



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년02월27일

(11) 등록번호 10-1368130

(24) 등록일자 2014년02월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 495/20 (2006.01) A61K 31/438 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7012503

(22) 출원일자(국제) 2010년11월12일

심사청구일자 2012년05월15일

(85) 번역문제출일자 2012년05월15일

(65) 공개번호 10-2012-0082927

(43) 공개일자 2012년07월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2010/056449

(87) 국제공개번호 WO 2011/060217

국제공개일자 2011년05월19일

(30) 우선권주장

09382245.0 2009년11월16일

유럽특허청(EPO)(EP)

61/298,628 2010년01월27일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,  
vol. 18, pp. 3778-3782 (2008-05-16)

WO2005016913 A1

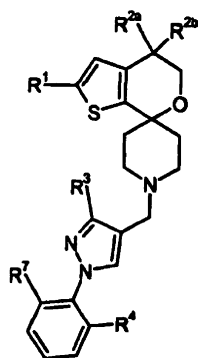
전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 김용

(54) 발명의 명칭 ORL-1 수용체 길항제로서의 스피로피페리딘 화합물

## (57) 요약

본원에는, 하기 화학식의 ORL-1 수용체 길항제, 그의 용도 및 그의 제조 방법이 기술된다. ORL-1 길항제는, 우울증의 치료 및/또는 과체중, 비만의 치료 및/또는 과체중 또는 비만의 치료 후 체중 유지에 유용한 것으로 여겨진다. 또한, 특정 화합물은 동물 모델을 통해 본 발명의 화합물이 편두통의 치료에 유용하다는 것을 입증하였다.



(72) 발명자

**지메네즈-아구아도, 알마 마리아**

스페인 마드리드 28108 알코벤다스 아벤디아 데 라  
인더스트리아 30 릴리, 에스.에이.

**라푸엔테 블랑코, 셀리아**

스페인 마드리드 28108 알코벤다스 아벤디아 데 라  
인더스트리아 30 릴리, 에스.에이.

**마르티네즈-그라우, 마리아 안젤레스**

스페인 마드리드 28108 알코벤다스 아벤디아 데 라  
인더스트리아 30 릴리, 에스.에이.

**페드레갈-테르세로, 콘셉시온**

스페인 마드리드 28108 알코벤다스 아벤디아 데 라  
인더스트리아 30 릴리, 에스.에이.

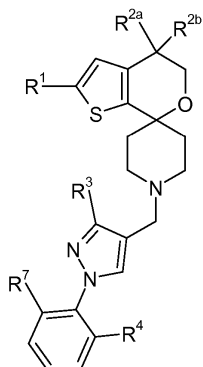
**톨레도 에스κρι바노, 미구엘 엔젤**

스페인 마드리드 28108 알코벤다스 아벤디아 데 라  
인더스트리아 30 릴리, 에스.에이.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



상기 식에서,

R¹은 플루오로 또는 클로로이고;

R²ᵃ 및 R²ᵇ는 각각 수소이거나, 또는 각각 플루오로이고;

R³은 수소, 메틸, 히드록시메틸 또는 (C₁-C₃) 알콕시메틸이고;

R⁴는 플루오로, 클로로, 시아노, 시아노메틸, (C₁-C₃) 알킬, 시클로프로필, 히드록시메틸, 메톡시, 메톡시메틸, 아미노카르보닐옥시메틸, 메틸아미노카르보닐옥시메틸, 디메틸아미노카르보닐옥시메틸, 메틸카르보닐, 아미노카르보닐, 메틸아미노카르보닐, 디메틸아미노카르보닐, -NR⁵R⁶, -CH₂-NR⁵R⁶, 모르폴린-4-일, 모르폴린-4-일메틸, Ar¹, -CH₂Ar¹, 3,3-디플루오로아세트딘-1-일메틸, 피롤리딘-1-일메틸, 1-아미노시클로프로필, 1-메틸아미노시클로프로필 및 1-디메틸아미노시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁵는 수소, C₁-C₄ 알킬, 시클로프로필, 히드록시에틸, 메톡시에틸, -C(O)CH₃ 또는 -C(O)O(C₁-C₃)알킬이고;

R⁶은 수소 또는 메틸이고;

R⁷은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 히드록시메틸 또는 메톡시이고;

Ar¹은 이미디졸-1-일, 이미디졸-2-일, 2-메틸이미디졸-1-일, 1-메틸이미디졸-2-일 및 1,2,4-트리아졸-3-일로 이루어진 군으로부터 선택된 모이어티이다.

### 청구항 2

제1항에 있어서, R¹이 클로로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 3

제1항에 있어서, R²ᵃ 및 R²ᵇ가 각각 플루오로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 4

제2항에 있어서, R²ᵃ 및 R²ᵇ가 각각 플루오로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 5

제1항에 있어서,  $R^1$ 이 플루오로이고,  $R^{2a}$  및  $R^{2b}$ 가 각각 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 이 메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ 가 플루오로, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 메틸카르보닐 또는 2-메틸이미다졸-1-일인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^7$ 이 플루오로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 9

제6항에 있어서,  $R^7$ 이 플루오로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 10

제1항에 있어서,

2-클로로-1'-[[1-(2,6-디플루오로페닐)-3-메틸-피라졸-4-일]메틸]-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘],

1-(2-(4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐)에탄올,

2-클로로-4,4-디플루오로-1'-[[1-[2-플루오로-6-(2-메틸이미다졸-1-일)페닐]-3-메틸-피라졸-4-일]메틸]스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] 및

[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-1-(2,6-디플루오로페닐)피라졸-3-일]메탄올

로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 11

제1항 내지 제5항 및 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 비만 또는 과체중 치료용 제약 조성물.

#### 청구항 12

제1항 내지 제5항 및 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 편두통 치료용 제약 조성물.

#### 청구항 13

제1항 내지 제5항 및 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 우울증 치료용 제약 조성물.

#### 청구항 14

삭제

#### 청구항 15

삭제

## 청구항 16

삭제

## 청구항 17

삭제

## 청구항 18

삭제

## 청구항 19

삭제

## 청구항 20

삭제

## 청구항 21

삭제

## 명세서

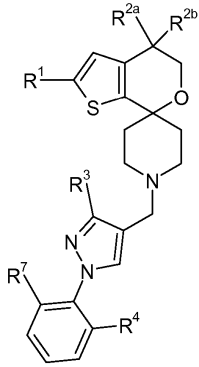
### 배경기술

- [0001] 오르파닌 FQ (OFQ)/노시셉틴은 ORL1 G-단백질 커플링된 수용체 (GPCR)에 대한 높은 친화도를 갖는 17 아미노산 펩티드이다. ORL1 수용체는 중추 신경계 및 말초 신경계 뿐만 아니라 위장관, 평활근 및 면역계에서 주로 나타나는 클래스 A GPCR이다. OFQ/노시셉틴 시스템은, 오피오이드 펩티드/수용체에 구조적으로 관련되지만, 전형적인 오피오이드 펩티드/수용체에 대한 유의한 교차 반응성을 나타내지 않고, 생체내에서 항-오피오이드 활성을 나타낸다 (예를 들어, ORQ/노시셉틴은 항-침해수용성 특성을 나타낸다고 보고되었음).
- [0002] 노시셉틴/오르파닌 FQ 수용체 (NOC/OFQ) 길항제, 특히 ORL-1 수용체의 길항제는 우울증 및 섭식 거동에 대한 동물 모델을 이용한 다수의 연구에서 항우울 활성 및 식욕억제 활성이 입증되었다. 이에 따라, ORL-1 길항제는 우울증의 치료 및/또는 과체중, 비만의 치료 및/또는 과체중 또는 비만에 대한 치료 후 체중 유지에 유용한 것으로 여겨진다.
- [0003] WO 2003/095427에는 진통제로서 사용하기 위한 ORL-1 길항제로서의 특정 스피로피페리딘 화합물이 기재되어 있다.
- [0004] 문헌 [Yoshizumi, Takashi et al. (2008), Design, synthesis, and structure-activity relationship study of a novel class of ORL-1 receptor antagonists based on N-biarylmethyl spiropiperidine, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters vol. 18, pg. 3778-3782]에는 선택적 ORL-1 길항제로서의 특정 N-비아릴메틸-스피로피페리딘 화합물이 기재되어 있다.

### 발명의 내용

- [0005] 본 발명은 ORL-1 수용체에 대한 높은 길항제 효능 및 CNS에서 높은 생체내 ORL-1 수용체 점유율을 갖는 4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란] 화합물의 부류를 제공한다. 추가로, 특정 화합물은, hERG 채널 활성에 대한 선택성 뿐만 아니라 다른 생리학상 중요한 수용체 (예를 들어, 뮤, 카파 및 델타 오피오이드, 세로토닌, 및 도파민 수용체)에 대한 높은 선택성에 의해 결정되는 바와 같이 유리한 심장독성학 프로파일을 갖는다. 또한, 본 발명의 특정 화합물은 유리한 생물제약 및 약동학 특성 (예를 들어, 용해도, 경구 노출, 및 CNS 투과성)을 갖는다. 본 발명의 특정 화합물은 감소된 산화 대사를 나타내며, 그 결과는 유리한 경구 생체이용률이다. 또한, 특정 화합물은 동물 모델을 통해 본 발명의 화합물이 편두통의 치료에 유용하다는 것을 입증하였다.
- [0006] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0007] <화학식 I>



[0008]

[0009] 상기 식에서,

[0010]  $R^1$ 은 플루오로 또는 클로로이고;

[0011]  $R^{2a}$  및  $R^{2b}$ 는 각각 수소이거나, 또는 각각 플루오로이고;

[0012]  $R^3$ 은 수소, 메틸, 히드록시메틸 또는  $(C_1-C_3)$  알콕시메틸이고;

[0013]  $R^4$ 는 플루오로, 클로로, 시아노, 시아노메틸,  $(C_1-C_3)$  알킬, 시클로프로필, 히드록시메틸, 메톡시, 메톡시메틸, 아미노카르보닐옥시메틸, 메틸아미노카르보닐옥시메틸, 디메틸아미노카르보닐옥시메틸, 메틸카르보닐, 아미노카르보닐, 메틸아미노카르보닐, 디메틸아미노카르보닐,  $-NR^5R^6$ ,  $-CH_2-NR^5R^6$ , 모르폴린-4-일, 모르폴린-4-일메틸,  $Ar^1$ ,  $-CH_2Ar^1$ , 3,3-디플루오로아세트딘-1-일메틸, 피롤리딘-1-일메틸, 1-아미노시클로프로필, 1-메틸아미노시클로프로필 및 1-디메틸아미노시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0014]  $R^5$ 는 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 시클로프로필, 히드록시메틸, 메톡시메틸,  $-C(O)CH_3$  또는  $-C(O)O(C_1-C_3)$  알킬이고;

[0015]  $R^6$ 은 수소 또는 메틸이고;

[0016]  $R^7$ 은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 히드록시메틸 또는 메톡시이고;

[0017]  $Ar^1$ 은 이미디졸-1-일, 이미디졸-2-일, 2-메틸이미디졸-1-일, 1-메틸이미디졸-2-일 및 1,2,4-트리아졸-3-일로 이루어진 군으로부터 선택된 모이어티이다.

[0018] 본 발명의 또 다른 측면에서는, 제약상 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제와 함께 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 본 발명의 이러한 측면의 한 실시양태에서, 제약 조성물은 하나 이상의 추가의 치료 성분, 예를 들어 SSRI 항우울제, 예를 들어 플루옥세틴을 추가로 포함한다. 또한, 본 발명의 이러한 측면은, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 하나 이상의 그의 제약상 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제와 함께 포함하는, 우울증의 치료에 적합한 제약 조성물을 제공한다. 본 발명의 이러한 측면의 또 다른 실시양태에서는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 하나 이상의 그의 제약상 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제와 함께 포함하는, 과체중, 비만의 치료 및/또는 체중 유지에 적합한 제약 조성물이 제공된다. 추가 실시양태에서는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 하나 이상의 그의 제약상 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제와 함께 포함하는, 편두통 치료에 적합한 제약 조성물을 제공한다.

[0019] 본 발명은 또한, 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 우울증 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서의 우울증 치료 방법을 제공한다. 추가 실시양태는, 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 유효량의 SSRI 항우울제 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 플루옥세틴)을 우울증 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서의 우울증 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 다른 실시양태는, 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허

용되는 염을 과체중 및/또는 비만의 치료, 및/또는 체중 유지를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 과체중 및/또는 비만의 치료 방법, 및/또는 체중 유지 방법을 제공한다. 본 발명의 이들 측면의 하나의 특정 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0020] 본 발명은 또한, 요법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 이러한 측면 내에서, 본 발명은, 포유동물, 특히 인간에서의 우울증의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 발명은 또한, 포유동물, 특히 인간에서의 우울증의 치료에 사용하기 위한, SSRI 항우울제 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 플루옥세틴)과 조합된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또한, 본 발명의 이러한 측면은 하기의 것 중 어느 하나를 포함한다: 과체중의 치료에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 비만의 치료에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 특히 과체중 또는 비만의 치료 후 체중의 유지 (체중 유지)에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 편두통의 치료에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0021] 본 발명의 또 다른 측면은 우울증의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 본 발명의 또 다른 실시양태는 과체중, 비만의 치료 및/또는 체중 유지를 위한 의약의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 본 발명의 또 다른 실시양태는 편두통의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 본 발명의 화합물은 염기이고, 따라서 수많은 유기 및 무기 산과 반응하여 제약상 허용되는 염을 형성한다. 본 발명의 화합물 각각의 제약상 허용되는 염은 본원의 범위 내에 고려된다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "제약상 허용되는 염"은 살아있는 유기체에 대하여 실질적으로 비-독성인 화학식 I 화합물의 임의의 염을 지칭한다. 이러한 염은, 당업자에게 공지되어 있는 문헌 [Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977)]에 열거되어 있는 것들을 포함한다.

[0023] 본원에서 사용되는 약어는 하기와 같이 정의된다:

[0024] "BSA"는 소 혈청 알부민을 의미한다.

[0025] "mCPP"는 메타-클로로페닐피페라진, 비-선택적 세로토닌 수용체 효능제를 의미한다.

[0026] "EDTA"는 에틸렌 디아민 테트라아세트산을 의미한다.

[0027] "EGTA"는 에틸렌 글리콜 테트라아세트산을 의미한다.

[0028] "GTP"는 구아노신 트리포스페이트를 의미한다.

[0029] "HEPES"는 4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄술폰산을 의미한다.

[0030] "HPLC"는 고압 액체 크로마토그래피를 의미한다.

[0031] "IC<sub>50</sub>"은 최대 억제 50%가 달성되는 농도를 의미한다.

[0032] "LC/MS"는 액체 크로마토그래피, 그 후 질량 분광분석법을 의미한다.

[0033] "LC/MS/MS"는 액체 크로마토그래피, 그 후 질량 분광분석법, 그 후 제2 이온화 질량 분광분석법을 의미한다.

[0034] "mFST"는 마우스 강제 수영 시험 (항우울 활성에 대한 동물 모델)을 의미한다.

[0035] "MS"는 질량 분광분석법을 의미한다.

[0036] "MS (ES+)"는 전기분무 이온화를 이용하는 질량 분광분석법을 의미한다.

[0037] "NMR"은 핵 자기 공명을 의미한다.

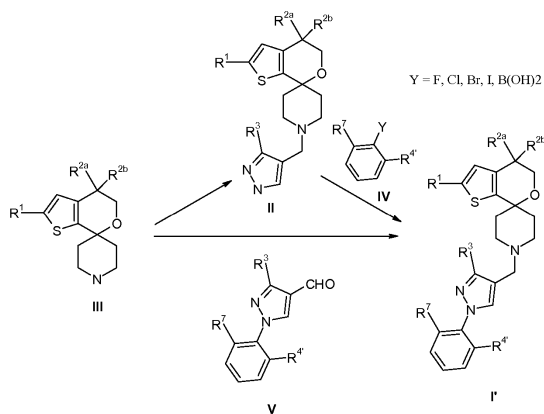
[0038] "RO 트레이서"는 2-[(2-플루오로페닐)메틸]-3-(2-플루오로로피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)-N,N-디메틸-프로판아미드를 의미한다.

- [0039] "RO"는 수용체 점유율을 의미한다.
- [0040] "SCX 칼럼"은 강한 양이온 교환 칼럼을 의미한다.
- [0041] "SNAr"은 친핵성 방향족 치환을 의미한다.
- [0042] "tBu"는 3급-부틸 모이어티를 의미한다.
- [0043] "TLC"는 박층 크로마토그래피를 의미한다.
- [0044] "XRD"는 X-선 회절을 의미한다.
- [0045] 본 발명의 바람직한 화합물은,
- [0046] 1)  $R^1$ 이 클로로인 화합물;
- [0047] 2)  $R^{2a}$  및  $R^{2b}$ 가 각각 플루오로인 화합물;
- [0048] 3)  $R^1$ 이 클로로이고,  $R^{2a}$  및  $R^{2b}$ 가 각각 플루오로인 화합물;
- [0049] 4)  $R^1$ 이 플루오로이고,  $R^{2a}$  및  $R^{2b}$ 가 각각 수소인 화합물;
- [0050] 5)  $R^3$ 이 수소, 메틸, 히드록시메틸 또는 메톡시메틸인 화합물;
- [0051] 6)  $R^3$ 이 메틸인 화합물;
- [0052] 7)  $R^3$ 이 히드록시메틸인 화합물;
- [0053] 8)  $R^1$ 이 클로로이고,  $R^{2a}$  및  $R^{2b}$ 가 각각 플루오로이고,  $R^3$ 이 메틸인 화합물;
- [0054] 9)  $R^1$ 이 클로로이고,  $R^{2a}$  및  $R^{2b}$ 가 각각 플루오로이고,  $R^3$ 이 히드록시메틸인 화합물;
- [0055] 10)  $R^7$ 이 수소, 플루오로 또는 클로로인 화합물;
- [0056] 11)  $R^7$ 이 플루오로인 화합물;
- [0057] 12)  $R^1$ 이 클로로이고,  $R^{2a}$  및  $R^{2b}$ 가 각각 플루오로이고,  $R^7$ 이 플루오로인 화합물;
- [0058] 13)  $R^1$ 이 클로로이고,  $R^{2a}$  및  $R^{2b}$ 가 각각 플루오로이고,  $R^3$ 이 메틸이고,  $R^7$ 이 플루오로인 화합물;
- [0059] 14)  $R^1$ 이 클로로이고,  $R^{2a}$  및  $R^{2b}$ 가 각각 플루오로이고,  $R^3$ 이 히드록시메틸이고,  $R^7$ 이 플루오로인 화합물;
- [0060] 15)  $R^4$ 가 플루오로, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 메틸카르보닐 또는 2-메틸이미다졸-1-일인 화합물;
- [0061] 16)  $R^4$ 가 플루오로인 화합물;
- [0062] 17)  $R^4$ 가 히드록시메틸인 화합물;
- [0063] 18)  $R^4$ 가 메톡시메틸인 화합물;
- [0064] 19)  $R^4$ 가 메틸카르보닐인 화합물;
- [0065] 20)  $R^4$ 가 2-메틸이미다졸-1-일인 화합물;
- [0066] 21)  $R^4$ 가 플루오로인 바람직한 실시양태 1) 내지 14) 중 어느 하나의 화합물;
- [0067] 22)  $R^4$ 가 히드록시메틸인 바람직한 실시양태 1) 내지 14) 중 어느 하나의 화합물;
- [0068] 23)  $R^4$ 가 메톡시메틸인 바람직한 실시양태 1) 내지 14) 중 어느 하나의 화합물;



- [0069] 24)  $R^4$ 가 메틸카르보닐인 바람직한 실시양태 1) 내지 14) 중 어느 하나의 화합물;
- [0070] 25)  $R^4$ 가 2-메틸이미다졸-1-일인 바람직한 실시양태 1) 내지 14) 중 어느 하나의 화합물이다.
- [0071] 본 발명의 특정 바람직한 화합물은
- [0072] 2-클로로-1'-[[1-(2,6-디플루오로페닐)-3-메틸-피라졸-4-일]메틸]-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘],
- [0073] 1-(2-(4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐)에타논,
- [0074] 2-클로로-4,4-디플루오로-1'-[[1-[2-플루오로-6-(2-메틸이미다졸-1-일)페닐]-3-메틸-피라졸-4-일]메틸]스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘], 및
- [0075] [4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-1-(2,6-디플루오로페닐)피라졸-3-일]메탄올,
- [0076] 또는 그의 제약상 허용되는 염 (실시에 2, 40, 47 및 50에 예시된 바와 같음) 중 어느 하나이다.
- [0077] 또 다른 바람직한 실시양태에서,  $R^{2a}$  및  $R^{2b}$ 가 각각 플루오로인 화합물은 보다 유리한 약동학적 프로파일을 갖고, 산화 대사에 대해 더 안정적이라는 것이 밝혀졌다. 이것은 화합물의 경구 생체이용률을 향상시키는 일반적 효과를 갖는다.
- [0078] 일반 화학
- [0079] 본 발명의 화합물은 당업계에 널리 공지되고 인정된 방법에 의해 하기 합성 반응식에 따라 제조될 수 있다. 이들 반응식의 단계를 위한 적합한 반응 조건은 당업계에 널리 공지되어 있고, 용매 및 공동시약의 적절한 대체는 당업계의 기술 내에 포함된다. 마찬가지로, 당업자는 합성 중간체가, 필요에 따라 또는 원하는 경우 다양한 널리 공지된 기술에 의해 분리되고/거나 정제될 수 있고, 종종 다양한 중간체를 정제 없이 또는 거의 없이 후속적 합성 단계에서 직접적으로 사용할 수 있다는 것을 인지할 것이다. 추가로, 당업자는 일부 상황에서, 모이어티들이 도입되는 순서는 중요하지 않다는 것을 인지할 것이다. 화학식 I의 화합물 생성에 필요한 단계들의 특정 순서는 숙련된 화학자가 잘 인지하는 바와 같이 합성될 특정 화합물, 출발 화합물, 및 치환 모이어티의 상대적 불안정성에 따라 달라진다. 모든 치환기는 달리 나타내지 않는 한 상기에 정의된 바와 같고, 모든 시약은 당업계에 널리 공지되어 있고 인정되는 것이다.

