 대한 생체내 검정이다(Abdul-Monim et al., Behav. Brain Res. 2006, 169, 263-273). 래트는 몇 주에 걸쳐 음식 보상에 대한 광 신호 여부에 따라 레버를 누르도록 훈련되었다(광 아래에 있는 레버 또는 광 아래에 있지 않은 레버). 반전 과제에 관해, 처음에 래트에게는 광 신호에 관한 일정한 우발사건을 이용하는 30분 작동행동 훈련 세션이 주어진다. 이후에 "초기 과제"라 불리는 5분 세션이 이어지고, 여기서 우발사건은 이전의 작동행동 세션과 동일하였다. 초기 과제 후 우발사건이 반전되는 5분 "반전 과제"가 있었다. 초기 과제 및 반전 과제에서 정확한 레버 및 부정확한 레버에 대한 반응을 기록하였다. 일단 성과가 안정하면 훈련을 중단하고, 펜사이클리딘(PCP)의 아만성 투여를 통해 래트에서 인지 결핍을 유도하고, 이어서 적어도 7일 휴약하였다(대조군으로서 일부 래트는 PCP 대신에 식염수를 제공받음). 상기한 바와 같이 초기 세션 및 역전 세션을 이용하여, 반전 과제 전에 시험 약물의 급성 투여로 약물의 인지 효과를 시험할 수 있다. 비정형 항정신병제인 리스페리돈은 인지 결핍을 약화시키는 것으로 공지된 양성 대조군으로서 사용된다.

[0786] 본원에 예시된 화합물 중 하나인 "UoS26478"은 반전 학습 과제에서 성과를 회복하기 위해 아만성 펜사이클리딘(scPCP) 치료된 래트(7일 동안 1일 2회 2 mg/kg, i.p., 이어서 적어도 7일 휴약 기간)에서의 리스페리돈(0.1 mg/kg, i.p, 60분 ptt)과 비교하여 3.0, 10 및 30 mg/kg(경구, 30분 ptt)의 용량으로 급성으로 시험되었다.

[0787] 결과는 도 1에 도시되어 있다. 도 1에서의 데이터는 평균 ± s.e.m. 정확한 레버 반응%(n=9 내지 10)을 보여주고, ANOVA 및 사후 LSD 시험에 의해 분석되었다. 본 발명의 화합물인 UoS26478은 반전 단계에서 scPCP+비히클과 비교하여 정확한 반응에서 10 및 30 mg/kg에서 유의미한 증가를 보여주었다; # P < 0.05-## P < 0.01. 3 mg/kg에서의 화합물 및 비히클은 scPCP 유도된 인지 결핍이 없었던 래트(sc식염수 + veh)와 비교하여 반전 단계에서 정확한 반응의 백분율의 유의미한 감소를 나타냈다 * P < 0.05, ** P < 0.01.

도면

도면1

