



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0019466
(43) 공개일자 2014년02월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7000046
(22) 출원일자(국제) 2012년05월24일
심사청구일자 2014년01월02일
(85) 번역문제출일자 2014년01월02일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2012/052627
(87) 국제공개번호 WO 2012/168817
국제공개일자 2012년12월13일
(30) 우선권주장
61/494,070 2011년06월07일 미국(US)

(71) 출원인
화이자 인코포레이티드
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235
(72) 발명자
히랄 크리스토퍼 제이
미국 코네티컷주 06355 미스틱 엘름 스트리트 18
채피 토마스 앨런
미국 코네티컷주 06371 올드 립 브라이아 힐 드라이브 4
험프리 존 엠
미국 코네티컷주 06355 미스틱 할리 로드 110
(74) 대리인
제일특허법인

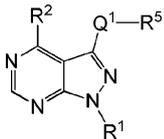
전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 피라졸로[3,4-D]피리미딘 화합물 및 PDE2 억제제 및/또는 CYP3A4 억제제로서의 이의 용도

(57) 요약

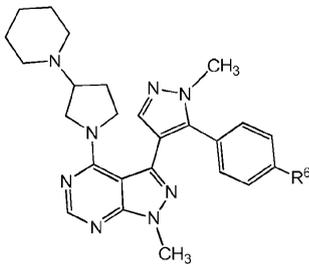
본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이들의 제조 방법, 이들의 제조에 사용된 중간체 및 이러한 화합물을 함유하는 조성물 및 포유동물에서의 중추 신경계 질환, 인지 장애, 정신 분열증, 치매 및 다른 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 증상의 치료 방법으로서 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다:

[화학식 I]



본 발명은 CYP3A4 선택적 억제제로서 하기 화학식 Id의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 추가로 제공한다:

[화학식 Id]

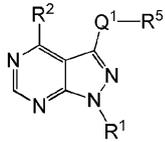


특허청구의 범위

청구항 1

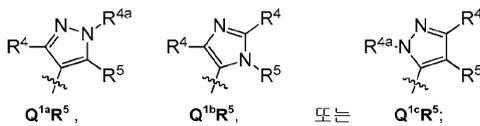
하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

$-Q^1-R^5$ 는 하기 $Q^{1a}R^5$, $Q^{1b}R^5$ 또는 $Q^{1c}R^5$ 이고;



R^1 은 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_4) 알켄일, (C_3-C_4) 알킨일, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ 또는 (C_3-C_{15}) 사이클로알킬이고;

R^2 는 $-NHR^3$ 또는 $-N(R^3)_2$ 이고;

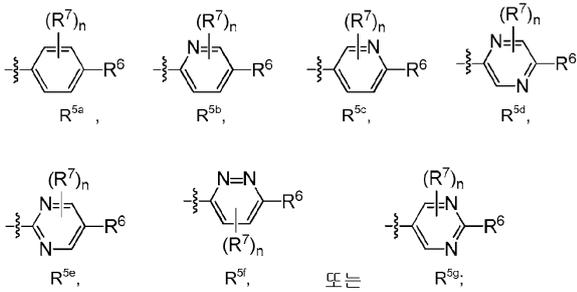
R^3 각각은 독립적으로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일 및 (C_3-C_{15}) 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들은 각각 1, 2, 3, 4 또는 5개의 독립적으로 선택된 R^9 로 임의적으로 치환되거나;

R^2 가 $-N(R^3)_2$ 인 경우, R^3 둘 다는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4- 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이들은 임의적으로 1 또는 2개의 옥소기(O=)를 함유하고, 플루오로, 클로로, 브로모, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, NH_2 , $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-N[(C_1-C_6)알킬]_2$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, $-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-O-(C=O)-R^8$, $-OR^8$, $-O(C=O)-OR^8$, $-SR^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^8)_2$, $-NH-(C=O)-R^8$, $-NH(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)N(R^8)_2$, $-NH-(C=O)-N(R^8)_2$, $-N[(C_1-C_6)알킬](C=O)-R^8$, $-N[(C_1-C_6)알킬](C=O)-OR^8$, $-N[(C_1-C_6)알킬](C=O)-N(R^8)_2$, (C_3-C_{15}) 사이클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, (C_1-C_{14}) 헤테로사이클릭 및 (C_1-C_{13}) 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환되며; 이때 상기 (C_3-C_{15}) 사이클로알킬 및 (C_1-C_{14}) 헤테로사이클릭 각각은 임의적으로 하나의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고, 임의적으로 1 또는 2개의 옥소기(O=)를 함유할 수 있고, 상기 (C_3-C_{15}) 사이클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, (C_1-C_{14}) 헤테로사이클릭 및 (C_1-C_{13}) 헤테로아릴 각각은 임의적으로 플루오로, 클로로, 브로모, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-O-(C_1-C_6)$ 할로알킬, NH_2 , $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-N[(C_1-C_6)알킬]_2$, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_2-C_6) 알켄일 및 (C_2-C_6) 알킨일로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되고;