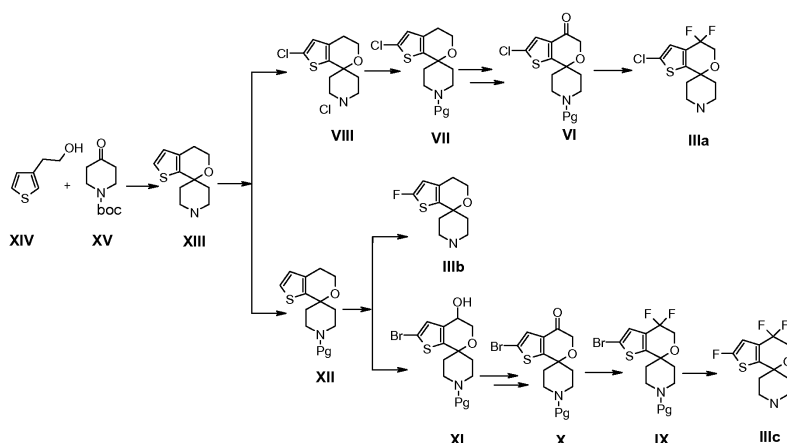
[0080] <반응식 1>



- [0081]
- [0082] 환원성 아미노화 반응 조건을 이용하여, 화합물 III을 주위 온도에서 적합한 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서, 적절하게 치환된 피라졸 카르보알데히드 및 환원 시약, 예컨대 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드와 반응시켜 화합물 II를 얻는다. 적절한 커플링 조건 하에, 화합물 II를, 승온에서 적절한 용매, 예컨대 톨루엔 중에서, 적합한 촉매, 예컨대 아이오딘화구리, 적절한 염기, 예컨대 탄산칼륨을 사용하여 화합물 IV (여기서, 치환기 Y는 클로로, 브로모, 아이오도 또는 보론산임)와 커플링하여 화합물 I' (여기서,  $R^{4'}$ 는  $R^4$  또는  $R^4$ 의 전구체와 동일함)를 얻는다. 화학식 III의 화합물을 상기와 같이 환원성 아미노화 조건 하에 적절하게 치환된 알데

히드 화합물 V와 반응시켜 목적한 화학식 I'의 화합물을 얻을 수도 있다. R<sup>4'</sup>가 R<sup>4</sup>에 대한 전구체인 경우, 이는 공지된 방법에 의해 R<sup>4</sup>로 전환된다.

[0083] <반응식 2>



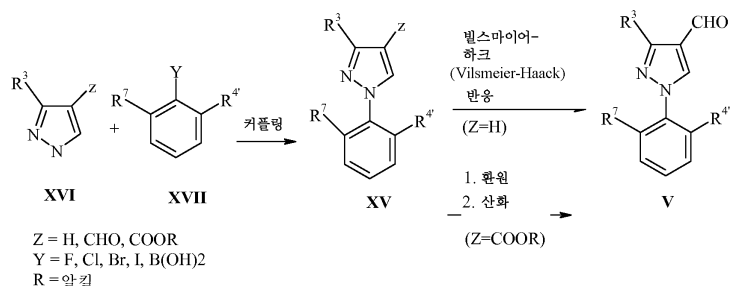
[0084]

[0085] 화합물 IIIa, IIIb 및 IIIc는 반응식 2에 나타난 바와 같이 제조할 수 있다. 화합물 XIV 및 XV를 적합한 산, 예컨대 트리플루오로아세트산의 존재 하에 적절한 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 반응시킨다. 생성된 트리플루오로아세테이트를 수성 수산화나트륨 용액으로 염기성화시켜 화합물 XIII를 유리 염기로서 얻는다. 적합한 용매, 예컨대 메틸 t-부틸 에테르 중의 화합물 XIII를 주위 온도에서 아세트산 중의 술폰릴 클로라이드의 용액으로 처리하여 화합물 VIII을 히드록소라이드 염으로서 얻는다. 이어서, 화합물 VIII을 당업자에게 널리 공지된 조건 하에 질소 보호기로 보호하여 화합물 VII을 얻는다. (예를 들어, 문헌 [Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Chapters 2 and 7, John Wiley and Sons Inc., (1999)] 참조). 전형적으로, 보호기는 Boc (tert-부틸옥시카르보닐) 기이다. 화합물 VII을 광원의 조사와 함께 적절한 용매, 예컨대 클로로벤젠 중의 N-브로모숙신이미드와 반응시켜 브로마이드 화합물을 얻고, 이어서 이를 염기 용액, 예컨대 수성 중탄산나트륨으로 처리하여 히드록실 화합물을 수득한다. 단리와 함께 또는 단리 없이, 히드록실 화합물을 적합한 산화 조건 하에, 예컨대 브로민화칼륨, 테트라메틸피페리딘-N-옥시드, 및 수성 나트륨 하이포클로라이드 용액 중에서 추가로 산화시켜 목적한 케톤 화합물 VI을 얻을 수 있다. 이어서, 화합물 VI을, 승온에서 적절한 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 (비스(2-메틸에틸)아미노)황 트리플루오라이드와 반응시키고, 수득된 생성물을 탈보호하여 화합물 IIIa를 얻는다.

[0086] 화학식 XIII의 화합물을 화합물 VII의 제조에 이용된 것과 유사한 방법으로 보호하여 화합물 XII를 얻는다. 감소된 온도에서 적절한 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중의 화합물 XII를 적합한 염기, 예컨대 리튬 테트라메틸피페리딘으로 처리하고, 이어서 N-플루오로벤젠술폰이미드를 첨가하여 플루오라이드 화합물을 수득하고, 이를 수성 HCl로 탈보호하고, 수성 NaOH 용액으로 염기성화시켜 화합물 IIIb를 얻는다.

[0087] 상기 화합물 VI의 제조에 이용된 것과 동일한 방법에 의해, 화합물 IX를 3-단계 합성, 예컨대 브로민화, 히드록실화 및 산화를 통하여 화합물 XII로부터 수득할 수 있다. 각각의 중간체는 추가의 반응을 위해 순수 화합물로서 단리할 수 있거나, 또는 화합물 VI의 합성에서 기재된 바와 같이 단리 없이 반응시킬 수 있다. 이어서, 화합물 IX를 감소된 온도 하에 적절한 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 적절한 할로젠-금속 교환 시약, 예컨대 부틸 리튬으로 처리하고, 그 후 플루오린화 시약, 예컨대 N-플루오로-벤젠술폰이미드로 처리하여 목적한 플루오린화 생성물을 수득하고, 이어서 이를 적절하게 탈보호하여 목적한 화합물 IIIc를 얻는다.

[0088] <반응식 3>



[0089]

[0090]

화학식 V의 화합물은 반응식 3에 나타난 바와 같이 제조할 수 있다. 화합물 XVI를, 화합물 II에서 화합물 I'로의 전환에 대해 상기에 기재된 커플링 조건 하에 화합물 XVII와 반응시켜 화학식 XV의 화합물을 수득한다. Y가 F 또는 Cl인 경우, 친핵성 방향족 치환 (SNAr)은 화학식 XV의 화합물의 제조를 위한 대안적 방법이다. 보다 구체적으로, 화합물 XVI를 승온에서 적합한 염기, 예컨대 탄산칼륨을 사용하여 적절한 용매, 예컨대 디메틸포름아미드 중에서 화합물 XVII와 반응시켜 화합물 XV를 얻을 수 있다. Z가 수소인 경우, 이는 빌스마이어-하크 반응을 이용하여 알데히드로 전환시킬 수 있다. Z가 에스테르 기인 경우, 이를 먼저 적절한 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 적절한 환원 시약, 예컨대 수소화알루미늄리튬을 사용하여 알콜로 환원시킬 수 있다. 이어서, 알콜을 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 적절한 산화 시약, 예컨대 산화망가니즈(IV)를 사용하여 알데히드로 산화시킨다.

[0091]

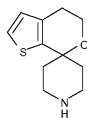
$R^{4'}$ 가  $R^4$ 의 전구체인 경우,  $R^{4'}$ 에서  $R^4$ 로의 변환은, 목적인 새로운 아민을 제공하는 환원성 아미노화와 같은 반응; 에스테르, 케톤 또는 알데히드에서 알콜로의 환원 (이는 추가로 알콕시 화합물 또는 카르바메이트로 전환될 수 있음); 니트릴에서 아미드 또는 아민으로의 환원; 적절한 조건 하에 에스테르에서 헥테로사이클, 예컨대 옥사디아졸로의 변환을 포함하나, 이에 제한되지는 않을 것이다 (보다 많은 예에 대해, 문헌 [Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, Chapters 2 and 7, John Wiley and Sons Inc., (1999)] 참조).

[0092]

하기 제조예 및 실시예는 본 발명의 화합물의 합성에 유용한 방법의 예이다. 제조예 및 실시예에 기재된 많은 화합물에 대한 명칭은 "Symyx Draw 3.1" 또는 "Autonom 2000 Name"을 사용하여 도식된 구조로부터 제공된다.

[0093]

제조예 1: 4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]

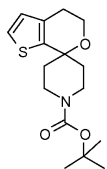


[0094]

[0095]

3-티오펜에탄올 (123.03 mL, 1.11 mol)을 디클로로메탄 (1300 mL) 중의 N-tert-부톡시카르보닐-4-피페리돈 (185 g, 928.48 mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 이어서, 트리플루오로아세트산 (280.82 mL, 3.71 mol)을 빙/수조 (내부 온도 = 14°C 내지 30°C, 주의: CO<sub>2</sub> 발생)에 의해 냉각시키며 적가하였다 (5분). 반응 혼합물을 점차로 주위 온도로 가온시키고, 그 온도에서 교반하였다. 20시간 후, 용매를 증발시키고, 진공 하에 냉각시킴에 따라 베이지색 고체가 결정화되었다. 고체를 메틸 t-부틸 에테르 (200 mL)에서 슬러리화하고, 여과하고, 메틸 t-부틸 에테르 (2 x 1000 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜, 4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-이움 트리플루오로아세테이트를 백색 고체로서 95% 수율로 수득하였다. MS = (m/z): 210 (M+1). 10 M 수산화나트륨 (220.36 mL, 2.20 mol)을 냉각 (빙/수조)시키며 디클로로메탄 (1 L) 중의 4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-이움 트리플루오로아세테이트 (285 g, 881.44 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 2상 혼합물이 수득될 때까지 교반하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄 (2x200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 진공 하에 농축시켜 농후한 오일을 수득하였고, 이를 물로 연화처리하여 밝은 황색 침전물을 수득하였다. 이를 여과하고, 물 (300 mL) 및 헥산 (200 mL)으로 세척하고, 20시간 동안 35°C에서 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 86% 수율로 수득하였다. MS (m/z): 210 (M+1).

[0096] 제조예 2: tert-부틸 스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트

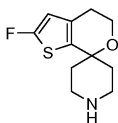


[0097]

[0098] 2-메틸테트라히드로푸란 (600 mL) 중의 스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (60 g, 286.6 mmol)을 10분 동안 22℃에서 교반하였다. 이어서, 2-메틸테트라히드로푸란 (300 mL) 중의 tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트 (65.6 g, 301 mmol)를 적가하였다. 12시간 후에, 염화나트륨의 수용액 (250 mL)을 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 이어서, 수성 층을 2-메틸테트라히드로푸란 (2 x 50 mL)으로 2회 세척하고, 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 표제 화합물을 99% 수율로 수득하였다.

[0099] MS (m/z): 310 (M+1).

[0100] 제조예 3: 2-플루오로스피로[4,5-디히드로티에노[2,2-c]피란-7,4'-피페리딘]



[0101]

[0102] 1. tert-부틸 2-플루오로스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트

[0103] 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 (18.7 mL, 110.5 mmol)을 테트라히드로푸란 (200 mL) 상에 첨가하고, 용액을 질소 하에 -78℃에서 냉각시켰다. 헥산 중의 부틸 리튬의 2.5 M 용액 (37.2 mL, 93 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 -78℃에서 교반하였다. 온도를 -70℃ 미만으로 유지하면서 새로운 리튬 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 용액 상에 테트라히드로푸란 (90 mL) 중의 tert-부틸 스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트 (20 g, 58.2 mmol)의 용액을 첨가하였다. 20분 후, 앞서 질소 하에 -20℃에서 냉각시킨 테트라히드로푸란 (200 mL) 중의 N-플루오로벤젠술폰이미드 (30.26 g, 93.07 mmol)의 용액을 캐놀라를 통해 첨가하였다. 1시간 교반 후, 물 (20 mL) 및 염화암모늄 (50 mL)의 수용액을 첨가하였다. 이어서, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 메틸 t-부틸 에테르 (2 x 25 mL)로 2회 세척하였다. 유기물을 합하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 헥산/메틸 t-부틸 에테르를 용매로서 사용하는 정상 HPLC에 의해 정제하여 tert-부틸 2-플루오로스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트를 50% 수율로 수득하였다.

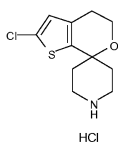
[0104] MS (m/z): 328 (M+1).

[0105] 2. 2-플루오로스피로[4,5-디히드로티에노[2,2-c]피란-7,4'-피페리딘]

[0106] 37% 염산 (11.75 mL, 125.22 mmol)을 45℃에서 이소프로필 알콜 (57.4 mL) 중의 tert-부틸 2'-플루오로-4',5'-디히드로-1H-스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-카르복실레이트 (8.2 g, 25.04 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 6.5시간 동안 45℃에서 교반하였다. 용매를 황색 현탁액으로 농축시켰다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 5 N 수산화나트륨 수용액으로 염기성화시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜, 표제 화합물을 96% 수율로 수득하였다.

[0107] MS (m/z): 228 (M+1).

[0108] 제조예 4: 2'-클로로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란] 히드록로라이드



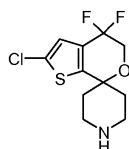
[0109]

[0110] 아세트산 (400 mL)과 메틸 t-부틸 에테르 (40 mL)의 혼합물 중의 4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노

[2,3-c]피란] (50 g, 238.88 mmol)의 용액을 15℃로 냉각시켰다. 이어서, 아세트산 (100 mL) 중의 술폰릴 클로라이드 (21.20 mL, 262.77 mmol)의 용액을 그 온도 (내부 온도 = 15℃ 내지 22℃)에서 40분 내에 적가하고, 혼합물을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 아세트산 (50 mL) 중의 술폰릴 클로라이드 (11.56 mL, 143.33 mmol)의 용액을 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 이를 교반하며 빙/수조로 냉각시키며 메틸 t-부틸 에테르 (1 L) 상에 적가하였다 (30분). 백색 현탁액이 형성되었고, 고체를 여과하였다. 물질의 두번째 수확물을 수득하기 위해, 여과물을 농축시켰다 (회전증발기를 통해 메틸 t-부틸 에테르로 보충함). 생성된 고체를 메틸 t-부틸 에테르 (300 mL) 중에 현탁시키고, 현탁액을 환류에서 (배스: 100℃) 교반하고, 메탄올 (30 mL)을 호된 현탁액이 형성될 때까지 첨가하였다. 이어서, 현탁액을 밤새 실온으로 냉각시켰다. 현탁액을 추가로 빙/수조에서 냉각시키고, 여과하였다. 고체를 메틸 t-부틸 에테르 (50 mL)로 세척하고, 첫번째 수확물과 합하여, 표제 화합물을 수율 60%로 수득하였다.

[0111] MS (m/z): 244 (M+1).

[0112] 제조예 5: 2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]



[0113]

[0114] 1. tert-부틸 2-클로로스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트

[0115] 디클로로메탄 (1.12 L) 중의 2-클로로스피로[4,5-디히드로티에노[2,2-c]피란-7,4'-피페리딘] 염산 염 (140 g, 0.49 mol)의 현탁액에 트리에틸아민 (67.25 mL, 1.05 mol), 4-피리딘아민, N,N-디메틸- (3.05 g, 0.025 mol) 및 디-t-부틸디카르보네이트 (111.22 g, 0.509 mol)를 여러 부분으로 나누어 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 1 N HCl (2 x) 및 물로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜, tert-부틸 2-클로로스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트를 53% 수율로 수득하였다.

[0116] MS (m/z): 244 (M+1-Boc).

[0117] 2. tert-부틸 4'-옥소-2'-클로로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-카르복실레이트

[0118] 5 L 재킷화된 반응기에서, N-브로모숙신이미드 (115.02 g, 639.77 mmol)를 실온에서 클로로벤젠 (1.60 L) 중의 tert-부틸 2-클로로스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트 (200 g, 581.61 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 외부 반응기 벽과 거의 접촉하여 위치하는 3 X 100 w 벌브 램프로 조사하고, 반응기 온도를 45℃로 설정하였다. 4시간 후에, N-브로모숙신이미드 (26.14 g, 145.40 mmol)를 첨가하고, 온도를 15시간 동안 40℃로 유지하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 메틸 t-부틸 에테르 (500 mL)를 첨가하였다. 고체를 여과하고, 용액을 클로로벤젠 중의 약 1000 mL 용액으로 농축시켰다. 이어서, 메틸 t-부틸 에테르 (1000 mL)를 첨가하고, 고체를 여과하고, 여과물을 농축시켜, 클로로벤젠 용액 600 mL를 수득하였다. 디메틸 술폰 (806.47 mL, 11.35 mol)를 첨가하고, 중탄산나트륨 (95.38 g, 1.14 mol)을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 24시간 교반한 후, 물/아이스 (1000 mL)를 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기 상을 물 (2 x 1 L)로 세척하고, 농축시켜, 클로로벤젠 중의 용액을 수득하였다. 이어서, 디클로로메탄 (1.2 L)을 첨가하고, 혼합물을 5℃ (빙/수조)로 냉각시켰다. 브로민화칼륨 (20.27 g, 170.31 mmol) 및 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-N-옥시드 (4.43 g, 28.38 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 중탄산나트륨 (s)을 사용하여 pH = 9로 조절된 물 중의 6% 차아염소산나트륨 용액 (644.40 mL, 567.68 mmol)을 5℃에서 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온의 물 (1 L)을 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기 상을 물 (2 x 0.5 L)로 세척하고, 빙/수조로 냉각시켰다. 이어서, 브로민화칼륨 (2.03 g, 17.03 mmol), 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-N-옥시드 (0.05 g, 0.32 mmol) 및 고체 중탄산나트륨을 사용하여 pH = 9로 조절된 물 중 6% 차아염소산나트륨 용액 (128.88 mL, 113.54 mmol)을 5℃에서 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 5℃로부터 실온까지 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 물 (1 L)을 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기 상을 물 (2 x 1 L)로 세척하고, 건조 및 농축시켜 암갈색 고체를 수득하였다.

[0119] 고체를 헥산 (500 mL), 메틸 t-부틸 에테르/헥산 5% (250 mL) 및 메틸 t-부틸 에테르/헥산 10% (250 mL)로 연화처리하여 tert-부틸 4'-옥소-2'-클로로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-카르복실



레이트를 밝은 갈색 고체로서 수율 66%로 수득하였다.

MS (m/z): 258 (M+1-Boc).

3. tert-부틸 2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-카르복실레이트

테트라히드로푸란 (81 mL)으로 충전된 500 mL PFA 플라스크 내에, (비스(2-메톡시에틸)아미노)황 트리플루오라이드 (183.62 g, 829.94 mmol) 및 tert-부틸 4'-옥소-2'-클로로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-카르복실레이트 (135 g, 377.24 mmol)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 24시간 동안 70℃에서 교반하였다. 이어서, 이를 실온으로 냉각시키고, 아이스 및 중탄산나트륨의 포화 수용액 (4 L)의 혼합물 상에 교반하며 천천히 부었다 (기체 발생). 메틸 t-부틸 에테르를 사용하여 나머지 물질을 플라스크로부터 이동시켰다. 기체 발생이 끝난 후, 고체 중탄산나트륨을 pH 8에 도달될 때까지 교반하며 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수성 상에서 TLC에 의해 어떠한 생성물도 검출되지 않을 때까지 메틸 t-부틸 에테르 (3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물 (3 x 500 mL) 및 염수 (500 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜, 어두운 농후한 오일 (250 g)을 수득하였다. 조 물질을 디클로로메탄에 용해시키고, 메틸 t-부틸 에테르/헥산 10% (6 L) 및 메틸 t-부틸 에테르/헥산 (4 L)으로 용리하며 실리카 겔 플러그로 여과하였다. TLC (20% 메틸 t-부틸 에테르/헥산, UV, R<sub>f</sub> = 0.5)에 의해 어떠한 생성물도 검출되지 않을 때까지 분획을 수집하였다. 여과물을 농축시켜 밝은 갈색 고체를 수득하였고, 이를 일정한 중량까지 진공 하에 40℃에서 건조시켜, tert-부틸 2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-카르복실레이트를 70% 수율로 수득하였다.

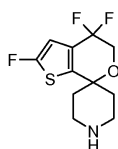
MS (m/z): 324 (M+1-tBu).

4. 2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]

37% 염산 (74.12 mL, 789.78 mmol)을 45℃에서 이소프로필 알콜 (420 mL) 중의 tert-부틸 2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-카르복실레이트 (60 g, 157.96 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 15시간 동안 45℃에서 교반하였다. 이어서, 혼합물을 1/4 부피로 농축시켜 백색 현탁액을 수득하였다. 물 (100 mL)을 첨가하고, 현탁액을 6 N 수산화나트륨 수용액으로 염기성화시켜 2층 혼합물을 수득하였고, 이를 메틸 t-부틸 에테르 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜, 밝은 갈색 고체를 수득하였고, 이를 일정한 중량까지 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 97%를 수득하였다.

MS (m/z): 280 (M+1).

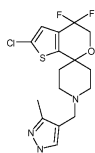
제조예 6: 2,4,4-트리플루오로스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]



1. tert-부틸 2-브로모-4-히드록시-스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트

N-브로모숙신이미드 (2.2 당량)를 클로로벤젠 (108 mL) 중의 tert-부틸 스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트 (13.5 g)의 용액에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 밤새 260 w 벌브 램프로 조사하였다. 추가의 N-브로모숙신이미드 (1.7 g)를 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 260 w 벌브 램프로 조사하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 잔류물을 수득하였고, 이를 아세톤 (650 mL)에 용해시키고, 물 (650 mL) 중의 질산은 (8.8 g)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 광 차단 하에 실온에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 아세톤을 증발시켰다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기 층을 중탄산나트륨 및 염수의 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 정상 이스코(Isco) 크로마토그래피 (용리액: 헥산/에틸 아세테이트 15 내지 60%)에 의해 정제하여 tert-부틸-2-브로모-4-히드록시-스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트를 수율 38%로 수득하였다.

- [0131] MS (m/z): 426/428 (M+23/M+2+23)
- [0132] 2. tert-부틸 2'-브로모-4'-옥소-스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-카르복실레이트
- [0133] 브로민화칼륨 (535.67 mg, 4.50 mmol)을 0℃에서 디클로로메탄 (70 mL) 중의 tert-부틸 2-브로모-4-히드록시-스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-시클로헥산]-1'-카르복실레이트 (7.28 g) 및 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-N-옥시드 (281.33 mg, 1.80 mmol)의 용액에 첨가하였다. 또 다른 용기에서, 중탄산나트륨을 pH 9까지 물 중 10% 차아염소산나트륨 (22.34 mL, 36.01 mmol)에 첨가하였다. 차아염소산나트륨-중탄산나트륨 용액을 0℃에서 적가하고, 생성된 어두운 현탁액을 15분 동안 0℃에서 교반하고, 디클로로메탄 (20 mL) 및 물 (20 mL)을 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기 상을 물 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 tert-부틸 2'-브로모-4'-옥소-스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-카르복실레이트를 수율 99%로 수득하였다.
- [0134] MS (m/z): 346/348 (M-t-Bu)
- [0135] 3. tert-부틸 2-브로모-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트
- [0136] 100 mL 퍼플루오로알콕시-플라스크 플라스크에서 무수 테트라히드로푸란 (3.5 mL)에 (비스(2-메톡시에틸)아미노)황 트리플루오라이드 (5.16 mL, 27.96 mmol)를 첨가하였다. 이어서, tert-부틸 2'-브로모-4'-옥소-스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-카르복실레이트 (4.5 g, 11.19 mmol)를 첨가하였다. 용액을 밤새 70℃에서 교반하였다. 이 시간 후, 메틸 t-부틸 에테르를 첨가하고 (30 mL), 반응 혼합물을 빙조에서 냉각된 중탄산나트륨 (포화 수용액) 상에 주의깊게 부었다. CO<sub>2</sub> 발생이 나타났고, pH 8까지 중탄산나트륨 (포화 수용액)을 첨가하였다. 혼합물을 메틸 t-부틸 에테르로 추출하였다. 유기 층을 경사분리 하고, 염수 (2 x)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 메틸 t-부틸 에테르/헥산으로 용리하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 2-브로모-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트 3.2 g을 수득하였다.
- [0137] MS (m/z): 368 (M-55).
- [0138] 4. tert-부틸 2,4,4-트리플루오로스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트
- [0139] 헥산 (47 mL) 중 2.5 M 부틸 리튬을 질소 하에 -78℃에서 테트라히드로푸란 (50 mL) 중의 tert-부틸 2-브로모-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트 (1.99 g, 4.69 mmol)의 용액 상에 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 고체 N-플루오로-벤젠술폰이미드 (3.69 g, 11.73 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 밤새 실온에서 교반하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 첨가하고, 유기 상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 정상 이스코 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 3 내지 12%)에 의해 정제하여 tert-부틸 2,4,4-트리플루오로스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트 1.3 g을 수득하였고, 이를 HPLC에 의해 추가로 정제하여 상기 화합물 0.818 g을 수득하였다.
- [0140] MS (m/z): 308 (M-t-Bu).
- [0141] 5. 2,4,4-트리플루오로스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]
- [0142] t-부틸 2,4,4-트리플루오로스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트 (2.00 g, 5.50 mmol)를 염산 (디옥산 중 4 N) (10 mL, 40 mmol)에 용해시켰다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 50 g SCX 카트리지를 통하여 통과시켜, 메탄올 분획 중 2 N 암모니아의 증발 후에 표제 화합물 1.3 g을 수득 하였다.
- [0143] MS (m/z): 264 (M+1).
- [0144] 제조예 7: 2-클로로-4,4-디플루오로-1'-[(3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]



[0145]

[0146]

테트라히드로푸란에서 (1.58 L) 중의 2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (105 g, 375 mmol)의 용액에 3-메틸-1H-피라졸-4-카르보알데히드 (43.40 g, 394.12 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 분말화된 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (95.46 g, 450.42 mmol)를 3 부분으로 나누어 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 아이스-중탄산나트륨 포화 수용액 (400 mL) 상에 부었다. 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 50% 염수로 세척하였고, 유기 상에서 고체가 침전되었다. 유기 상을 농축시켜 표제 화합물 170 g을 수득하였다.

[0147]

MS (m/z): 374 (M+1).

[0148]

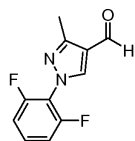
제조예 8 내지 11의 화합물을 1,2-디클로로에탄을 용매로서 사용하여 본질적으로 제조예 7에 기재된 바와 같이 제조하였다.

제조예 번호	화학명	구조	수율(%)	물리적 데이터: MS (m/z)
8	2-플루오로-1'-[(3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]		93	322 (M+1)
9	2-클로로-1'-[(3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]		99	338 (M+1)
10	2,4,4-트리플루오로-1'-[(3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]		99	358 (M+1)
11	2-클로로-1'-(1H-피라졸-4-일)메틸스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]		99	324 (M+1)

[0149]

[0150]

제조예 12: 1-(2,6-디플루오로페닐)-3-메틸-피라졸-4-카르보알데히드



[0151]

[0152]

1. 1-(2,6-디플루오로페닐)-3-메틸-1H-피라졸

[0153]

스크류-캡 시험 튜브에, 아이오딘화구리(I) (1.86 g, 9.74 mmol), 3-메틸-1H-피라졸 (3.92 mL, 48.72 mmol) 및 탄산칼륨 (14.28 g, 102.31 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 2-브로모-1,3-디플루오로벤젠 (13.75 mL, 121.80 mmol) 및 트랜스-N,N'-디메틸시클로헥산-1,2-디아민 (3.07 mL, 19.49 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 24시간 동안 115℃에서 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 물 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 20



mL)으로 추출하였다. 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜, 암색 오일을 수득하였다. 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄/헥산 (50 내지 100%의 디클로로메탄)을 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(2,6-디플루오로-페닐)-3-메틸-1H-피라졸 2.5 g을 수득하였다.

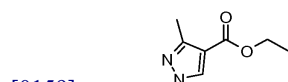
[0154] MS (m/z): 195 (M+1).

[0155] 2. 1-(2,6-디플루오로페닐)-3-메틸-피라졸-4-카르브알데히드

[0156] 포스포릴 클로라이드 (9.19 mL, 98.88 mmol)를 0℃에서 디메틸포름아미드 (7.65 mL, 98.88 mmol)에 적가하고, 혼합물을 그 온도에서 10분 교반하였다. 이어서, 1-(2,6-디플루오로-페닐)-3-메틸-1H-피라졸 (4.80 g, 24.72 mmol)을 생성된 현탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 20시간 동안 85℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 아이스 및 물 (20 mL)을 첨가하였다 (발열 없음). 혼합물을 중탄산나트륨의 포화 수용액 (30 mL) 상에 붓고, 2 N 수산화나트륨으로 염기성화시켰다. 혼합물을 메틸 t-부틸 에테르 (2 x 30 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켜 표제 화합물 5.3 g을 수득하였다.

[0157] MS (m/z): 223 (M+1).

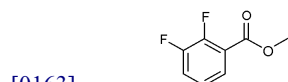
[0158] 제조예 13: 에틸 3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트



[0160] 황산 (18 mL, 337.69 mmol)을 에탄올 (90 mL) 중의 1H-피라졸-4-카르복실산, 3-메틸- (10 g, 79.29 mmol)의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 20시간 동안 85℃에서 교반하였다. 그 후에, 용매를 부분적으로 제거하였다. 잔류물을 1 M 수산화나트륨 용액으로 pH 6 내지 7로 염기성화시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 경사분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켜, 표제 화합물 10.3 g을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0161] MS (m/z): 155 (M+1).

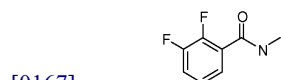
[0162] 제조예 14: 메틸 2, 3-디플루오로벤조에이트



[0164] 제조예 14의 화합물을 2,3-디플루오로벤조산 및 메틸 알콜을 사용하여 본질적으로 제조예 13에 기재된 바와 같이 수율 96%로 제조하였다:

[0165] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.70 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 3.95 (s, 3H)

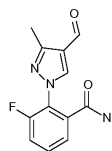
[0166] 제조예 15: 2,3-디플루오로-N-메틸-벤즈아미드



[0168] 2,3-디플루오로벤조산 (1 g, 6.32 mmol)과 티오닐 클로라이드 (9 mL, 123.53 mmol)의 혼합물을 교반하고, 2시간 동안 환류에서 가열하였다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 톨루엔으로 동시-증발시켰다. 건조되면, 잔류물을 테트라히드로푸란 5 mL에 용해시키고, 0℃에서 냉각시키고, 모노메틸아민 (6.32 mL, 12.65 mmol)을 첨가하였다. 20분 후, 반응물을 물로 킨칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 증발시켜, 표제 화합물 790 mg을 수득하였다.

[0169] MS (m/z): 172 (M+1)

[0170] 제조예 16: 3-플루오로-2-(4-포르밀-3-메틸-피라졸-1-일)벤즈아미드



[0171]

[0172] 디메틸포름아미드 (228.75 mL) 중의 3-메틸-1H-피라졸-4-카르브알데히드 (15.25 g, 138.49 mmol)와 2,3-디플루오로벤즈아미드 (26.11 g, 166.19 mmol)의 혼합물을 빙/수조로 냉각시키고, 이어서 칼륨 tert-부톡시드 (17.09 g, 152.34 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 이어서, 아이스/물 (300 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출하였다. 유기물을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜, 20%의 다른 피라졸 위치이성질체를 함유하는 밝은 갈색 오일을 수득하였다. 잔류물을 용리액으로서 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 17.4 g을 수득하였다.

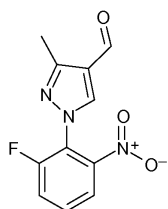
[0173] MS (m/z): 248 (M+1).

[0174] 제조예 17 내지 18의 화합물을 상응하는 2,3-디플루오로 페닐 유도체로부터 본질적으로 제조예 16에 기재된 바와 같이 제조하였다.

제조예 번호	화학명	구조	수율 (%)	물리적 데이터: MS (m/z)
17	3-플루오로-2-(4-포르밀-피라졸-1-일)벤즈아미드		85	234 (M+1)
18	메틸 3-플루오로-2-(4-포르밀-3-메틸-피라졸-1-일)벤조에이트		56	263 (M+1)

[0175]

[0176] 제조예 19: 1-(2-플루오로-6-니트로-페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르브알데히드



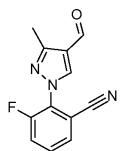
[0177]

[0178] 아세트니트릴 (10 mL) 중의 3-메틸-1H-피라졸-4-카르브알데히드 (1 g, 9.08 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (1.76 g, 12.71 mmol) 및 2,3-디플루오로니트로벤젠 (1.73 g, 10.90 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 유기 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 에틸 아세테이트/헥산 (20 내지 80%)을 사용하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 주요 생성물로서 표제 화합물을 함유하는 위치이성질체의 혼합물을 62% 수율로 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0179] 위치이성질체의 혼합물이 검출되었지만, <sup>1</sup>H-NMR은 목적한 구조와 일치하였다:

[0180] <sup>1</sup>H-NMR (MeOD): 9.98 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.99-7.26 (m, 3H), 2.49 (s, 3H).

[0181] 제조예 20: 3-플루오로-2-(4-포르밀-3-메틸-피라졸-1-일)벤조니트릴



[0182]

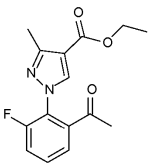
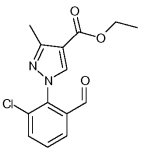
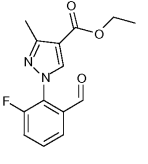
[0183] 3-메틸-1H-피라졸-4-카르브알데히드 (5 g, 45.41 mmol), 탄산칼륨 (9.41 g, 68.11 mmol), 2,3-디플루오로벤조니트릴 (6.06 mL, 54.5 mmol) 및 디메틸포름아미드 (50 mL)의 혼합물을 5시간 동안 100℃에서, 이어서 밤새 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하였고, 침전물이 형성되었다. 침전물을 여과하였다. 여과된 수용액을 에틸 아세테이트에서 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 침전된 고체 및 증발 후 유기층으로부터 회수된 고체를 합하고, 표제 화합물 10.4 g을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다 (표제 화합물은 90:10의 비율로 다른 피라졸 위치이성질체로 오염됨).

[0184] MS (m/z): 230 (M+1).

[0185] 제조예 21 내지 27의 화합물을 상응하는 플루오로 페닐 유도체로부터 본질적으로 제조예 20에 기재된 바와 같이 제조하였다.

제조예 번호	화학명	구조	수율 (%)	물리적 데이터: MS (m/z)
21	3-클로로-2-(4-포르밀-3-메틸-피라졸-1-일)벤즈아미드		64	264 (M+1)
22	3-플루오로-2-(4-포르밀-3-메틸-피라졸-1-일)-N-메틸-벤즈아미드		48	262 (M+1)
23	메틸 3-브로모-2-(4-포르밀-3-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조에이트		86	323, 325 (M+1, M+3)
24	3-플루오로-2-(4-포르밀피라졸-1-일)벤조니트릴		98	216 (M+1)

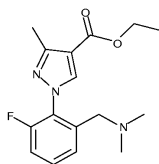
[0186]

제조예 번호	화학명	구조	수율 (%)	물리적 데이터: MS (m/z)
25	에틸 1-(2-아세틸-6-플루오로-페닐)-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트		71	291 (M+1)
26	에틸 1-(2-클로로-6-포르밀-페닐)-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트		80	291 (M+1)
27	에틸 1-(2-플루오로-6-포르밀-페닐)-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트		44	277 (M+1)

[0187]

[0188]

제조예 28: 에틸 1-[2-(디메틸아미노메틸)-6-플루오로-페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트



[0189]

[0190]

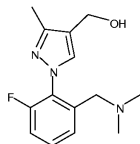
화합물을 에틸 1-(2-플루오로-6-포르밀-페닐)-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트 및 디메틸아민을 사용하여 본질적으로 제조예 7에 기재된 바와 같이 제조하였다. 잔류물을 정상 이스코 크로마토그래피 (용리액: 디클로로메탄/메탄올)에 의해 정제하여 에틸 1-[2-(디메틸아미노메틸)-6-플루오로-페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트를 수율 90%로 수득하였다.

[0191]

MS (m/z): 306 (M+1)

[0192]

제조예 29: [1-[2-(디메틸아미노메틸)-6-플루오로-페닐]-3-메틸-피라졸-4-일]메탄올



[0193]

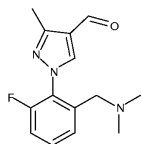
[0194]

0℃로, 또한 질소 하에 냉각된 테트라히드로푸란 (42.6 mL) 중의 에틸 1-(2-디메틸아미노메틸-6-플루오로-페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (1.95 g, 6.39 mmol)의 용액에, 테트라히드로푸란 (9.6 mL, 9.6 mmol) 중 1 M 수소화알루미늄리튬을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 그 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 물 0.36 mL, 15% 수산화나트륨 용액 0.36 mL 및 최종적으로 물 1.08 mL로 처리하고, 15분 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과하고, 용매를 진공 하에 증발시켜, 표제 화합물 1.68 g을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0195]

MS (m/z): 264 (M+1).

[0196] 제조예 30: 1-[2-(디메틸아미노메틸)-6-플루오로-페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르브알데히드

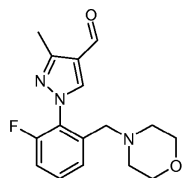


[0197]

[0198] [1-(2-디메틸아미노메틸-6-플루오로-페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]-메탄올 (4.89 mmol; 1.43 g)과 산화망가니즈 (IV) (4.25 g, 48.88 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 디클로로메탄 (50 mL) 중에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켜, 표제 화합물 1.4 g을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0199] MS (m/z): 262 (M+1).

[0200] 제조예 31: 1-[2-플루오로-6-(모르폴리노메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르브알데히드



[0201]

[0202] 1. 에틸 1-[2-플루오로-6-(모르폴리노메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트

[0203] 이 화합물을 에틸 1-(2-플루오로-6-포르밀-페닐)-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트 및 모르폴린을 사용하여 본질적으로 제조예 7에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0204] MS (m/z): 348 (M+1)

[0205] 2. [1-[2-플루오로-6-(모르폴리노메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-일]메탄올

[0206] 이 화합물을 에틸 1-[2-플루오로-6-(모르폴리노메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트를 사용하여 본질적으로 제조예 29에 기재된 바와 같이 제조하였다.

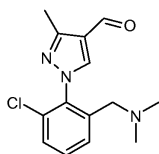
[0207] MS (m/z): 306 (M+1)

[0208] 3. 1-[2-플루오로-6-(모르폴리노메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르브알데히드

[0209] 3,3,3-트리아세톡시-3-아이오도프탈리드 (0.42 g, 0.96 mmol)를 실온에서 디클로로메탄 (3 mL) 중의 [1-(2-플루오로-6-포르민-4-일메틸-페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]-메탄올 (0.24 g, 0.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1시간 후, 반응물을 2 N 탄산나트륨 용액의 첨가에 의해 켄칭시키고, 화합물을 디클로로메탄에서 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 증발시켜, 표제 화합물을 99% 수율로 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0210] MS (m/z): 304 (M+1).

[0211] 제조예 32: 1-[2-클로로-6-(디메틸아미노메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르브알데히드

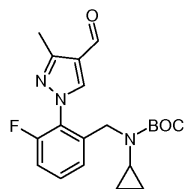


[0212]

[0213] 표제 화합물을 디메틸아민 및 에틸 1-(2-클로로-6-포르밀-페닐)-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트를 사용하여 본질적으로 제조예 31에 기재된 바와 같은 방법을 이용하여 제조하였다 (68% 수율).

[0214] MS (m/z): 278 (M+1).

[0215] 제조예 33: tert-부틸 N-시클로프로필-N-[[3-플루오로-2-(4-포르밀-3-메틸-피라졸-1-일)페닐]메틸]카르바메이트



[0216]

[0217] 1. 에틸 1-[2-[(시클로프로필아미노)메틸]-6-플루오로-페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트

[0218] 하기 화합물을 에틸 1-(2-플루오로-6-포르밀-페닐)-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트 및 시클로프로필아민을 사용하여 본질적으로 제조예 7에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0219] MS (m/z): 318 (M+1)

[0220] 2. 에틸 1-[2-[(tert-부톡시카르보닐(시클로프로필)아미노)메틸]-6-플루오로-페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트

[0221] 실온에서 디클로로메탄 (3 mL) 중의 1-(2-시클로프로필아미노메틸)-6-플루오로-페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (330.00 mg, 1.04 mmol)의 용액에 tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트 (226.94 mg, 1.04 mmol) 및 트리에틸아민 (115.52 mg, 1.14 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 물을 첨가하고, 화합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 짧은 실리카 겔 플러그 및 용리액으로서 헥산/에틸 아세테이트 5:1을 사용하여 정제하여 에틸 1-[2-[(tert-부톡시카르보닐(시클로프로필)아미노)메틸]-6-플루오로-페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트 349 mg을 수득하였다.

[0222] MS (m/z): 418 (M+1)

[0223] 3. tert-부틸 N-시클로프로필-N-[[3-플루오로-2-[4-(히드록시메틸)-3-메틸-피라졸-1-일]페닐]메틸]카르바메이트

[0224] 하기 화합물을 0℃에서 에틸 1-[2-[(tert-부톡시카르보닐(시클로프로필)아미노)메틸]-6-플루오로-페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트를 사용하여 본질적으로 제조예 29에 기재된 바와 같이 수율 92%로 제조하였다.