R^4 각각은 독립적으로, 수소, 할로, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ 및 (C_3-C_{15}) 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{4a} 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_4) 알켄일, (C_3-C_4) 알킨일, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ 또는 (C_3-C_{15}) 사이클로알킬이고;

R⁵는 하기 R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} 또는 R^{5g}이고;



n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

R⁶은 수소, 할로, (C₁-C₆)알킬, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂-(C₁-C₆)알킬, -SF₅, -CN, -(C₁-C₆)알킬-CN, -NO₂, -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, NH₂, -NH-(C₁-C₆)알킬, -N[(C₁-C₆)알킬]₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-R⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-OR⁸, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일, (C₃-C₁₅)사이클로알킬, (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭, (C₆-C₁₀)아릴 및 (C₁-C₁₃)헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이때 상기 (C₃-C₁₅)사이클로알킬 및 (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭 각각은 임의적으로 하나의 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유하고, 임의적으로 1 또는 2개의 옥소기(O=)를 함유하고;

R⁷ 각각은 독립적으로, 할로, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -O-(C₁-C₆)알킬 및 (C₃-C₁₅)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

R⁶ 및 인접한 R⁷은, 이들이 부착된 2개의 탄소 원자와 함께 5- 또는 6원 헤테로아릴 또는 5- 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이들은 각각 플루오로, 클로로, 브로모, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -O-(C₁-C₆)알킬, -O-(C₁-C₆)할로알킬, (C₁-C₆)알킬 및 (C₁-C₆)할로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환되거나;

2개의 인접한 R⁷은 이들이 부착된 2개의 탄소 원자와 함께, 5- 또는 6원 헤테로아릴 또는 5- 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이들은 각각 플루오로, 클로로, 브로모, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -O-(C₁-C₆)알킬, -O-(C₁-C₆)할로알킬, (C₁-C₆)알킬 및 (C₁-C₆)할로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환되고;

R⁸ 각각은 독립적으로, 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₅)사이클로알킬, -(C₁-C₆)알킬-(C₃-C₁₅)사이클로알킬, -CF₃, -CH₂F 및 -CHF₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

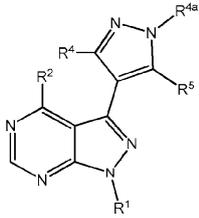
R⁹ 각각은 독립적으로, 할로, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂-(C₁-C₆)알킬, -CN, -(C₁-C₆)알킬-CN, -NO₂, -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, NH₂, -NH-(C₁-C₆)알킬, -N[(C₁-C₆)알킬]₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-R⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-OR⁸, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일, (C₃-C₁₅)사이클로알킬, (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭, (C₆-C₁₀)아릴 및 (C₁-C₁₃)헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며; 이때 상기 (C₃-C₁₅)사이클로알킬 및 (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭 각각은 임의적으로 하나의 이중 결합 또는 삼중 결합과 1 또는 2개의 옥소기(O=)를 함유할 수 있고; 상기 (C₃-C₁₅)사이클로알킬, (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭, (C₆-C₁₀)아릴 및 (C₁-C₁₃)헤테로아릴 잔기 각각은 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 할로 및 -CF₃으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환될 수 있다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

화합물이 하기 화학식 Ia의 화합물인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 Ia]

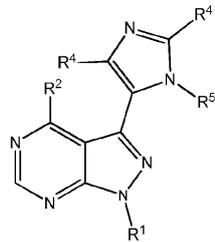


청구항 3

제 1 항에 있어서,

화합물이 하기 화학식 Ib의 화합물인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 Ib]