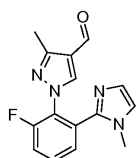
[0225] MS (m/z): 376 (M+1)

[0226] 4. tert-부틸 N-시클로프로필-N-[[3-플루오로-2-(4-포르밀-3-메틸-피라졸-1-일)페닐]메틸]카르바메이트

[0227] 하기 화합물을 tert-부틸 N-시클로프로필-N-[[3-플루오로-2-[4-(히드록시메틸)-3-메틸-피라졸-1-일]페닐]메틸]카르바메이트를 사용하여 본질적으로 제조예 31, 단계 3 (최종 산화 단계)에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0228] MS (m/z): 374 (M+1)

[0229] 제조예 34: 1-[2-플루오로-6-(1-메틸이미다졸-2-일)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르브알데히드



[0230]

[0231] 1. 1-(2-시아노-6-플루오로-페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

[0232] 디메틸포름아미드 (12 mL) 중의 3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (1.25 g, 8.11 mmol), 탄산칼륨 (1.68 g, 12.16 mmol), 2,3-디플루오로벤조니트릴 (1.08 mL, 9.73 mmol)의 혼합물을 자기 교반에 의해 100℃에서 가열하였다. 2.5시간 후에 반응 혼합물을 물로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 경사 분리하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켜 1-(2-시아노-6-플루오로-페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 2.3 g을 수득하였다 (이 화합물은 75:25의 비율로 다른 피라졸 위치 이성질체로 오염됨).

- [0233] MS (m/z): 274 (M+1).
- [0234] 2. 에틸 1-[2-플루오로-6-(1-메틸-4,5-디히드로이미다졸-2-일)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트
- [0235] 캡핑된 바이알을 에틸 1-(2-시아노-6-플루오로-페닐)-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트 (1.97 g, 7.21 mmol) (75:25의 비율로 다른 피라졸 위치이성질체로 오염됨), 1,2-에탄디아민, N-메틸- (6 mL, 68.02 mmol) 및 오황화 인 (229 mg, 1.01 mmol)으로 충전시키고, 혼합물을 30분 동안 110℃에서 교반하고, 이어서 실온에 도달시켰다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 용리액으로서 95/5 내지 85/15의 디클로로메탄/메탄올 중 2 M 암모니아를 사용하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여, 에틸 1-[2-플루오로-6-(1-메틸-4,5-디히드로이미다졸-2-일)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트 2.11 g을 수득하였다 (75:25의 비율로 다른 피라졸 위치이성질체로 오염됨).
- [0236] MS (m/z): 331 (M+1).
- [0237] 3. 에틸 1-[2-플루오로-6-(1-메틸이미다졸-2-일)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트
- [0238] 과망가니즈산칼륨 (1.58 g, 10 mmol) 및 몬모틸로나이트 K-10 (3.16 g)을 미세한 균질 분말이 수득될 때까지 모르타르에서 함께 분쇄하였다.  $\text{KMnO}_4$ -몬모틸로나이트 K-10 (3.2 g, 6.78 mmol)을 아세트니트릴 (84.76 mL, 1.62 mol) 중의 에틸 1-[2-플루오로-6-(1-메틸-4,5-디히드로이미다졸-2-일)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트 (1.12 g, 3.39 mmol) (75:25의 비율로 다른 피라졸 위치이성질체로 오염됨)의 용액에 여러 부분으로 나누어 첨가하였다. 혼합물을 6.5시간 동안 실온에서 교반하고, 추가의  $\text{KMnO}_4$ -몬모틸로나이트 K-10 (0.8 g, 1.69 mmol)을 여러 부분으로 나누어 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 에탄올을 첨가하고 추가의 20분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 짧은 셀라이트 패드로 여과하고, 고체 물질을 아세트니트릴로 세척하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 조 혼합물을 용리액으로서 에틸 아세테이트를 사용하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-[2-플루오로-6-(1-메틸이미다졸-2-일)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트 518 mg을 수득하였다 (75:25의 비율로 다른 피라졸 위치이성질체로 오염됨).
- [0239] MS (m/z): 329 (M+1).
- [0240] 4. [1-[2-플루오로-6-(1-메틸이미다졸-2-일)페닐]-3-메틸-피라졸-4-일]메탄올
- [0241] 이 화합물을 에틸 1-[2-플루오로-6-(1-메틸이미다졸-2-일)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트 (75:25의 비율로 다른 피라졸 위치이성질체로 오염됨)을 사용하여 본질적으로 제조예 29에 기재된 바와 같이 99% 수율로 제조하였다.
- [0242] MS (m/z): 287 (M+1).
- [0243] 5. 1-[2-플루오로-6-(1-메틸이미다졸-2-일)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르브알데히드
- [0244] 하기 화합물을 [1-[2-플루오로-6-(1-메틸이미다졸-2-일)페닐]-3-메틸-피라졸-4-일]메탄올 (75:25의 비율로 다른 피라졸 위치이성질체로 오염됨)을 사용하여 본질적으로 제조예 30에 기재된 바와 같이 제조하였다. 잔류물을 용리액으로서 에틸 아세테이트를 사용하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 64% 수율로 수득하였다 (75:25의 비율로 다른 피라졸 위치이성질체로 오염됨).
- [0245] MS (m/z): 285 (M+1).
- [0246] 제조예 35: 메틸 N-[3-플루오로-2-(4-포르밀-3-메틸-피라졸-1-일)페닐]카르바메이트
- 
- [0247]
- [0248] 1. 1-(2-아미노-6-플루오로-페닐)-3-메틸-피라졸-4-카르브알데히드
- [0249] 1-(2-플루오로-6-니트로-페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르브알데히드 (620 mg; 2.49 mmol) (피라졸 중의 위치이성질체의 혼합물 중 주요 화합물로서)와 에탄올 (5.1 mL) 및 물 (5.1 mL) 중의 철 (1.40 g)의 혼합물을 아세트산



수 방울과 함께 2시간 동안 90℃에서 가열하였다. 그 후에, 이를 셀라이트로 여과하고, 추가의 에탄올로 용리하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 중탄산나트륨 (포화 수용액)으로 염기성화시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 경사분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켜, 피라졸 중의 위치이성질체의 혼합물 중 주요 생성물로서 표제 화합물 500 mg을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

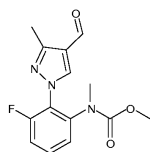
MS (m/z): 220 (M+1).

2. 메틸 N-[3-플루오로-2-(4-포르밀-3-메틸-피라졸-1-일)페닐]카르바메이트

디클로로메탄 (15.21 mL) 중의 1-(2-아미노-6-플루오로-페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르보알데히드 (500 mg, 2.28 mmol) (피라졸 중의 위치이성질체의 혼합물 중 주요 화합물로서)의 용액에 피리딘 (553.31  $\mu$ l)을 첨가하였다. 이어서, 메틸 클로로포르메이트 (194.17  $\mu$ l)를 0℃에서 적가하고, 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 경사분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 418 mg을 수득하였다.

MS (m/z): 278 (M+1).

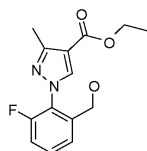
제조예 36: 메틸 N-[3-플루오로-2-(4-포르밀-3-메틸-피라졸-1-일)페닐]-N-메틸-카르바메이트



질소 분위기 하에 또한 0℃로 냉각된 테트라히드로푸란 (6 mL) 중의 메틸 N-[3-플루오로-2-(4-포르밀-3-메틸-피라졸-1-일)페닐]카르바메이트 (335 mg, 1.2 mmol) (피라졸 중의 위치이성질체의 혼합물 중 주요 화합물로서)의 용액에 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60%) (58.3 mg)을 첨가하였다. 이어서, 메틸 아이오다이드 (0.4 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 경사분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여, 피라졸 중의 위치이성질체의 혼합물 중 주요 생성물로서 표제 화합물 287 mg을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

MS (m/z): 292 (M+1).

제조예 37: 에틸 1-[2-플루오로-6-(히드록시메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트

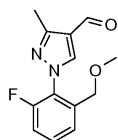


실온에서 메탄올 (10 mL) 중의 1-(2-플루오로-6-포르밀-페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (1.5 g, 5.43 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨 (246.50 mg, 6.52 mmol)을 첨가하였다. 용액을 30분 동안 교반하고, 이어서 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 중탄산나트륨의 포화 수용액, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 수율 99%로 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

MS (m/z): 279 (M+1).



[0262] 제조예 38: 1-[2-플루오로-6-(메톡시메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르브알데히드



[0263]

[0264] 1. 에틸 1-[2-플루오로-6-(메톡시메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트

[0265] 0℃에서 질소 분위기 하에 테트라히드로푸란 10 mL 중의 에틸 1-[2-플루오로-6-(히드록시메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트 (1.2 g, 4.34 mmol)의 용액에 60% 수소화나트륨 (0.21 g, 5.21 mmol)을 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 0℃에서 교반하였다. 메틸 아이오다이드 (0.81 mL, 13.02 mmol)를 용액 상에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 물의 첨가에 의해 켄칭시키고, 조 물질을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 10% 디클로로메탄/메탄올로 용리하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 1-[2-플루오로-6-(메톡시메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트를 수득하였다. 화합물이 완전히 순수하지 않았기 때문에 이를 HPLC에 의해 추가로 정제하여 화합물을 18% 수율로 수득하였다.

[0266] MS (m/z): 293.1 (M+1)

[0267] 2. [1-[2-플루오로-6-(메톡시메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-일]메탄올

[0268] 이 화합물을 에틸 1-[2-플루오로-6-(메톡시메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트를 사용하여 본질적으로 제조예 29에 기재된 바와 같이 수율 92%로 제조하였다

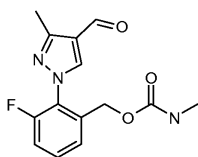
[0269] MS (m/z): 251 (M+1)

[0270] 3. 1-[2-플루오로-6-(메톡시메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르브알데히드

[0271] 하기 화합물을 [1-[2-플루오로-6-(메톡시메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-일]메탄올을 사용하여 본질적으로 제조예 30에 기재된 바와 같이 수율 99%로 제조하였다.

[0272] MS (m/z): 249 (M+1).

[0273] 제조예 39: [3-플루오로-2-(4-포르밀-3-메틸-피라졸-1-일)페닐]메틸 N-메틸카르바메이트



[0274]

[0275] 1. 에틸 1-[2-플루오로-6-(메틸카르바모일옥시메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트

[0276] 실온에서 디클로로메탄 (3 mL) 중의 1-(2-플루오로-6-히드록시메틸-페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (300 mg, 1.08 mmol)의 용액에 메틸이소시아네이트 (71.55  $\mu$ l, 1.19 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후에, 추가의 메틸이소시아네이트 (1 eq) 및 트리에틸아민 (1 eq)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 중탄산나트륨의 포화 수용액에 의해 켄칭시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 증발시켜, 에틸 1-[2-플루오로-6-(메틸카르바모일옥시메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트 360 mg을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0277] MS (m/z): 336 (M+1).

[0278] 2. [3-플루오로-2-[4-(히드록시메틸)-3-메틸-피라졸-1-일]페닐]메틸 N-메틸카르바메이트

[0279] 이 화합물을 에틸 1-[2-플루오로-6-(메틸카르바모일옥시메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트를 사용하여 본질적으로 제조예 29에 기재된 바와 같이 수율 82%로 제조하였다.

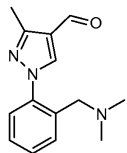
[0280] MS (m/z): 294 (M+1)

[0281] 3. [3-플루오로-2-(4-포르밀-3-메틸-피라졸-1-일)페닐]메틸 N-메틸카르바메이트

[0282] 이 화합물을 [3-플루오로-2-[4-(히드록시메틸)-3-메틸-피라졸-1-일]페닐]메틸 N-메틸카르바메이트를 사용하여 본질적으로 제조예 31, 단계 3 (최종 산화 단계)에 기재된 바와 같이 제조하였다. 잔류물을 용리액으로서 헥산 및 에틸 아세테이트 (에틸 아세테이트 중 0 내지 70%)를 사용하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 169 mg을 수득하였다.

[0283] MS (m/z): 292 (M+1)

[0284] 제조예 40: 1-[2-(디메틸아미노메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르브알데히드



[0285]

[0286] 1. [1-[2-(디메틸아미노메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-일]메탄올

[0287] [1-(2-클로로-6-디메틸아미노메틸-페닐)-3-메틸-H-피라졸-4-일]-메탄올 (777.00 mg, 2.78 mmol)을 수소 별분과 함께 Pd(C) 10% (77 mg)를 사용하여 에틸 아세테이트 (15 mL) 중에서 수소첨가하였다. 1.5시간 후에 혼합물을 용리액으로서 메탄올을 사용하여 셀라이트의 플러그로 여과하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 중탄산나트륨의 포화 수용액으로 염기성화시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 메탄올 중 2 N 암모니아 및 디클로로메탄 (메탄올 중 5 내지 7%)을 사용하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 [1-[2-(디메틸아미노메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-일]메탄올 531 mg을 수득하였다.

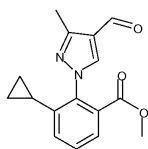
[0288] MS (m/z): 246 (M+1).

[0289] 2. 1-[2-(디메틸아미노메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르브알데히드

[0290] 이 화합물을 [1-[2-(디메틸아미노메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-일]메탄올을 사용하여 본질적으로 제조예 31, 단계 3 (최종 산화 단계)에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0291] MS (m/z): 244 (M+1)

[0292] 제조예 41: 메틸 3-시클로프로필-2-(4-포르밀-3-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조에이트

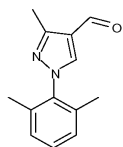


[0293]

[0294] 톨루엔 (5.7 mL)과 물 (0.28 mL)의 혼합물 중의 메틸 3-브로모-2-(4-포르밀-3-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조에이트 (412 mg, 1.3 mmol), 시클로프로필보론산 (142 mg, 1.7 mmol), 인산칼륨 (947 mg, 4.5 mmol) 및 트리시클로헥실포스핀 (36 mg, 0.13 mmol)의 혼합물을 함유하는 스크류-캡 시험 튜브에 질소 하에 아세트산팔라듐 (14 mg, 0.06 mmol)을 첨가하였다. 반응 튜브를 빨리 밀봉하고 (주의: 압력의 축적 가능; 안전성 차폐물 이용), 자기 교반기에 의해 18시간 동안 100°C에서 예열된 오일조에서 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 생성된 잔류물을 헥산:에탄올 (에탄올 중 2 내지 15%의 구배)로 용리하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 96 mg을 수득하였다.

[0295] MS (m/z): 285 (M+1).

[0296] 제조예 42: 1-(2,6-디메틸페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르브알데히드

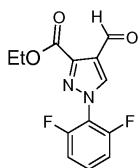


[0297]

[0298] 분자체 (4A) 및 무수 디클로로메탄 (4.5 mL) 중의 3-메틸-1H-피라졸-4-카르브알데히드 (100 mg, 0.91 mmol), 2,6-디메틸페닐보론산 (150 mg, 1 mmol), 아세트산구리(II) (247 mg, 1.36 mmol) 및 피리딘 (147  $\mu$ l, 1.8 mmol)의 용액을 함유하는 스크류-캡 시험 튜브를 48시간 동안 실온에서 진탕시켰다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 메탄올로 세척하고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 수득된 생성물을 헥산:아세톤 (아세톤 중 5 내지 30%의 구배)으로 용리하는 정상 이스코 크로마토그래피를 이용하여 실리카 겔에 의해 정제하여 표제 화합물 67 mg을 수득하였다.

[0299] MS (m/z): 215 (M+1)

[0300] 제조예 43: 에틸 1-(2,6-디플루오로페닐)-4-포르밀-피라졸-3-카르복실레이트



[0301]

[0302] 1. 에틸 2-[(2,6-디플루오로페닐)히드라조노]프로파노에이트

[0303] 실온에서 물 (50 mL) 중의 (2,6-디플루오로페닐)히드라진 히드로클로라이드 (3.0 g, 16.6 mmol)의 용액에 메틸 피루베이트 (2.32 g, 19.9 mmol) 및 아세트산나트륨 (6.8 g, 50.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하여, 에틸 2-[(2,6-디플루오로페닐)히드라조노]프로파노에이트 3.0 g (74%)을 수득하였다.

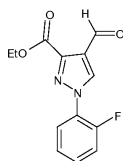
[0304] MS (m/z): 243 (M+1).

[0305] 2. 에틸 1-(2,6-디플루오로페닐)-4-포르밀-피라졸-3-카르복실레이트

[0306] 0℃에서 디메틸포름아미드 (20 mL) 중의 에틸 2-[(2,6-디플루오로페닐)히드라조노]프로파노에이트 (3.0 g, 12.3 mmol)의 용액에 인(V) 옥시클로라이드 (9.6 mL, 99.1 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 60℃로 가열하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 수성 포화 중탄산나트륨 용액 (75 mL)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 혼합물을 헥산/에틸 아세테이트 (30:70)로 용리하는 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 2.5 g (73%)을 수득하였다.

[0307] MS (m/z): 281 (M+1).

[0308] 제조예 44: 에틸 1-(2-플루오로페닐)-4-포르밀-피라졸-3-카르복실레이트

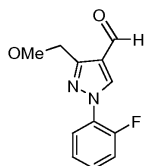


[0309]

[0310] 표제 화합물을 2-플루오로페닐히드라진 히드로클로라이드를 사용하여 본질적으로 제조예 43에 기재된 바와 같은 방법을 이용하여 제조하였다 (56% 수율).

[0311] MS (m/z): 263 (M+1).

[0312] 제조예 45: 1-(2-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)피라졸-4-카르보알데히드



[0313]

[0314] 1. tert-부틸 3-[(2-플루오로페닐)히드라조노]부타노에이트

[0315] 실온에서 에탄올 (15 mL) 및 피리딘 (65 mL)의 용액에 tert-부틸 3-옥소부타노에이트 (5.0 g, 31.6 mmol) 및 (2-플루오로페닐)히드라진 (4.4 g, 34.9 mmol)을 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 에테르 (100 mL)와 1 N 염산 (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 혼합물을 헥산/에틸 아세테이트 (90:10)로 용리하는 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 3-[(2-플루오로페닐)히드라조노]부타노에이트 8 g (95%)을 수득하였다.

[0316] MS (m/z): 267 (M+1).

[0317] 2. tert-부틸 1-(2-플루오로페닐)-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트

[0318] 톨루엔 (100 mL) 중의 tert-부틸 3-[(2-플루오로페닐)히드라조노]부타노에이트 (8.0 g, 30 mmol)의 용액에 N,N-디메틸포름아미드 디메틸아세탈 (3.9 mL, 30 mmol)을 첨가하고, 이어서 14시간 동안 110°C로 가열하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 헥산/에틸 아세테이트 (95:5)로 용리하는 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, tert-부틸 1-(2-플루오로페닐)-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트를 수득하였다.

[0319] MS (m/z): 277 (M+1).

[0320] 3. tert-부틸 3-(브로모메틸)-1-(2-플루오로페닐)피라졸-4-카르복실레이트

[0321] 사염화탄소 (30 mL) 중의 tert-부틸 1-(2-플루오로페닐)-3-메틸-피라졸-4-카르복실레이트 (1.0 g, 3.6 mmol) 및 벤조일퍼옥사이드 (0.08 g, 0.36 mmol)의 용액을 100 W 램프를 이용하여 조사하고, 환류 하에 가열하였다. 이어서, N-브로모숙신이미드를 7시간에 걸쳐 4회의 동일한 간격으로 첨가하였다 (0.58 g, 3.2 mmol). 반응 혼합물을 추가로 2시간 동안 환류시켰다. 완료 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (25 mL)과 디클로로메탄 (25 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, tert-부틸 3-(브로모메틸)-1-(2-플루오로페닐)피라졸-4-카르복실레이트를 수득하였고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0322] MS(m/z): 355, 357 (M+1, M+3).

[0323] 4. 1-(2-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)피라졸-4-카르복실산

[0324] 메탄올 (30 mL) 중의 tert-부틸 3-(브로모메틸)-1-(2-플루오로페닐)피라졸-4-카르복실레이트 (1.5 g, 4.2 mmol)의 용액에 나트륨 메톡사이드 (6.86 g, 27.5 mL, 메탄올 중 25 중량%, 127 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 혼합물을 수득하였고, 이를 그대로 사용하였다. 메탄올 (10 mL) 중의 상기 조 혼합물 (1.5 g, 4.9 mmol)의 용액에 수성 10% 수산화나트륨 (10 mL)을 첨가하고, 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 물을 잔류물에 첨가하고, 1 N 염산을 사용하여 pH를 5로 조절하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, 1-(2-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)피라졸-4-카르복실산 0.8 g (66%)을 수득하였다.

[0325] MS (m/z): 251 (M+1).

[0326] 5. [1-(2-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)피라졸-4-일]메탄올

[0327] 0°C에서 테트라히드로푸란 (8 mL) 및 톨루엔 (8 mL) 중의 1-(2-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)피라졸-4-카르복실산 (0.8 g, 3.2 mmol)의 용액에 에테르 중의 5.0 M 보란 디메틸술피드 착체 (3.80 mL, 19.2 mmol)를 첨가하고,

16시간 동안 실온에서 교반하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 수성 염화암모늄 (25 mL)에 의해 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 혼합물을 디클로로메탄/메탄올 (99:1)로 용리하는 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 [1-(2-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)피라졸-4-일]메탄올 0.3 g (40%)을 수득하였다.

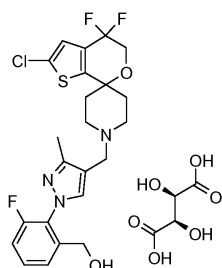
MS (m/z): 237 (M+1).

6. 1-(2-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)피라졸-4-카르보알데히드

0℃에서 디클로로메탄 (10 mL) 중의 [1-(2-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)피라졸-4-일]메탄올 (0.30 g, 1.2 mmol)의 용액에 데스-마르틴(Dess-Martin) 퍼아이오디난 (0.65 g, 1.5 mmol)을 첨가하고, 0℃에서 4시간 동안 교반을 계속하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 (15 mL)에 의해 켄칭시키고, 디클로로메탄 (2 x 25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 혼합물을 디클로로메탄/메탄올 (99.5:0.5)로 용리하는 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 0.28 g (96%)을 수득하였다.

MS (m/z): 235 (M+1).

실시예 1: [2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]메탄올 (L)-타르트레이트



1. 메틸 2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-벤조에이트

테트라히드로푸란 (170 mL) 중의 메틸 3-플루오로-2-(4-포르밀-3-메틸-피라졸-1-일)벤조에이트 (17 g, 64.83 mmol) 및 2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (19.95 g, 71.31 mmol)의 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (16.49 g, 77.79 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 중탄산나트륨 (200 mL)의 포화 수용액에 의해 켄칭시키고, 생성된 상을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기물을 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 물질을 메틸 tert-부틸 에테르 중에 용해시켰고, 베이지색 고체가 침전되었다. 고체를 여과하고 폐기하였다. 용액을 농축시키고, 헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 이용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 메틸 2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-벤조에이트 25 g을 수율 73%로 수득하였다.

MS (m/z): 526 (M+1)

2. [2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]메탄올 (L)-타르트레이트

질소 하에 -20℃에서 테트라히드로푸란 (240 mL) 중의 메틸 2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-벤조에이트 (30 g, 57.04 mmol)의 용액에 테트라히드로푸란 중 1 M 수소화알루미늄리튬 (45.63 mL, 45.63 mmol)을 첨가하였다. 냉각조를 제거하여 반응 혼합물이 0℃에 도달하게 하였다 (30분). 물 (2 mL)을 주의깊게 적가한 후 (기체 발생!), 2 N 수산화나트륨 (2 mL) 및 물 (6 mL)을 적가하였다. 생성된 현탁액을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트 (20 mL)로 세척하였다. 여과물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜, [2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]

-3-플루오로-페닐]메탄올 28 g을 수득하였다.

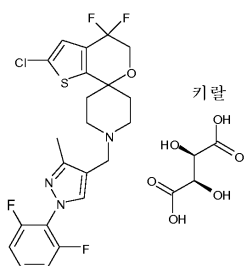
[0339] MS (m/z): 498 (M+1).

[0340] 메탄올 4 mL 중의 [2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]메탄올 (384 mg, 0.77 mmol)의 용액을 메탄올 4 mL 중의 (L)-타르타르산 (115.7 mg, 0.77 mmol)의 용액에 첨가하였다. 몇 분 동안 교반한 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 밤새 진공 하에 건조시켜, [2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]메탄올 (L)-타르트레이트를 정량적 수율로 수득하였다.

[0341] MS (m/z): 498 (M+1).

[0342] 실시예 2: 2-클로로-1'-[[1-(2,6-디플루오로페닐)-3-메틸-피라졸-4-일]메틸]-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (L)-타르트레이트

[0343]



[0344] 1,2-디클로로에탄 (54 mL) 중의 2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (7.14 g, 25.52 mmol)의 용액에 1-(2,6-디플루오로-페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르보알데히드 (5.40 g, 24.30 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 분말화된 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (9.27 g, 43.75 mmol)를 첨가하고 (내부 온도 25 내지 35°), 생성된 현탁액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 물/아이스 혼합물 (30 mL)을 교반하며 여러 부분으로 나누어 첨가하였다. 상을 분리하였다. 수성 상을 tert-부틸 메틸 에테르 (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 중탄산나트륨의 50% 포화 수용액 (50 mL), 물 (50 mL) 및 50% 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 농후한 오일을 수득하였고, 이를 디클로로메탄/메탄올 (97:3)을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여, 2-클로로-1'-[[1-(2,6-디플루오로페닐)-3-메틸-피라졸-4-일]메틸]-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] 7.1 g을 수득하였다.

[0345] MS (m/z): 486 (M+1).

[0346] 타르트레이트 염을 본질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0347] MS (m/z): 486 (M+1).

[0348] 실시예 3 내지 21의 화합물을 상응하는 알데히드로부터 본질적으로 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조하였다.

실시예 번호	화학명	구조	수율 (%)	물리적 데이터: MS (m/z)
3	메틸 N-[2-[4-[(2-클로로-4,4- 디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c] 피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]- 3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로- 페닐]카르바메이트 (L)-타르트레이트		55 <sup>a</sup>	541 (M+1)
4	2-클로로-4,4-디플루오로-1'-[[1- [2-플루오로-6-(모르폴리노메틸)페닐]- 3-메틸-피라졸-4-일]메틸]스피로[5H- 티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (L)-타르트레이트		42	567 (M+1)
5	1-[2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로- 스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'- 피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸- 1-일]-3-플루오로-페닐]-N,N-디메틸- 메탄아민 (L)-타르트레이트		16	525 (M+1)
6	1-[3-클로로-2-[4-[(2-클로로- 4,4-디플루오로-스피로[5H- 티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]- 1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]페닐]- N,N-디메틸-메탄아민 (L)-타르트레이트		62	541 (M+1)

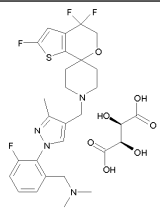
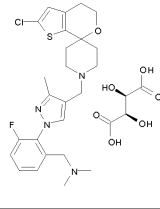
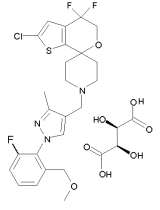
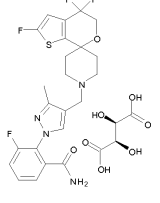
[0349]

실시예 번호	화학명	구조	수율 (%)	물리적 데이터: MS (m/z)
7	1-[2-[4-[(2-클로로-4,4- 디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c] 피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]- 3-메틸-피라졸-1-일]페닐]-N,N- 디메틸-메탄아민 (L)-타르트레이트		40	508 (M+1)
8	[2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로- 스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'- 피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸- 1-일]-3-플루오로-페닐]메틸 N- 메틸카르바메이트 (L)-타르트레이트		49	555 (M+1)
9	3-플루오로-2-[4-[(2-플루오로스피로 [4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'- 피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸- 1-일]벤즈아미드 (L)-타르트레이트		82	459 (M+1)
10	1'-[[1-(2,6-디플루오로페닐)- 3-메틸-피라졸-4-일]메틸]-2- 플루오로-스피로[4,5-디히드로티에노 [2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (L)-타르트레이트		46	434 (M+1)

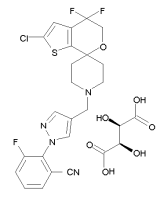
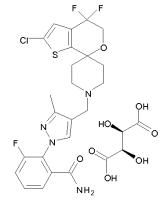
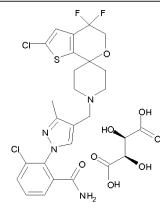
[0350]





실시예 번호	화학명	구조	수율 (%)	물리적 데이터: MS (m/z)
15	1-[3-플루오로-2-[3-메틸-4-[(2,4,4-트리플루오로스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]피라졸-1-일]페닐]-N,N-디메틸-메탄아민 (L)-타르트레이트		57	509 (M+1)
16	1-[2-[4-[(2-클로로스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]-N,N-디메틸-메탄아민 (L)-타르트레이트		51	489 (M+1)
17	2-클로로-4,4-디플루오로-1'-[[1-[2-플루오로-6-(메톡시메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-일]메틸]스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (L)-타르트레이트		55	512 (M+1)
18	3-플루오로-2-[3-메틸-4-[(2,4,4-트리플루오로스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]피라졸-1-일]벤즈아미드 (L)-타르트레이트		75	495 (M+1)

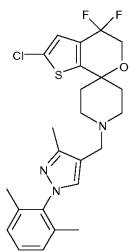
[0352]

실시예 번호	화학명	구조	수율 (%)	물리적 데이터: MS (m/z)
19	2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]피라졸-1-일]-3-플루오로-벤조니트릴 (L)-타르트레이트		59	479 (M+1)
20	2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-벤즈아미드 (L)-타르트레이트		84	511 (M+1)
21	3-클로로-2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]벤즈아미드 (L)-타르트레이트		27	527 (M+1)

<sup>3</sup> 용매로서 테트라히드로푸란을 사용하여 반응을 수행하였다

[0353]

[0354] 실시예 22: 2'-클로로-1-((1-(2,6-디메틸페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]

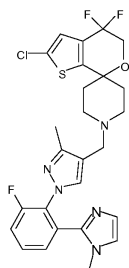


[0355]

[0356] 1,2-디클로로에탄 (1.1 mL) 중의 1-(2,6-디메틸페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르보알데히드 (0.067 g, 0.31 mmol), 2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (0.088 mg, 0.31 mmol) 및 아세트산 (18  $\mu$ l, 0.31 mmol)의 혼합물을 함유하는 스크류-캡 시험 튜브에 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (0.2 g, 0.94 mmol)를 첨가하였다. 반응 튜브를 밀봉하고, 자기 교반기에 의해 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 메탄올로 희석하고, 2 g SCX 카트리지를 이용하여 정제하였다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 생성된 잔류물을 헥산:에탄올 (에탄올 중 2 내지 20%)로 용리하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 0.099 g을 수득하였다.

[0357] MS (m/z): 478 (M+1).

[0358] 실시예 23: 2-클로로-4,4-디플루오로-1'-[[1-[2-플루오로-6-(1-메틸이미다졸-2-일)페닐]-3-메틸-피라졸-4-일]메틸]스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]

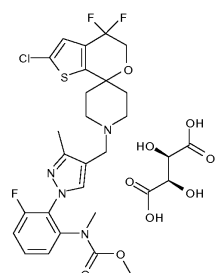


[0359]

[0360] 1,2-디클로로에탄 (3 mL) 중의 1-[2-플루오로-6-(1-메틸이미다졸-2-일)페닐]-3-메틸-피라졸-4-카르보알데히드 (288 mg, 1.01 mmol) (75:25의 비율로 다른 피라졸 위치이성질체로 오염됨)와 2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (311.72 mg, 1.11 mmol)의 혼합물을 함유하는 스크류-캡 시험 튜브를 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (429.41 mg, 2.03 mmol)를 첨가하였다. 반응 튜브를 밀봉하고, 자기 교반기에 의해 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 중탄산 나트륨 포화 용액의 첨가에 의해 켄칭시키고, 화합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 화합물을 AD-H를 고정상으로서 사용하는 초임계 유체 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 230 mg (41%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0361] MS (m/z): 548 (M+1).

[0362] 실시예 24: 메틸 N-[2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]-N-메틸-카르바메이트 (L)-타르트레이트



[0363]

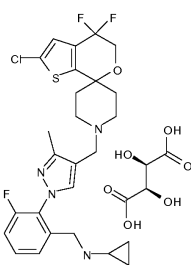
[0364] 디클로로메탄 (3.00 mL) 중의 2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (210 mg, 0.75 mmol)의 용액에, 메틸 N-[3-플루오로-2-(4-포르밀-3-메틸-피라졸-1-일)페닐]-N-메틸-카르바메이트 (284.27 mg) (피라졸 중의 위치이성질체의 혼합물 중 주요 화합물로서)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (331.5 mg)를 첨가하고, 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 중탄산나트륨 (포화 용액)으로 천천히 켄칭시켰다. 이어서, 유기 상을 추가의 디클로로메탄으로 추출하고, 경사분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄 및 메탄올을 사용하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 N-[2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]-N-메틸-카르바메이트 160 mg을 수득하였다.

[0365] MS (m/z): 555 (M+1).

[0366] 타르트레이트 염을 본질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0367] MS (m/z): 555 (M+1).

[0368] 실시예 25: N-[[2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]메틸]시클로프로판아민 (L)-타르트레이트



[0369]

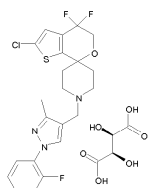
[0370] 테트라히드로푸란 (0.3 mL) 중의 2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (0.220 g, 0.788 mmol) 및 시클로프로필-[3-플루오로-2-(4-포르밀-3-메틸-피라졸-1-일)-벤질]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (0.327 g, 0.876 mmol)의 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (0.371g, 1.75 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 이소-프로필 알콜 중의 4 N 염산에 용해시키고, 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 메탄올 중에 희석하고, SCX 카트리지 내에 충전시켰다. 메탄올 분획 중 2 N 암모니아를 수집하고, 증발시켰다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 N-[[2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]메틸]시클로프로판아민 0.142 g을 수득하였다.

[0371] MS (m/z): 537 (M+1).

[0372] 타르트레이트 염을 본질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0373] MS (m/z): 537 (M+1).

[0374] 실시예 26: 2-클로로-4,4-디플루오로-1'-[[1-(2-플루오로페닐)-3-메틸-피라졸-4-일]메틸]스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (L)-타르트레이트



[0375]

[0376] 스크류-캡 시험 튜브에 아이오딘화구리(I) (6.1 mg, 0.32 mmol), 2-클로로-4,4-디플루오로-1'-[(3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (120 mg, 0.32 mmol), 탄산칼륨 (94 mg, 0.67 mmol), 톨루엔 1 mL (앞서 20분 동안 질소로 버블링함) 및 교반 막대를 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가의 10분 동안 질소로 버블링하고, 이어서 1-플루오로-2-아이오도벤젠 (106 mg, 0.48 mmol) 및 트랜스-N,N'-디메틸시

클로헥산-1,2-디아민 (0.01 mL, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 반응 튜브를 빨리 밀봉하고 (주의: 압력의 축적 가능; 안전성 차폐물 이용), 16시간 동안 115℃에서 예열된 오일조에 담갔다. 샘플을 실온까지 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트로 여과하였다. 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트 (에틸 아세테이트 중 10 내지 40%)를 이용하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 103.9 mg을 수득하였다.

[0377] MS (m/z): 468 (M+1).

[0378] 타르트레이트 염을 본질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

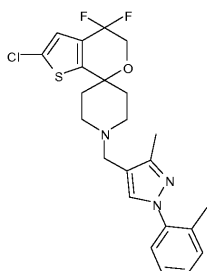
[0379] MS (m/z): 468(M+1).

[0380] 실시예 27 내지 29의 화합물을 상응하는 페닐 할라이드로부터 본질적으로 실시예 26에 기재된 바와 같이 제조하였다.

실시예 번호	화학명	구조	수율 (%)	물리적 데이터: MS (m/z)
27	2-클로로-4,4-디플루오로-1'- [[1-(2-(메톡시메틸)페닐)- 3-메틸-피라졸-4-일]메틸]스피로 [5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'- 피페리딘] (L)-타르트레이트		28	480 (M+1)
28	2-클로로-4,4-디플루오로-1'- [[1-(2-이소프로필페닐)-3- 메틸-피라졸-4-일]메틸]스피로 [5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'- 피페리딘] (L)-타르트레이트		10	493 (M+1)
29	2-클로로-1'-[[1-(2,6- 디플루오로페닐)피라졸-4-일] 메틸]스피로[4,5-디히드로티에노 [2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (L)-타르트레이트		22	436 (M+1)

[0381]

[0382] 실시예 30: 2'-클로로-4',4'-디플루오로-1-((1-(2-톨릴)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-4',5'-디히드로스피로 [피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]



[0383]

[0384] 스크류-캡 시험 튜브에 아이오딘화구리(I) (23.74 mg, 0.125 mmol), 2-클로로-4,4-디플루오로-1'-[(3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (233 mg, 0.623 mmol), 탄산칼륨 (182.71 mg, 1.31 mmol), 톨루엔 (2 mL) (앞서 20분 동안 질소로 버블링함) 및 교반 막대를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 분 동안 질소로 버블링하고, 이어서 2-아이오도-톨루엔 (272 mg, 1.25 mmol) 및 트랜스-N,N'-디메틸시클로헥산-1,2-디아민 (39.31  $\mu$ l, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 반응 튜브를 빨리 밀봉하고 (주의: 압력의 축적 가능; 안전성 차폐물 이용), 자기 교반기에 의해 24시간 동안 110℃에서 예열된 오일조에 담갔다. 이어서, 혼합물을 SCX

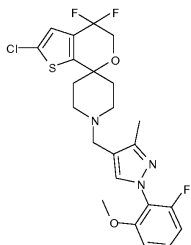
칼럼 (25 g) 상에 붓고 메탄올, 또한 이어서 메탄올 중 암모니아의 2 N 용액으로 용리하였다. 염기성 분획을 농축시키고, 생성된 잔류물을 디클로로메탄:에탄올 (에탄올 중 5 내지 20%의 구매)로 용리하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수율 16%로 수득하였다.

[0385] MS (m/z): 464 (M+1).

[0386] 타르트레이트 염을 본질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0387] MS (m/z): 464 (M+1).

[0388] 실시예 31: 2'-클로로-1-((1-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]

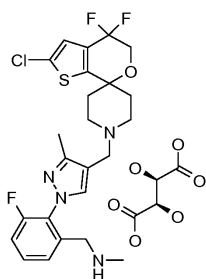


[0389]

[0390] 무수 디메틸포름아미드 (3.2 mL) 중의 1-플루오로-2-아이오도-3-메톡시벤젠 (607 mg, 2.41 mmol)을 함유하는 스크류-캡 시험 튜브에 질소 하에 4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸 (600 mg 1.6 mmol), 산화구리(I) (23 mg, 160  $\mu$ mol), (R,R)-(-)-N,N'-디메틸-1,2-시클로헥산디아민 (68 mg, 480  $\mu$ mol) 및 탄산세슘 (1040 mg, 3.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 튜브를 빨리 밀봉하고 (주의: 압력의 축적 가능; 안전성 차폐물 이용), 자기 교반기에 의해 16시간 동안 110°C에서 예열된 오일조에서 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 생성된 잔류물을 헥산:에탄올 (에탄올 중 2 내지 15%의 구매)로 용리하는 정상 이스코 크로마토그래피를 이용하여 실리카 겔에 의해 정제하여 표제 화합물을 17% 수율로 수득하였다.

[0391] MS (m/z): 498 (M+1).

[0392] 실시예 32: 1-[2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]-N-메틸-메탄아민 (L)-타르트레이트



[0393]

[0394] 1. 2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-벤즈알데히드

[0395] 산화망가니즈(IV) (13.89 g, 140.57 mmol)를 실온에서 디클로로메탄 (224 mL) 중의 [2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]메탄올 (28.00 g, 56.23 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 현탁액을 2.5시간 동안 환류에서 교반하였다. 추가의 산화망가니즈(IV) (33.33 g, 337.37 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 환류에서 4시간 동안 또한 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 추가의 산화망가니즈(IV) (8.33 g, 84.34 mmol)를 첨가하고, 실온에서 7시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 교반하지 않고 1시간 동안 방치하였다. 상청액을 경사분리하고, 디클로로메탄으로 용리하며 셀라이트 패드로 여과하였다. 여과물을 농축시켜 2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-벤즈알데히드 27 g을 수득하였다.

[0396] MS (m/z): 496 (M+1).

[0397] 2. 1-[2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]-N-메틸-메탄아민 (L)-타르트레이트

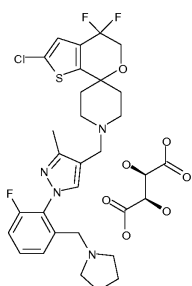
[0398] 물 중의 40% 모노메틸아민 (3.25 mL, 37.71 mmol)을 0℃에서 (빙/수조) 에탄올 (170 mL) 중의 2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-벤즈알데히드 (17.00 g, 34.28 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 15시간 동안 실온에서 교반하였다. 이를 빙/수조로 냉각시키고, 수소화붕소나트륨 (0.778 g, 20.57 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 기체 발생이 관찰되지 않을 때까지 0℃에서 5% 염산을 적가하고 (pH=6, 약 20 mL), 혼합물을 부피의 1/4로 농축시켰다. 중탄산나트륨의 포화 수용액을 첨가하고 (100 mL), 생성된 현탁액을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 조 물질을 수득하였고, 이를 메탄올 중 수소화암모늄/디클로로메탄 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물의 유리 염기 14 g을 수득하였다.

[0399] MS (m/z): 511 (M+1).

[0400] 타르트레이트 염을 본질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0401] MS (m/z): 511(M+1).

[0402] 실시예 33:  
2-클로로-4,4-디플루오로-1'-[[1-[2-플루오로-6-(피롤리딘-1-일메틸)페닐]-3-메틸-피라졸-4-일]메틸]스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (L)-타르트레이트



[0403]

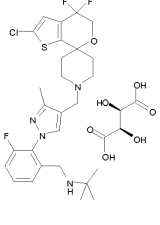
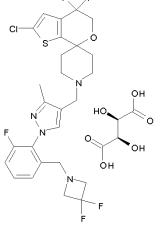
[0404] 표제 화합물의 유리 염기를 2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-벤즈알데히드 및 피롤리딘을 사용하여 본질적으로 제조예 7에 기재된 바와 같이 수율 32%로 제조하였다.

[0405] MS (m/z): 551 (M+1).

[0406] 타르트레이트 염을 본질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0407] MS (m/z): 551(M+1).

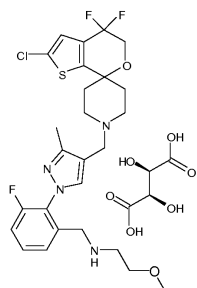
[0408] 실시예 34 내지 35의 화합물을 상응하는 아민을 사용하여 본질적으로 실시예 33에 기재된 바와 같이 제조하였다.

실시예 번호	화학명	구조	수율 (%)	물리적 데이터: MS (m/z)
34	N-[[2-[4-[(2-클로로-4,4- 디플루오로-스피로[5H-티에노 [2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]- 1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸- 1-일]-3-플루오로-페닐]메틸]- 2-메틸-프로판-2-아민 (L)- 타르트레이트		17	517 (M+1)
35	2-클로로-1'-[[1-[2-[(3,3- 디플루오로아제티딘-1-일)메틸]- 6-플루오로-페닐]-3- 메틸-피라졸-4-일]메틸]- 4,4-디플루오로-스피로[5H- 티에노[2,3-c]피란-7,4'- 피페리딘] (L)-타르트레이트		36	573 (M+1)

[0409]

[0410]

실시예 36: N-(2-(4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로벤질리덴)-2-메톡시에탄아민



[0411]

[0412]

무수 디클로로메탄 2.2 mL 중의 2-(4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로벤즈알데히드 (0.220 g, 0.44 mmol) 및 2-메톡시에틸 아민 (0.058 mL, 0.67 mmol)의 용액을 4A 분자체와 함께 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 진공 하에 증발시켜, 상응하는 이민을 정량적 수율로 수득하였다.

[0413]

MS (m/z): 553 (M+1).

[0414]

수소화붕소나트륨 (0.050 g, 1.32 mmol) 및 메탄올 2 방울을 1,2-디클로로에탄 2.2 mL 중의 N-(2-(4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로벤질리덴)-2-메톡시에탄아민 (0.237 g, 0.44 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 1 N 수산화나트륨을 용액 상에 첨가하여 반응물을 켄칭시키고, 이를 에틸 아세테이트로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매 증발 후 수득된 잔류물을 2 g SCX 카트리지를 이용하여 정제하였다. 수득된 생성물을 에탄올 및 에탄올 중 수산화암모늄 (메탄올 중 7 N)의 15% 용액 (염기성 용리액의 50 내지 90% 구배)으로 용리하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물의 유리 염기 0.075 g을 수득하였다.

[0415]

MS (m/z): 555 (M+1).

[0416]

타르트레이트 염을 본질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

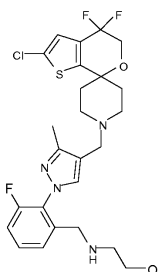
[0417]

MS (m/z): 555 (M+1).

[0418]

실시예 37: 2-(2-(4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로벤질아미노)에탄올





[0419]

[0420]

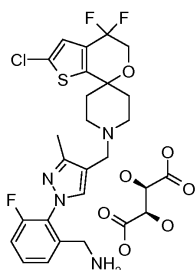
나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (0.280 g, 1.32 mmol)를 1,2-디클로로에탄 1.8 mL 중의 2-(4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로벤즈알데히드 (0.163 g, 0.33 mmol) 및 2-아미노에탄올 (0.022 mL, 0.36 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 중탄산나트륨의 포화 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트에서 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 여과 및 증발 후의 잔류물을 2 g SCX 카트리지를 이용하여 정제하였다. 수득된 생성물을 헥산:에탄올 (에탄올 중 50 내지 90%)로 용리하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 0.070 g을 수득하였다.

[0421]

MS (m/z): 541 (M+1).

[0422]

실시예 38: 2-(4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐)메탄아민 (L)-타르트레이트



[0423]

[0424]

1. 2-(2-(4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로벤질)-이소인돌-1,3-디온

[0425]

0°C에서 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (0.105 mL, 0.54 mmol)를 톨루엔 3 mL 중의 2-(4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐)메탄올 (0.180 g, 0.36 mmol), 프탈이미드 (0.079 mg, 0.54 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.142 g, 0.54 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 먼저 2 g SCX 카트리지를 이용하고, 메탄올 분획 중 2 N 암모니아의 증발 후에 헥산:에탄올 (3% 내지 30%)로 용리하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(2-(4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로벤질)-이소인돌-1,3-디온 0.204 g을 수득하였다.

[0426]

MS (m/z): 627 (M+1).

[0427]

2. 2-(4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐)메탄아민 (L)-타르트레이트

[0428]

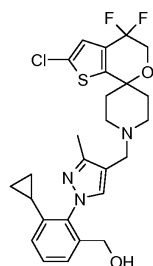
2-(2-(4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로벤질)-이소인돌-1,3-디온 (0.204 g, 0.33 mmol) 및 에탄올 (2.5 mL) 중 물 24  $\mu$ L를 함유하는 플라스크에 히드라진 1수화물 (0.04 g, 0.79 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 환류시키고, 이어서 메탄올로 희석하고, 2 g SCX 카트리지를 이용하여 정제하였다. 메탄올 분획 중 2 N 암모니아의 증발 후에, 수득된 생성물을 에탄올 및 에탄올 중 수산화암모늄 (메탄올 중 7 N)의 15% 용액 (염기성 용액의 25 내지 90%의 구배)으로 용리하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐)메탄아민 75 mg을 수득하였다.

[0429] MS (m/z): 497 (M+1).

[0430] 타르트레이트 염을 본질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0431] MS (m/z): 497(M+1).

[0432] 실시예 39: (2-(4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-시클로프로필페닐)메탄올



[0433]

[0434] 1. 메틸 2-(4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-시클로프로필벤조에이트

[0435] 1,2-디클로로에탄 (0.73 mL) 중의 메틸 3-시클로프로필-2-(4-포르밀-3-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조에이트 (0.059 g, 0.21 mmol), 2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란] (0.058 g, 0.13 mmol) 및 아세트산 (12  $\mu$ l, 0.21 mmol)의 혼합물을 함유하는 스크류-캡 시험 튜브에 나트륨 트리아세톡 시보로히드라이드 (0.066 g, 0.31 mmol)를 첨가하였다. 반응 튜브를 밀봉하고, 자기 교반기에 의해 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 메탄올로 희석하고, 2 g SCX 카트리지를 이용하여 정제하고, 용매를 진공 하에 증발시켜, 메틸 2-(4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-시클로프로필벤조에이트 0.113 g을 수득하였다.

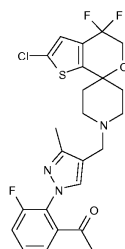
[0436] MS (m/z): 548 (M+1)

[0437] 2. (2-(4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-시클로프로필페닐)메탄올

[0438] 질소 하에 0°C에서 테트라히드로푸란 (0.8 mL) 중의 수소화알루미늄리튬 (9 mg, 0.23 mmol)의 현탁액을 함유하는 스크류-캡 시험 튜브에 무수 테트라히드로푸란 (0.4 mL) 중의 메틸 2-(4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-시클로프로필벤조에이트 (0.113 g, 0.21 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 튜브를 밀봉하고, 자기 교반기에 의해 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (0.4 mL)로 희석하고, 30분 동안 교반하고, 메탄올로 희석하였다. 생성물을 2 g SCX 카트리지를 이용하여 정제하고, 염기성 분획의 증발 후에, 생성된 잔류물을 헥산:에탄올 (에탄올 중 2 내지 15%)로 용리하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 0.070 mg을 수득하였다.

[0439] MS (m/z): 520 (M+1).

[0440] 실시예 40: 1-(2-(4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로페닐)에타논



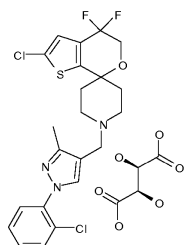
[0441]

[0442] 디메틸포름아미드 (2.2 mL) 중의 4-((2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란]-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸 (0.271 g, 0.72 mmol)를 함유하는 스크류-캡 시험 튜브에 1-

(2,3-디플루오로페닐)에탄논 (0.124 g, 0.8 mmol) 및 탄산칼륨 (0.150 g, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 튜브를 빨리 밀봉하고 (주의: 압력의 축적 가능; 안전성 차폐물 이용), 자기 교반기에 의해 18시간 동안 110℃에서 예열된 오일조에서 교반하였다. 혼합물을 메탄올로 희석하고, 2 g SCX 카트리지를 이용하여 정제하고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 생성된 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (메탄올 중 2 내지 20%)로 용리하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 0.075 g을 수득하였다

MS (m/z): 510 (M+1).

실시예 41: 2-클로로-1'-[[1-(2-클로로페닐)-3-메틸-피라졸-4-일]메틸]-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (L)-타르트레이트



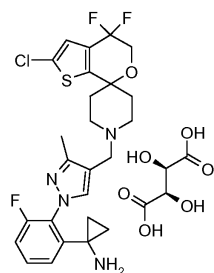
분자체 (4A) 및 무수 디클로로메탄 (1.3 mL) 중의 2-클로로-4,4-디플루오로-1'-[(3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (0.250 g, 0.675 mmol), 2-클로로벤젠보론산 (0.212 g, 1.35 mmol), 아세트산구리(II) (0.185 g, 1.01 mmol), 피리딘 (0.083 mL, 1.35 mmol)의 용액을 함유하는 스크류-캡 시험 튜브를 48시간 동안 진탕시켰다. 반응 조 물질을 메탄올로 희석하고, 먼저 5 g SCX 카트리지를 이용하여 정제하였다. 수득된 생성물을 디클로로메탄/에탄올 (에탄올 중 5 내지 30%)로 용리하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 0.067 g을 수득하였다.

MS (m/z): 535(M+1).

타르트레이트 염을 본질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

MS (m/z): 535 (M+1).

실시예 42: 1-[2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]시클로프로판아민 (L)-타르트레이트



1. 2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-벤조니트릴

1,2-디클로로에탄 (20.5 mL) 중의 2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] 히드로클로라이드 (1.3 g, 4.11 mmol)의 현탁액에 트리에틸아민 (0.75 mL, 5.3 mmol) 및 3-플루오로-2-(4-포르밀-3-메틸-피라졸-1-일)-벤조니트릴 (위치이성질체의 혼합물 중 주요 화합물로서) (1.13 g, 4.93 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (1.82 g, 8.22 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 그 후에, 용매를 증발시키고, 잔류물을 메탄올로 희석하고, 50 g SCX 카트리지를 사용하고, 이어서 디클로로메탄 및 메탄올로 용리하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 위치이성질체의 혼합물 (대략 80:20)을 함유하는 조 물질 1.6 g을 수득하였다. 이 잔류물을 역상 HPLC에 의해 추가로 정제하여 2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-벤조니트릴 927 mg을 주요 위치이성질체로서 수득하였다.

[0454] MS(m/z): 493 (M+1).

[0455] 2. 1-[2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]시클로프로판아민 (L)-타르트레이트

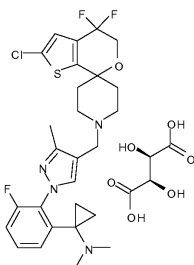
[0456] 질소 하에 -70℃로 냉각된 디에틸 에테르 (10.75 mL) 중의 2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-벤조니트릴 (0.530 g, 1.08 mmol) 및 티타늄 테트라(이소프로폭시드) (0.350 mL, 1.19 mol)의 현탁액에 에틸 에테르 중의 3.0 M 에틸마그네슘 브로마이드 (0.789 mL, 2.42 mmol)를 첨가하였다. 냉각조를 제거하고, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다 (냉각조를 제거한 후 침전물이 나타났고, 혼합물은 시간에 따라 흑색 용액이 되었다). 삼플루오린화붕소 에테레이트 (0.272 mL, 2.16 mmol)를 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다 (침전물이 다시 나타났고, 이는 점진적으로 적색빛이 됨). 그 후에, 1 M 염산 (3.5 mL)을 첨가한 후, tert-부틸 메틸 에테르 (18 mL)를 첨가하였다. 10% 수산화나트륨 (15 mL)을 혼합물에 첨가하고, 이를 tert-부틸 메틸 에테르로 추출하였다. 유기 층을 경사분리하고, 용매를 증발시켰다. 조 물질을 디클로로메탄/메탄을 혼합물로 용리하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-[2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]시클로프로판아민 160 mg을 수득하였다.

[0457] MS (m/z): 523 (M+1).

[0458] 타르트레이트 염을 본질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0459] MS (m/z): 523(M+1).

[0460] 실시예 43: 1-[2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]-N,N-디메틸-시클로프로판아민 (L)-타르트레이트



[0461]

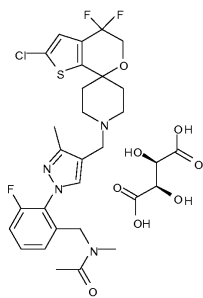
[0462] 테트라히드로푸란 (1.91 mL) 중의 1-[2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]시클로프로판아민 (100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 포름알데히드 (물 중 37%) (17.24  $\mu$ l)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (81.05 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응이 완료되지 않았고, 추가의 포름알데히드 (2 eq) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (2 eq)를 첨가하고, 2시간 동안 실온에서 교반을 계속하였다. 이어서, 용매를 증발시키고, 잔류물을 5 g SCX 카트리지를 이용하여 정제하였다. 메탄올 분획 중 2 N 암모니아의 증발 후에 잔류물을 디클로로메탄/메탄올을 용리액으로서 사용하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하여 1-[2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]-N,N-디메틸-시클로프로판아민을 수율 68%로 수득하였다.

[0463] MS (m/z):551 (M+1).

[0464] 타르트레이트 염을 본질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0465] MS (m/z): 551(M+1).

[0466] 실시예 44: N-[[2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]메틸]-N-메틸-아세트아미드 (L)-타르트레이트



[0467]

[0468]

아세트산 무수물 (0.043 mL, 0.452 mmol)을 0℃에서 디클로로메탄 (4 mL) 중의 1-[2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]-N-메틸-메탄아민 (0.210 g, 0.411 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1시간 후에, 중탄산나트륨의 포화 수용액을 반응물에 첨가하고, 조 물질을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 증발시켜, N-[[2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-페닐]메틸]-N-메틸-아세트아미드 0.21 g을 수득하였다.

[0469]

MS (m/z): 533 (M+1)

[0470]

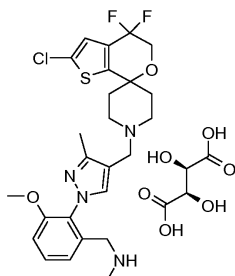
타르트레이트 염을 본질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0471]

MS (m/z): 533(M+1).

[0472]

실시예 45: 1-[2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-메톡시-페닐]-N-메틸-메탄아민 (L)-타르트레이트



[0473]

[0474]

디메틸포름아미드 (1 mL) 중의 2-클로로-4,4-디플루오로-1'-[(3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (0.125 g, 0.334 mmol)의 용액에 2-플루오로-3-메톡시벤즈알데히드 (0.501 mmol, 0.080 mg) 및 탄산세슘 (0.142 g, 0.435 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 24시간 동안 110℃에서 가열하였다. 물을 첨가하고, 유기 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 5 g 실리카 카트리지를 이용하여 주요 불순물이 나타날 때까지 헥산/에틸 아세테이트 1:1을, 그 후 에틸 아세테이트를 용리액으로서 사용하여 잔류물을 정제하여, 불순한 알데히드 0.065 g을 수득하였다. 이 물질을 테트라히드로푸란 (4 mL)에 용해시키고, 모노메틸아민 (0.640 mL, 1.28 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (0.1 g) 및 아세트산 수 방울을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10시간 동안 실온에서 교반하였다. 물 및 중탄산나트륨의 포화 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 이 화합물을 염기성 역상 HPLC를 이용하고 (성공하지 않음), 이후 키랄 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 유리 염기로서 표제 화합물 18.5 mg을 수득하였다.

[0475]

MS (m/z): 523 (M+1)

[0476]

(키랄 정제 조건: 고정상: 키랄셀(Chiralcel) OD; 이동상: n-헥산-0.2% 디메틸 에틸 아민/에탄올; 칼럼 크기: 10  $\mu$ m, 20\*250; 용리 모드: 등용매 85/15; 유속: 12 (mL/분); UV 검출: 254.16 (nm); 로딩: 27 mg)

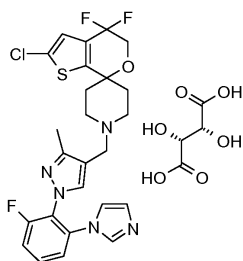
[0477]

타르트레이트 염을 본질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0478]

MS (m/z): 523(M+1).

[0479] 실시예 46: 2-클로로-4,4-디플루오로-1'-[[1-(2-플루오로-6-이미다졸-1-일-페닐)-3-메틸-피라졸-4-일]메틸]스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (L)-타르트레이트



[0480]

[0481] 1. 2-클로로-4,4-디플루오로-1'-[[1-(2-플루오로-6-니트로-페닐)-3-메틸-피라졸-4-일]메틸]스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]

[0482]

디클로로메탄 (47 mL) 중의 2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (2.1 g, 7.5 mmol) 및 1-(2-플루오로-6-니트로-페닐)-3-메틸-피라졸-4-카르보알데히드 (3 g) (피라졸 중의 위치이성질체의 혼합물 중 주요 화합물로서)의 용액을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 나트륨 트리아세톡시 보로하이드라이드 (3.94 g)를 첨가하고, 혼합물을 그 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 (포화 용액)으로 주의깊게 켄칭시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 경사분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄 및 이소프로판올을 사용하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-4,4-디플루오로-1'-[[1-(2-플루오로-6-니트로-페닐)-3-메틸-피라졸-4-일]메틸]스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] 2.28 g을 수득하였다 (화합물이 80:20의 비율로 다른 피라졸 위치이성질체로 오염됨).

[0483]

MS (m/z): 513 (M+1).

[0484]

2. 2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-아닐린

[0485]

에탄올 (11 mL) 및 물 (11 mL) 중의 2-클로로-4,4-디플루오로-1'-[[1-(2-플루오로-6-니트로-페닐)-3-메틸-피라졸-4-일]메틸]스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (2.28 g, 4.46 mmol) 및 철 (2.5 g)의 용액에, 아세트산 수 방울을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70분 동안 90℃에서 교반하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 남아있는 용액을 중탄산나트륨 (포화 용액)으로 염기성화시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 경사분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켜, 2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-아닐린 1.8 g을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다 (화합물이 80:20의 비율로 다른 피라졸 위치이성질체로 오염됨).

[0486]

MS (m/z): 483 (M+1).

[0487]

3. 2-클로로-4,4-디플루오로-1'-[[1-(2-플루오로-6-이미다졸-1-일-페닐)-3-메틸-피라졸-4-일]메틸]스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (L)-타르트레이트

[0488]

아세트산 0.5 mL, 포름알데히드 (37.81  $\mu$ l) 및 에탄디알 (59.61  $\mu$ l)의 혼합물을 70℃에서 가열하였다. 아세트산 0.5 mL, 아세트산암모늄 (29.74 mg) 및 2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-아닐린 (250 mg, 0.52 mmol)을 15분에 걸쳐 플라스크에 적가하였다. 용액을 밤새 70℃에서 계속적으로 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 중탄산나트륨 (90 mg/mL)의 용액 15 mL 상에 천천히 또한 주의깊게 부었다. 이어서, 목적 화합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 경사분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 조 물질을 용리액으로서 98/2 내지 90/10의 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하는 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하였다. RP HPLC에 의한 추가의 정제가 필요하였고, 이로부터 유리 염기로서 표제 화합물 89.7 mg을 수득하였다.

[0489]

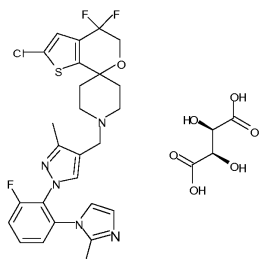
MS (m/z): 534(M+1).



[0490] 타르트레이트 염을 본질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0491] MS (m/z): 534 (M+1).

[0492] 실시예 47: 2-클로로-4,4-디플루오로-1'-[[1-[2-플루오로-6-(2-메틸이미다졸-1-일)페닐]-3-메틸-피라졸-4-일]메틸]스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (L)-타르트레이트

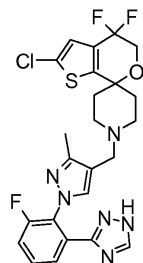


[0493]

[0494] 표제 화합물을 2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-아닐린 (350.0 mg, 0.73 mmol) 및 아세트알데히드 (0.163 mL, 2.90 mmol)를 사용하여 본질적으로 실시예 46의 제조의 제3 단계에 기재된 바와 같이 제조하였다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 목적 화합물 95.4 mg을 수득하였으나, 정상 HPLC에 의한 추가의 정제가 필요하였고, 이로부터 목적인 순수한 유리 염기 32 mg을 8% 수율로 수득하였다. 타르트레이트 염을 본질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0495] MS (m/z): 548 (M+1).

[0496] 실시예 48: 2-클로로-4,4-디플루오로-1'-[[1-[2-플루오로-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-3-메틸-피라졸-4-일]메틸]스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]



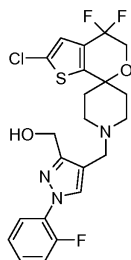
[0497]

[0498] 2-[4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]-3-플루오로-벤즈아미드 (455 mg) 및 메탄아민, 1,1-디메톡시-N,N-디메틸- (3.12 mL, 23.40 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 120℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 아세트산 (2.68 mL)에 용해시키고, 히드라진 1수화물 (43.49 μl)을 첨가하였다. 생성된 용액을 2시간 동안 90℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 아세트산을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 중탄산나트륨의 포화 용액으로 세척하였다. 유기 상을 진공 하에 증발시켰다. 조 혼합물을 디클로로메탄/메탄올 중 2 N 암모니아 혼합물을 이용하는 실리카 겔 크로마토그래피 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 163 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[0499] MS (m/z): 465 (M+1)

[0500] 실시예 49: [4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-1-(2-플루오로페닐)피라졸-3-일]메탄올





[0501]

[0502]

1. 에틸 4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-1-(2-플루오로페닐)피라졸-3-카르복실레이트

[0503]

1,2-디클로로에탄 (25 mL) 중의 2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란] 히드로클로라이드 (0.8 g, 2.53 mmol) 및 에틸 1-(2-플루오로페닐)-4-포르밀-피라졸-3-카르복실레이트 (0.79 g, 3.04 mmol)의 용액에 N-메틸 모르폴린 (0.83 mL, 7.59 mmol) 및 분자체 (0.20 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (1.61 g, 7.59 mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 디클로로메탄 (50 mL)과 물 (25 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 디클로로메탄 (2 x 25 mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 혼합물을 헥산/에틸 아세테이트 (80:20)로 용리하는 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-1-(2-플루오로페닐)피라졸-3-카르복실레이트 1.1 g (84%)을 수득하였다.

[0504]

MS (m/z): 526 (M+1).

[0505]

2. [4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-1-(2-플루오로페닐)피라졸-3-일]메탄올

[0506]

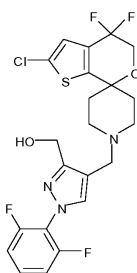
0°C에서 테트라히드로푸란 (10 mL) 및 에탄올 (10 mL) 중의 에틸 4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-1-(2-플루오로페닐)피라졸-3-카르복실레이트 (0.9 g, 1.71 mmol)의 용액에 수소화붕소리튬 (3.40 mL, 테트라히드로푸란 중 2.0 M 용액, 6.85 mmol)을 첨가하고, 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 의해 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 (2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 혼합물을 헥산/에틸 아세테이트 (70:30)로 용리하는 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 0.75 g (91%)을 수득하였다.

[0507]

MS (m/z): 484 (M+1).

[0508]

실시예 50: [4-[(2-클로로-4,4-디플루오로-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-1-(2,6-디플루오로페닐)피라졸-3-일]메탄올



[0509]

[0510]

표제 화합물을 2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란] 히드로클로라이드 및 에틸 1-(2,6-디플루오로페닐)-4-포르밀-피라졸-3-카르복실레이트를 사용하여 본질적으로 실시예 49에 기재된 바와 같이 제조하였다. 표제 화합물을 26% 수율로 수득하였다.

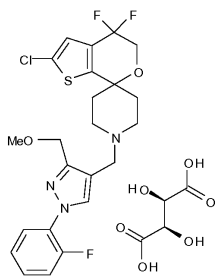
[0511]

MS (m/z): 502 (M+1).

[0512]

실시예 51: 2-클로로-4,4-디플루오로-1'-[[1-(2-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)피라졸-4-일]메틸]스피로[5H-티에

노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (L)-타르트레이트



[0513]

[0514]

1,2-디클로로에탄 (10 mL) 중의 2'-클로로-4',4'-디플루오로-4',5'-디히드로스피로[피페리딘-4,7'-티에노[2,3-c]피란] 히드록로라이드 (0.32 g, 1.0 mmol) 및 1-(2-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)피라졸-4-카르보알데히드 (0.28 g, 1.2 mmol)의 용액에 N-메틸 모르폴린 (3.0 당량, 3.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (0.53 g, 2.5 mmol)를 첨가하고, 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (15 mL)과 물 (15 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 디클로로메탄 (3 x 15 mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 혼합물을 디클로로메탄/메탄올 (99:1)로 용리하는 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-4,4'-디플루오로-1'-[[1-(2-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-피라졸-4-일]메틸]-스피로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] 0.27 g (54%)을 수득하였다.

[0515]

MS (m/z): 498 (M+1).

[0516]

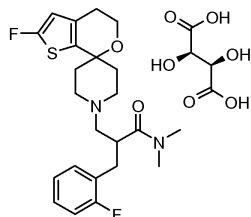
타르트레이트 염을 본질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0517]

MS (m/z): 498(M+1).

[0518]

수용체 점유율 트레이서 화합물: 2-[(2-플루오로페닐)메틸]-3-(2-플루오로스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)-N,N-디메틸-프로판아미드 (L)-타르트레이트



[0519]

[0520]

1. tert-부틸 3-(2-플루오로스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일) 프로판노에이트

[0521]

2-플루오로스피로[4,5-디히드로티에노[2,2-c]피란-7,4'-피페리딘] (2.7 g, 11.9 mmol)을 MeOH (60 mL)에 용해시켰다. 이어서, 트리에틸아민 (2.65 mL) 및 tert-부틸 아크릴레이트 (3.55 mL, 23.76 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 65°C로 가열하였다. 열을 제거하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 조 물질을 용리액으로서 에틸 아세테이트/헥산 1/1을 사용하여 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적인 화합물 4.2 g을 무색 오일로서 수득하였다.

[0522]

MS (m/z): 356 (M+1).

[0523]

2. tert-부틸 2-[(2-플루오로페닐)메틸]-3-(2-플루오로스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)프로판노에이트

[0524]

N<sub>2</sub> 하에 또한 -78°C로 냉각시킨 테트라히드로푸란 (41 mL) 중의 tert-부틸 3-(2-플루오로스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일 프로판노에이트 (4.9 g, 13.78 mmol)의 교반된 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 1 M (41.35 mL, 41.45 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 그 온도에서 교반하였다. 이어서, 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미디논 (1.33 mL, 11.03 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 30분 동안 동일한 온도에서 교반하였다. 생성된 혼합물에 무수 테트라히드로푸란 (1 mL) 중의 2-플루오로벤질 브로마이드 (2.33 mL, 19.3 mmol)를 첨가하고, 교반을 계속하였다. 온도를 밤새 -78°C로부터 실온까지

상승시켰다. 조 반응 혼합물을 염화암모늄의 수성 포화 용액으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 경사분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 증발시키고, 수득된 조 물질을 5/95 내지 20/80의 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 5.06 g을 무색 오일로서 수득하였다.

[0525] MS (m/z): 464(M+1).

[0526] 3. 2-[(2-플루오로페닐)메틸]-3-(2-플루오로스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)프로판산 트리플루오로아세트산 염

[0527] tert-부틸 2-[(2-플루오로페닐)메틸]-3-(2-플루오로스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)프로판노에이트 (5.06 g, 10.91 mmol)과 트리플루오로아세트산 (26.20 mL, 218 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 건조물로 증발시키고, 조 물질을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0528] 4. 2-[(2-플루오로페닐)메틸]-3-(2-플루오로스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)-N,N-디메틸-프로판아미드

[0529] 2-[(2-플루오로페닐)메틸]-3-(2-플루오로스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)프로판산 트리플루오로아세트산 염 (5.68 g, 10.89 mmol)을 디클로로메탄 (218 mL)에 용해시키고, 이어서 0℃에서 트리에틸아민 (12.14 mL, 87.13 mmol), 디메틸아민 히드로클로라이드 (1.80 g, 21.78 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (4.18 g, 21.78 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (3.34 g, 21.78 mmol)을 뒤이어 용액에 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 중탄산 나트륨의 수성 포화 용액으로 처리하고, 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 용리액으로서 100/0 내지 90/10의 디클로로메탄/메탄올 중 2 N 암모늄을 사용하여 정상 이스코 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 4.0 g (84.5%)을 수득하였다.

[0530] MS (m/z): 435 (M+1).

[0531] 5. 2-[(2-플루오로페닐)메틸]-3-(2-플루오로스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)-N,N-디메틸-프로판아미드 (L)-타르트레이트

[0532] 헥산/에탄올 중 0.2% 디메틸 에틸 아민 9/1을 사용하여 키랄팩 AD 칼럼을 사용하여, 라세미체 2-[(2-플루오로페닐)메틸]-3-(2-플루오로스피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)-N,N-디메틸-프로판아미드 (2.3 g, 5.29 mmol)의 거울상이성질체 분리를 수행하였다. 목적인 화합물은 최초로 용리되는 거울상이성질체로서 36% 수율로 수득하였다.

[0533] 타르트레이트 염을 본질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0534] MS (m/z): 435(M+1).

[0535] 문헌 데이터 (문헌 [Przydzial and Heisler, 2008, 상기 문헌]; [Reinscheid, 2006, 상기 문헌]) 및 비임상 동물 연구에서 생성된 데이터는, 우울증, 비만 및 섭식 장애, 및 편두통의 치료에서의 노시셉틴 길항제에 대한 역할을 지지한다. 특히, 노시셉틴 수용체 길항제는 단독으로 또한 트리스클릭 또는 선택적 세로토닌성 재흡수 억제제 (SSRI) 항우울제와 조합되어 우울증에 대한 설치류 모델에서, 과식증 억제, 이전의 체중 감소에 따른 체중 재증가 억제에 대한 설치류 모델에서, 또한 편두통에 대한 모델에서 효과적인 것으로 나타났다. 더욱이, 노시셉틴 수용체 녹아웃 마우스에서 수행된 연구에서는, 강제 수영 시험 (항우울 활성의 측정)에서, 또한 단식-유도된 섭식 (항-비만 활성)에서 노시셉틴 길항제의 작용이 유전자형-의존적인 것으로 나타났고, 이는 이들 동물 모델에서의 노시셉틴 길항제 작용의 특정한 메커니즘을 지지한다. 이전에 기재된 장애가 공통의 동반이환 임상적 상태를 나타냄에 따라, 노시셉틴 수용체 길항제는 이들 특정 환자 집단, 예컨대 주요 우울 장애, 과도-식습관 장애, 과체중, 비만 및 동반이환 임상적 기분 장애를 갖는 비만을 갖는 환자에서 특히 효과적일 수 있다.

[0536] 본 발명의 화합물의 특징을 추가로 입증하기 위해, 대표적 화합물로 하기 시험관내 및 생체내 검정을 수행하였다.

[0537] 시험관내 수용체 결합

[0538] 방사성리간드 결합 검정은 일반적으로 특정 수용체 또는 표적 단백질에 결합하는 화합물의 세기 또는 친화도

( $K_i$ )를 측정하는 데 사용된다. 여과-기반의 [ $^3\text{H}$ ]-OFQ/노시셉틴 수용체 결합 검정이 이전 검정 포맷을 기준으로 하여 개발되었다 (문헌 [Ardati A, Henningsen RA, Higelin J, Reinscheid RK, Civelli O, Monsma FJ Jr. Mol Pharmacol. 1997 May;51(5):816-24]). [ $^3\text{H}$ ]-OFQ/노시셉틴 결합 검정을 깊은 웰 96-웰 플레이트에서 수행하였다. [ $^3\text{H}$ ]OFQ (최종적 검정 농도 0.2 nM) 경쟁 연구를 최종 검정 부피 0.5 mL의, 20 mM HEPES, pH 7.4, 5 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM EGTA, 100 mM NaCl, 0.1% 소 혈청 알부민을 함유하는 완충제 중의 5 내지 10  $\mu\text{g}$ 의 막 단백질 (클로닝된 인간 ORL1 수용체를 발현하는 차이나이즈 햄스터 난소 세포 (CHO 세포)로부터 분리됨)을 사용하여 수행하였다. 샘플을 실온에서 60분 동안 인큐베이션시켰고, 이는 경쟁 검정에서 최적의 것으로 나타났다. 검정을 톱텍 세포 수확기 상에서 유리 섬유 필터 (왈락(Wallac) 필터맷 A) [1시간 동안 0.3% 폴리에틸렌이민 (시그마 (Sigma))으로 전처리됨]를 통해 여과에 의해 종결하고, 필터를 5 mL의 빙냉 50 mM Tris·HCl, pH 7.4로 3회 세척하였다. 이어서, 필터맷을 건조시키고, 멜틸렉스(Meltilex) 섬광체 A로 삽입시키고, 왈락 마이크로베타 (Wallac Microbeta) 섬광 계수기에서 방사능 계수하였다. 100 nM 비표지 노시셉틴으로의 치환에 의해 특이적 결합을 측정하였다. 곡선을 특이적 결합의 백분율로서 플롯팅하고,  $\text{IC}_{50}$  값은 가변 경사를 갖는 에스자형 용량 반응 곡선을 이용하여 결정하였다.  $K_i$  값은, 첵(Cheng)과 프루소프(Prusoff)의 방정식 (문헌 [Cheng, Y.C., and Prusoff, W.H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108 (1973)]) (여기서,  $K_i = \text{IC}_{50} \times (1 + D \times K_d^{-1})^{-1}$ )에 의해  $\text{IC}_{50}$ 으로부터 계산하였다.

[0539] 유사하게, 목적한 수용체 및 적절한 상응하는 방사성리간드 경쟁자 분자를 발현하는 막을 이용하여, 뮤, 카파 및 델타 오피오이드, 세로토닌, 아드레날린성 및 무스카린성 수용체에 대한  $K_i$ 를 측정할 수 있다.

[0540] 예시된 화합물을 본질적으로 상기에 기재된 바와 같이 시험하였고, 이는 ORL-1 수용체에 대해 높은 친화도를 갖는 것으로 나타났다. 예시된 화합물에 대한 ORL-1 수용체에 대한  $K_i$ 는 0.9 nM 미만인 것으로 나타난 반면, 뮤, 카파 및 델타 오피오이드, 세로토닌 및 도파민 수용체에 대한  $K_i$ 는 현저하게 더 큰 것으로 나타났다. 실시예 2, 40, 47 및 50의 화합물을 본질적으로 상기에 기재된 바와 같이 시험하였고, 이는 하기 표 1에 나타난 바와 같이 친화도를 갖는 것으로 나타났다.

[0541] 표 1. 결합 선택성

K <sub>i</sub> (nM)	실시예 2	실시예 40	실시예 47	실시예 50
ORL-1	0.17	0.25	0.26	0.89
뮤 오피오이드	>467	>451	ND	ND
카파 오피오이드	>458	>430	ND	ND
델타 오피오이드	>481	>479	ND	ND
5-HT <sub>1A</sub>	>3180	ND	ND	ND
5-HT <sub>1B</sub>	>3580	ND	ND	>3580
5-HT <sub>1D</sub>	>7890	ND	ND	>8550
5-HT <sub>1E</sub>	>5370	ND	ND	>5370
5-HT <sub>1F</sub>	ND	ND	ND	>8520
5-HT <sub>2A</sub>	>7180	ND	ND	>5000
5-HT <sub>2B</sub>	1160	ND	ND	42.9
5-HT <sub>2C</sub>	>8360	ND	ND	4750
5-HT <sub>4</sub>	>1970	ND	ND	>4120
5-HT <sub>5</sub>	>9020	ND	ND	>9090
5-HT <sub>6</sub>	>5830	ND	ND	>5830
5-HT <sub>7</sub>	>3980	ND	ND	>3980
아데노신 A3	2300	ND	ND	ND
무스카린성 M1	1380	ND	ND	ND
무스카린성 M2	>8000	ND	ND	ND
무스카린성 M3	>24200	ND	ND	ND
무스카린성 M4	6360	ND	ND	ND
무스카린성 M5	2800	ND	ND	ND

ND = 측정되지 않음

[0542]

[0543]

따라서, 본 발명의 화합물의 생리학상 적절한 용량은 생체내에서 이들 부위와 실질적으로 상호작용하지 않을 것으로 예상되고, 따라서 이러한 활성과 관련된 원치않는 효과를 회피할 것으로 예상된다.

[0544]

효능제-매개 G-단백질 활성화-GTP γ-[<sup>35</sup>S] 결합의 시험관내 기능적 차단

[0545]

G-단백질 커플링된 수용체의 효능제-매개 자극은 막 결합된 Gαβγ-단백질 이중삼량체 복합체의 활성화를 일으키고, 이는 세포내 경로의 변형에 대한 세포외 신호의 전달에서 첫번째 단계를 나타낸다. Gαβγ-단백질 이중삼량체의 수용체-매개 활성화에서 첫번째 단계는 구아노신 트리포스페이트 (GTP)에 대한 Gα 서브유닛 결합된 구아노신 디포스페이트 (GDP)의 교환이다. Gα 서브유닛에 대한 GTP의 결합은 이중삼량체 서브유닛, Gβ 및 Gγ 해리의 원인이 되고, 이는 여러 세포내 신호전달 캐스케이드의 조절을 제공한다. 수용체-매개 G-단백질 활성화의 측정은 GTP, GTP-γ-[<sup>35</sup>S]의 비-가수분해성 방사성표지된 유사체를 사용하여 측정할 수 있다. 이러한 방법을 이용하여, 길항제 친화도 (K<sub>b</sub>)를 약간의 변형 하에 이전에 기재된 프로토콜에 따라 GTP-γ-[<sup>35</sup>S] 결합 검정을 이용하여 클로닝된 인간 ORL1/노시셉틴 수용체를 발현하는 막에서 측정하였다 (문헌 [DeLapp et al., J Pharmacol EXP Ther. 1999 May; 289(2):946-55]; [Ozaki et al., Eur J Pharmacol. 2000 Aug 18; 402(1-2):45-53]). 검정을 하기 완충제 조성으로 200-μl 부피로 수행하였다: 100 mM NaCl, 20 mM HEPES, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, 0.1% BSA, 3 μM GDP, 0.5 nM [<sup>35</sup>S]GTP γ S. ORL1 수용체 막 현탁액을 웰당 20 μg 단백질의 농도로 첨가하고, 300 nM 노시셉틴/OFQ를 이용하여 수용체 자극을 달성하였다. 밀 배아 응집소 코팅된 SPA 비드 (아머삼(Amersham, 미국 일리노이주 알링턴 하이즈 소재))를 웰당 1 mg으로 첨가하여 막-결합 [<sup>35</sup>S]GTP γ S를 검출하였다. 플레이트를 밀봉하고, 실온에서 2시간 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, 플레이트를 밤새 4℃에 배치하여 SPA 비드를 침강시키고, 이어서 왈락 마이크로베타에서 계수하였다. 특이적 [<sup>35</sup>S]GTP γ S 결합을 10 μM 비표지된 GTP γ S의 부재 및 존재 하에 관찰된 CPM의 차이로써 측정하였다. 데이터를 특이적 [<sup>35</sup>S]GTP γ S 결합의 백분율로서 플롯팅하였다. 곡선을 특이적 결합의 백분율로서 플롯팅하고, 가변 경사를 갖는 에스자형 용량 반응 곡선을 이용하여 IC<sub>50</sub> 값을 결정하였다. 길항제 친화도 (K<sub>b</sub>)를 쉐파드-프루소프의 방정식 (1973) (여기서,



$K_b = IC_{50} \times (1 + D \times EC_{50}^{-1})^{-1}$ 의 변형을 이용하여 문헌 [DeLapp et al., 1999]에 따라 추정하였다.

- [0546] 예시된 화합물을 본질적으로 상기에 기재된 바와 같이 시험하였고, 이는 ORL-1 수용체의 강력한 길항제인 것으로 나타났다. ORL-1 수용체에 대한  $K_b$ 는 1.3 nM 미만인 것으로 나타났다. 실시예 2, 40, 47 및 50의 화합물을 본질적으로 상기에 기재된 바와 같이 시험하였고, 이는 각각 0.43, 0.30, 0.15 및 0.54 nM의 ORL-1 수용체에 대한  $K_b$ 를 갖는 것으로 나타났다.
- [0547] 생체내 수용체 점유율
- [0548] LC/MS/MS를 이용한 수용체 점유율 (RO)을, 생체내 추정 ORL-1 길항제의 중심 표적 부착을 측정하는 방법으로써 확립하였다. 노시셉틴/ORL1 수용체 점유율 (RO)을, 신규한 독점적 노시셉틴/ORL1 길항제 RO 트래이서, 2-[(2-플루오로페닐)메틸]-3-(2-플루오로소피로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)-N,N-디메틸-프로판아미드 (RO 트래이서)를 사용하여, 시상하부, 고밀도의 노시셉틴/ORL1 결합 부위 (이는 혈뇌 장벽 내부에 있음)를 함유하는 구조에서 측정하였다. 이들 측정은, 변형 하에 다른 수용체에 대해 이전에 공개된 바와 같은 방사성표지된 트래이서에 대한 필요성 없이 수행되었다 (문헌 [Chernet E, Martin LJ, Li D, Need AB, Barth VN, Rash KS, Phebus LA. Use of LC/MS to assess brain tracer distribution in preclinical, in vivo receptor occupancy studies: dopamine D2, serotonin 2A and NK-1 receptors as examples. Life Sci. 78(4):340-6, 2005]).
- [0549] 설치류에서 섭식 거동 및 강제 수영 시험 조절에서의 중심 노시셉틴/ORL1 RO와 효능 사이에 양의 상관관계가 확립되었다. 시험 화합물을 레트에 경구 투여한 후 6 또는 24시간에 중심 노시셉틴/ORL1 RO를 측정하였다. 수컷 스프라그-돌리 래트 (하를란 스프라그-돌리(Harlan Sprague-Dawley, 미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재))를 시험 화합물, 또는 비히클 (20% 캡티솔(Captisol), 25 mM 포스페이트 완충제, pH 2.0)로 경구 처리하였다. 시험 화합물/비히클의 투여 후 6 또는 24시간에, 모든 동물에 3  $\mu$ g/kg 용량의 RO 트래이서를 정맥내 투여하였다. RO가 측정된 것으로 간주되는 것은 RO 트래이서 투여 시간이다. RO 트래이서 투여 40분 후, 래트를 자궁경부 전위에 의해 희생시키고, 시상하부를 제거하였다. RO 트래이서의 수준을 각각의 조직 샘플에서 측정하였다.
- [0550] 강력한 노시셉틴/ORL1 수용체 선택적 길항제인, 중앙 활성 문헌 참조 표준물 (-)-시스-1-메틸-7-[[4-(2,6-디클로로페닐)피페리딘-1-일]메틸]-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조시클로헵텐-5-올 (SB612111, 문헌 [Magdalena and Heisler, 상기 문헌] 참조)을 양성 대조군으로서 사용하여 100% 노시셉틴/ORL1 RO와 관련된 RO 트래이서 수준을 확립하였다. SB612111을 RO 트래이서에 앞서 1시간에 30 mg/kg의 용량 (시상하부 노시셉틴/ORL1 수용체의 대략 100% RO를 제공하는 용량)으로 정맥내 투여하였다.
- [0551] 시상하부 샘플을 0.1% 포름산을 함유하는 아세트니트릴의 4 부피 (w/v)에서 균질화하고, 16분 동안 14,000 RPM으로 원심분리하였다. 상청액을 수집하고, 멸균수로 0.3 mL의 최종 부피로 희석하였다. 애질런트(Agilent) 모델 1200 HPLC (애질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies, 미국 캘리포니아주 팔로 알토 소재)) 및 API 4000 질량 분광측정계를 사용하여 RO 트래이서의 측정을 수행하였다. 크로마토그래피 분리에서는 2.1 X 50 mm C18 칼럼 (애질런트 파트 번호 971700-907) 및 전체적으로 0.1% 포름산 함량을 갖는 물 중 38% 아세트니트릴로 이루어진 이동상을 사용하였다. 435 내지 239의 질량 대 전하 비 (m/z)로 전구체에서 생성물로의 이온 전이를 모니터링함으로써 RO 트래이서의 검출을 수행하였고, 여기서는 뇌 조직 균질물에서 제조된 표준물과 비교함으로써 수준을 정량화하였다. 비특이적 및 특이적 결합의 합계를 나타내는, 비히클-전처리된 동물의 시상하부에서의 RO 트래이서의 수준으로서 0 퍼센트 RO를 계산하였다 (모든 수용체가 트래이서에 이용가능함). 양성 대조군, SB612111의 매우 높은 정맥내 용량으로 전처리된 동물에서의 보다 낮은 수준의 RO 트래이서는 비특이적 결합을 나타내고, 이는 100% 점유율 값으로 배정되었다 (트래이서에 이용가능한 수용체가 없음). 시험 화합물 치료된 군으로부터의 시상하부에서 나타난 RO 트래이서의 수준을 이들 두 점 사이에서 선형 내삽하여 시험 화합물에 대한 RO를 계산하였다.
- [0552] 예시된 화합물을 본질적으로 상기에 기재된 바와 같이 시험하였고, 이는 ORL-1 수용체에서 높은 수용체 점유율을 갖는 것으로 나타났다. 예시된 화합물에 대한 수용체 점유율은 6시간 후 3 mg/kg 용량에 대해 약 50 내지 약 115%, 또는 24시간 후 3 mg/kg 용량에 대해 약 5 내지 약 108% RO인 것으로 나타났다. 실시예 2, 40, 47 및 50의 화합물에 대한 수용체 점유율을 6시간 후에 3 mg/kg 용량에 대해 본질적으로 상기에 기재된 바와 같이 분석하였고, 각각 76, 70, 84 및 81% RO를 갖는 것으로 나타났다. 이에 따라, 본 발명의 화합물은 표적화된 ORL-1 수용체에 대해 CNS 내로의 유리한 침투 및 유리한 생체이용률을 가질 것으로 예상된다.

- [0553] hERG 채널 활성
- [0554] 심장에서의  $K^+$ -채널 전도성의 차단은 QT-웨이브 연장 형태로 심독성과 관련된다. 인간 ERG (hERG)  $K^+$  채널에 대한 예시된 노시넵틴 수용체 길항제의 친화도 ( $K_i$ )을, 널리 공지된 절차에 따라 hERG 채널 길항제 방사성리간드 [ $^3H$ ]아스테미졸 (2 nM의 최종 검정 농도)을 사용하여 클로닝된 hERG를 발현하는 HEK293 세포에서 측정하였다 (예를 들어, 문헌 [Finlayson K, et al. (Eur J Pharmacol. 412(3):203-12, 2001)] 참조). [ $^3H$ ]아스테미졸 결합 검정은 표준 절차에 따라 계약 연구 기관 세레프(Cerep) (프랑스 파리 소재)에서 수행하였다.
- [0555] 실시예 2, 40 및 50을 본질적으로 상기에 기재된 바와 같이 검정하였고, 이는 낮은 활성을 갖는 것으로 나타났으며, 여기서  $K_i$ 는 각각 2.89, 1.08 및 7.0  $\mu M$ 이었다. 이에 따라, 노시넵틴/ORL1 수용체에서 길항제 활성을 제공하는 데 필요한 농도 (시험관내  $K_i$  &  $K_b$ )와 hERG  $K^+$ -채널 활성을 위해 필요한 농도 사이의 큰 차이가 존재하였다. 따라서, 본 발명의 화합물의 생리학상 적절한 용량은 생체내에서 hERG 부위와 실질적으로 상호작용하지 않을 것으로 예상되고, 따라서 QT 연장에 대한 실질적인 효과가 없을 것으로 예상된다.
- [0556] 마우스에서의 강제 수영 시험 (mFST)
- [0557] mFST는 항우울 활성에 대해 생체내 검정에서 확립되어 있다 (문헌 [Li et al., J Pharmacol EXP Ther. 319(1):254-9, 2006]). 공지된 임상적으로 효과적인 항우울제 (선택적 세로토닌 재흡수 억제제 및/또는 삼환계 항우울제)로 치료된 마우스는, 물 탱크에 배치된 후 감소된 시간 소비 고정적 거동 (절망과 관련된 거동)을 나타내었다. mFST를 이전에 공개된 방법 (문헌 [Li et al., J Pharmacol Exp Ther. 319(1):254-9, 2006])에 따라 신규 노시넵틴/ORL1 길항제의 잠재적 항우울제-유사 활성을 평가하는 데 이용하였다. 간단히, 25 내지 30 g의 체중을 갖는 수컷 NIH-스위스 마우스 (하틀란 스프라그-돌리 (미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재))를 이용하였다. 집단 수용된 동물을 사육장으로부터 그들 자체의 우리 내 시험 영역으로 제거하였고, 시험 전 1시간 이상 동안 새로운 환경에 적응시켰다. 방법으로, 수컷 129S6 야생형 및 노시넵틴/ORL1 수용체 녹아웃 마우스를 이용하여 화합물에 대한 반응의 의존성이 노시넵틴/ORL1 수용체 의존성임을 확인하였다. 모든 화합물을 사용당일에 20% 캡티솔, 25 mM 포스페이트 완충제, pH 2.0 중에서 제조하였다. 마우스를 6 cm의 물 (22 내지 25  $^{\circ}C$ )로 충전된 실린더 (직경: 10 cm; 높이: 25 cm)에 6분 동안 배치하였다. 6분의 시험 기간 중 최종 4분 동안 고정성의 지속시간을 기록하였다. 마우스가 부동적으로 부유하거나 또는 그의 머리를 물 위로 유지하는 데 필요한 운동만을 수행하는 경우에 고정적인 것으로 기록하였다.
- [0558] 대표적 화합물을 본질적으로 상기에 기재된 바와 같이 시험하였고, 이는 고정화 시간을 현저하게 감소시키는 것으로 나타났다. 실시예 2 및 40의 화합물을 본질적으로 상기에 기재된 바와 같이 분석하였고, 각각 23 및 23 nM의  $ED_{60}$  (각각 고정화 시간의 56% 및 50% 감소의 최대 효과임)을 갖는 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명의 화합물은 생체내에서 항우울 활성을 가질 것으로 예상된다.
- [0559] 또한, 본 발명의 화합물은 향상된 효능을 제공하는 다른 공지된 항우울제와 조합하여 사용할 수 있다.
- [0560] 또한, 감소된 고정화 시간의 이러한 효과는 ORL-1 녹아웃 마우스 (ORL-1 수용체가 결핍되도록 설계된 마우스의 균주) 사용시 나타나지 않았고, 이는 상기 효과가 사실상 ORL-1 수용체에 의해 매개된다는 것을 보여준다. 본 발명의 화합물을 연구의 한쪽 부분에는 야생형 마우스를, 또한 연구의 두번째 부분에는 ORL-1 녹아웃 마우스를 사용하여 본질적으로 상기에 기재된 바와 같이 시험할 수 있고, 이는 야생형 마우스에서 고정화 시간을 현저히 감소시키는 것으로 나타났으나, 녹아웃 마우스에서는 효과를 나타내지 않았다. 노르에피네프린 재흡수 억제제 항우울제, 이미프리민은 양성 대조군으로서 사용되었고, 이는 야생형 및 녹아웃 마우스 둘 다에서 고정화 시간을 감소시키는 것으로 나타났으며, 이는 노르에피네프린 재흡수 메커니즘에 의해 매개되는 거동적 효과가 녹아웃 마우스 균주에서 온전하다는 것을 보여준다.
- [0561] 마우스에서의 단식-유도된 과식증의 차단
- [0562] 래트에서의 단식-유도된 과식증의 차단은 과식 섭식 장애에 대해 용인된 모델이다 (문헌 [Hollopeter G, Erickson JC, Seeley RJ, Marsh DJ, Palmiter RD. Response of neuropeptide Y-deficient mice to feeding effectors. Regul Pept. 1998 Sep 25;75-76:383-9]). 모든 실험은 미처리 12주령의 수컷 야생형 및 ORL 녹아웃 마우스 (129S6 동종번식 바탕 상에서 유지)에서 수행하였다. 마우스를 시험 개시 전에 최소 3일 동안 개별적으로 수용하여 집단 수용에서 개별 수용으로의 변화로 인한 스트레스의 임의의 효과를 배제시켰다. 3 마리의



마우스/유전자형을 시험 당일에 무작위로 각각의 치료군으로 배정하였다. 단식전 체중 측정을 수행하고, 이어서 밤새 우리에서 음식을 제거하였다. 마우스를 대략 15시간 동안 단식시켰다. 다음날 아침, 마우스에게 음식에 대한 접근 획득 30분 전에 경구 위관영양을 통해 약물 또는 비히클의 3회 용량 중 하나를 제공하였다. 약물을 25 mM 포스페이트 완충제, pH 2.0에 용해된 20% 캡티솔에 용해시켰다. 체중의 측정을 약물 치료 직전에 또는 음식에 대한 접근의 복원 24시간 후에 수행하였다. 유전자형과 관계없이 모든 마우스가 밤새 단식 후 약 5 내지 10%의 체중이 감소되었다는 것이 주목할 만하다. 1시간에 남아있는 식품의 중량에 의해 나타나는 바와 같이, 식품 섭취의 측정을 식품에의 접근 후 1시간에 기록하였다. 측정된 식품 섭취는 광 주기 동안이고, 이 시간 동안 마우스는 전형적으로 휴식 상태이고, 정상적으로 섭식하지 않았다. 초기 시험 후, 마우스를 무제한 음식으로의 접근 하에 1주 동안 휴식 상태로 두었다. 휴식 주 후, 마우스를 표 1에 나타낸 바와 같이 라틴-스퀘어 디자인에 따라 재시험하였다.

[0563] 표 2. 라틴 스퀘어 디자인을 이용하여 야생형 및 ORL 녹아웃 마우스에서 신규 ORL 길항제의 식욕억제 작용의 용량 반응 곡선을 결정하였다.

치료 기간				
치료군	A	B	C	D
1	비히클	A	B	C
2	A	B	비히클	C
3	B	C	A	비히클
4	C	비히클	B	A

[0564]

[0565] 대표적 화합물을 본질적으로 상기에 기재된 바와 같이 시험하였고, 이는 마우스에서 단식-유도된 과식증을 현저하게 감소시키는 것으로 나타났다. 실시예 1, 2, 40, 47 및 50을 본질적으로 상기에 기재된 바와 같이 분석하였고, 이는 단식-유도된 과식증을 실질적으로 차단하는 것으로 나타났다. ORL-1 녹아웃 마우스 군주에서는 효과가 나타나지 않았고, 이는 효과가 ORL-1 수용체를 통해 매개됨을 입증한다. 5-HT<sub>2C</sub> 효능제, mCPP를 양성 대조군으로서 이용하였고, 이는 야생형 마우스 및 ORL-1 녹아웃 마우스 군주에서 동등하게 단식 유도된 과식증을 현저하게 감소시키는 것으로 나타났다. 이에 따라, 본 발명의 화합물은, 과체중 및/또는 비만의 치료 및/또는 체중 유지, 예를 들어 과도 섭식의 치료에서 유용할 것으로 예상된다.

[0566] 래트 경막 혈장 단백질 혈관외유출 (PPE) 모델 - 경구 투여 프로토콜

[0567] 모든 시험 화합물을 25 mM 포스페이트 완충제 (pH 2.0) 중의 20% 캡티솔을 함유하는 비히클 용액 중에서 제조하였다. 양성 대조군 화합물, 수마트립탄을 염수에 용해시켰다. 밤새 단식시킨 하틀란 래보러토리즈(Harlan Laboratories)로부터의 수컷 스프라그-돌리 래트 (250 내지 350 g)에 시험 화합물, 수마트립탄 또는 비히클을 경구 위관영양에 의해 투여 (2 mL/kg)하였다. 투여 후 50분에, 래트를 네부탈(Nembutal) (60 mg/kg, ip)로 마취시키고, -2.5 mm에 설정된 앞니 바를 갖는 정위 프레임에 배치하였다. 중간선 시상 두피 절개 후, 2쌍의 양측 홀을 두개골을 통해 천공하였다 (후부로 3.2 mm, 측부로 1.8 및 3.8 mm, 모든 좌표는 브레그마를 기준으로 함). 팀에서를 제외하고 절연된, 스테인레스 스틸 자극 전극의 쌍 (로데스 메디컬 시스템즈 인크(Rhodes Medical Systems Inc))을 양쪽 반구 내의 홀을 통해 경막 하 9.2 mm의 깊이로 하강시켰다.

[0568] 플루오로세인 이소티오시아네이트 (FITC) 염료-표지된 소 혈청 알부민 (BSA) (FITC-BSA)의 용액 (20 mg/kg, 정맥내)을 단백질 혈관외유출에 대한 마커로서 기능하도록 삼차 신경절의 전기적인 자극 2분 전에 대퇴 정맥 내에 주입하였다. 시험 화합물 또는 비히클로의 투여 60분 후, 왼쪽 삼차 신경절을 1.0 mA의 전류 강도로 5분 동안 전기적으로 자극하였다 (5 Hz, 5분 지속시간).

[0569] 자극 5분 후에, 래트를 염수 40 mL (또한 혈관으로부터 나머지 FITC/BSA를 행균)를 사용하여 실험에 의해 죽였다. 두개골의 상단을 제거하여 경막 막을 수집하였다. 막 샘플을 양쪽 반구에서 제거하고, 물로 행구고, 현미경 슬라이드에 평평하게 펼쳤다. 슬라이드를 슬라이드 온열기에서 15분 동안 건조시키고, 70% 글리세롤/물 용액으로 커버-슬리핑시켰다.

[0570] 회절격자 모노크로메이터 및 분광광도계가 장착된 형광 현미경을 이용하여 각각의 경막 샘플에서 FITC-BSA 염료의 양을 정량화하였다. 현미경에 퍼스널 컴퓨터에 접속된 자동화된 스테이지를 장착하였다. 이는 스테이지의 컴퓨터-조절된 이동을 용이하게 한다 (각각의 경막 샘플에 대해 25개의 점 (500  $\mu$ m 간격)에서 형광 측정함). 삼차 신경절의 전기적인 자극에 의해 유도된 혈관외유출은 동측성 효과였다 (즉, 삼차 신경절이 자극되는 경막의 측면에서만 일어남). 이는 경막의 다른 (자극되지 않은) 절반이 대조군으로서 이용될 수 있게 한다. 혈관외유출 비 (즉, 자극되지 않은 측면과 비교하여 자극된 측면으로부터 경막에서의 혈관외유출의 양의 비)를 계산

하였다. 비히클 단독 또는 무효 용량의 시험 화합물이 투여된 동물은 대략 2의 혈관외유출 비를 가졌으며, 완전히 유효한 치료는 대략 1의 비를 제공하였다.

[0571] 결과를 평균의 표준 오차 ( $\pm$ SEM)를 갖는 평균 값으로서 나타내었다. 모든 통계적인 평가는 아노바(ANOVA)를 이용한 후, 던넛(Dunnett)의 방법에 의해 대조군과 비교하여 수행하였다. 통계적 유의성은  $p < 0.05$ 인 경우에 가정된다. JMP 통계적 분석 소프트웨어 (SAS 리서치 인스티튜트(SAS Research Institute), 버전 6.0.2)를 이용하여 통계적 분석을 수행하였다.

[0572] 본 발명의 대표적 화합물을 본질적으로 상기에 기재된 바와 같이 시험하였고, 이는 용량 의존적 방식으로 혈관외유출을 효과적으로 차단하는 것으로 나타났다. 그 결과, 본 발명의 화합물은 편두통의 치료에 유용할 것으로 예상된다.

[0573] 반응성 대사물 형성에 대한 안정성

[0574] 선행 문헌에서는, 직접적 원인이 되는 효과가 확립되지는 않았으나, 반응성 대사물 형성과 특유한 약물 반응(IDR)으로 공지된 임상적 독성 사이의 상관관계를 시사한다. 반응성 대사물이 임상적 IDR에서 역할을 할 수 있다는 가정 하에, 산화적 생물활성에 대한 잠재력을 최소화하는 것은 이러한 반응성과 관련된 구조적 특징을 포함하는 화합물의 전체적 안전성 프로파일을 향상시키는 수단으로서 제안되었다 (문헌 [Baillie, Thomas A., Approaches to the Assessment of Stable and Chemically Reactive Drug Metabolites in Early Clinical Trials, Chemical Research in Toxicology, vol 22(2) 2009] 참조). 이를 위해, 본 발명의 대표적 화합물 및 관련 화합물을, 티에닐 모이어티의 산화적 생물활성에 대한 잠재력을 이해하기 위해, 글루타티온을 내인성 친핵체로서 사용하여 래트 간 마이크로솜 트래핑 검정을 이용하여 스크리닝하였다. 시험된 화합물 중,  $R^{2a}$  및  $R^{2b}$ 가 수소인 것들은 티에닐 모이어티에서의 산화를 시사하는 글루타티온 접합체 형성의 증거를 보여주는 것으로 나타났다. 시험된 화합물 중,  $R^{2a}$  및  $R^{2b}$ 가 플루오로인 것들은 글루타티온 접합체 형성을 보이지 않는 것으로 나타났다 (하기 표 3 참조). gem-디플루오로 함유 분자에 대한 글루타티온 접합체 형성의 결핍은 gem-디플루오로 치환기가 검정에서 시험된 바와 같은 생물활성화에 대한 고유한 화학적 경향성을 감소시킨다는 것을 시사한다.

[0575] 표 3. 간 마이크로솜 균질물에서의 글루타티온 접합체 형성

화합물	글루타티온 접합체 형성
3-플루오로-2-[4-[(2-플루오로스포로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]벤즈아미드 (L) 타르트레이트	예
3-플루오로-2-[4-[(2,3-디플루오로스포로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]-3-메틸-피라졸-1-일]벤즈아미드 (L) 타르트레이트	예
(실시예 14) 2-클로로-1'-[[1-[3-(메톡시메틸)-2-피리딜]-3-메틸-피라졸-4-일]메틸]스포로[4,5-디히드로티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (L) 타르트레이트	예
(실시예 10) 2,4,4-트리플루오로-1'-[[1-[3-(메톡시메틸)-2-피리딜]-3-메틸-피라졸-4-일]메틸]스포로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘] (L) 타르트레이트	아니오
(실시예 18) 3-플루오로-2-[3-메틸-4-[(2,4,4-트리플루오로스포로[5H-티에노[2,3-c]피란-7,4'-피페리딘]-1'-일)메틸]피라졸-1-일]벤즈아미드 (L) 타르트레이트	아니오

[0576]

[0577] 본 발명의 방법에서 사용된 화합물을 임의의 제제화 없이 바로 투여하는 것이 가능하기는 하지만, 상기 화합물은 보통은 활성 성분으로서의 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 및/또는 부형제를 포함하는 제약 조성물의 형태로 투여된다. 이러한 조성물은 경구, 비내, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 및 폐내를 포함한 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 이러한 제약 조성물 및 그의 제조 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy (University of the Sciences in Philadelphia, ed., 21<sup>st</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins Co., 2005)]을 참조한다.

[0578] 조성물은 바람직하게는 각각의 투여량이 약 0.1 내지 약 500 mg, 더욱 일반적으로는 약 1.0 내지 약 200 mg, 예를 들어 약 5 내지 50 mg의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제제화된다. 용어 "단위 투여 형태"는 각

단위가 하나 이상의 적합한 제약상 허용되는 담체, 희석제 및/또는 부형제와 함께 원하는 치료 효과를 산출할 것으로 계산된 소정량의 활성 물질을 함유하는, 인간 대상체 및 다른 포유동물을 위한 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭한다.

[0579] 화학식 I의 화합물은 일반적으로 폭넓은 투여량 범위에 걸쳐 유효하다. 예를 들어, 1일 당 투여량은 보통 약 0.01 내지 약 50 mg/kg 체중, 더욱 일반적으로는 약 0.05 내지 5.0 mg/kg 체중, 예를 들어 0.1 내지 1.0 mg/kg 체중의 범위 내에 있다. 일부 경우에, 상기 범위의 하한치 미만의 투여량 수준이 더 적절할 수 있는 반면에 다른 경우에는 더 많은 용량이 임의의 유해한 부작용을 야기하지 않고 사용될 수 있고, 따라서 상기 투여량 범위는 어떠한 방식으로든지 본 발명의 범위를 제한하고자 함은 아니다. 실제로 투여되는 화합물의 양은 치료할 상태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물 또는 화합물들, 연령, 체중 및 개별 환자의 반응, 및 환자의 증상의 증증도를 비롯한 관련된 상황에 비추어, 의사에 의해 결정될 것이라는 점이 이해될 것이다.