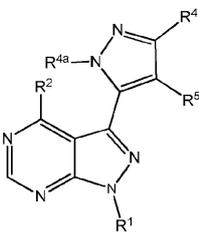


청구항 4

제 1 항에 있어서,

화합물이 하기 화학식 Ic의 화합물인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 Ic]



청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 (C₁-C₆)알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 메틸인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 $-N(R^3)_2$ 이고;

R^3 각각은 독립적으로, (C_1-C_6) 알킬로부터 선택되거나;

R^3 둘 다는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4- 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이들은 임의적으로 1 또는 2개의 옥소기(O=)를 함유하고, 임의적으로 플루오로, 클로로, 브로모, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, NH_2 , $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-N[(C_1-C_6)알킬]_2$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, $-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-O-(C=O)-R^8$, $-OR^8$, $-O-(C=O)OR^8$, $-SR^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^8)_2$, $-NH-(C=O)-R^8$, $-NH-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NH-(C=O)-N(R^8)_2$, $-N[(C_1-C_6)알킬](C=O)-R^8$, $-N[(C_1-C_6)알킬](C=O)-OR^8$, $-N[(C_1-C_6)알킬](C=O)-N(R^8)_2$, (C_3-C_{15}) 사이클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, (C_1-C_{14}) 헤테로사이클릭 및 (C_1-C_{13}) 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되며; 이때, 상기 (C_3-C_{15}) 사이클로알킬 및 (C_1-C_{14}) 헤테로사이클릭 각각은 임의적으로 하나의 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고, 임의적으로 1 또는 2개의 옥소기(O=)를 함유할 수 있고, 상기 (C_3-C_{15}) 사이클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, (C_1-C_{14}) 헤테로사이클릭 및 (C_1-C_{13}) 헤테로아릴 각각은 플루오로, 클로로, 브로모, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-O-(C_1-C_6)$ 할로알킬, NH_2 , $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-N[(C_1-C_6)알킬]_2$, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_2-C_6) 알켄일 및 (C_2-C_6) 알킨일로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 $-NHR^3$ 이고, R^3 이 (C_1-C_6) 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

각각 R^4 가 수소인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

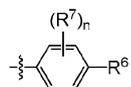
R^{4a} 가 (C_1-C_6) 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 가 하기 R^{5a} 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

$[R^{5a}]$

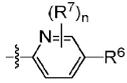


청구항 12

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁵가 하기 R^{5b}인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[R^{5b}]

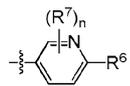


청구항 13

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁵가 하기 R^{5c}인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[R^{5c}]

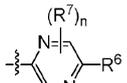


청구항 14

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁵가 하기 R^{5d}인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[R^{5d}]

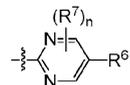


청구항 15

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁵가 하기 R^{5e}인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[R^{5e}]

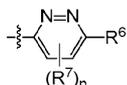


청구항 16

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁵가 하기 R^{5f}인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[R^{5f}]

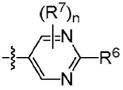


청구항 17

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁵가 하기 R^{5g}인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[R^{5g}]



청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁶이 수소, 할로, (C₁-C₆)알킬, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂-(C₁-C₆)알킬, -SF₅, -CN, -(C₁-C₆)알킬-CN, -NO₂, -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, NH₂, -NH-(C₁-C₆)알킬, -N[(C₁-C₆)알킬]₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-R⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-OR⁸, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일, (C₃-C₁₅)사이클로알킬, (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭, (C₆-C₁₀)아릴 및 (C₁-C₁₃)헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며; 이때 상기 (C₃-C₁₅)사이클로알킬 및 (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭 각각은 임의적으로 하나의 이중 또는 삼중 결합을 함유하고, 임의적으로 1 또는 2개의 옥소기(O=)를 함유하고;

R⁷ 각각은 독립적으로, 할로, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₄)알켄일, (C₂-C₆)알킨일, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -O-(C₁-C₆)알킬 및 (C₃-C₁₅)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁶이 수소, 할로, -CF₃, -CHF₂ 또는 -CH₂F인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁶이 -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, NH₂, -NH-(C₁-C₆)알킬, -N[(C₁-C₆)알킬]₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-R⁸ 또는 -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-OR⁸인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁶이 (C₁-C₆)알킬 또는 (C₃-C₁₅)사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁶이 (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일, (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭, (C₆-C₁₀)아릴 및 (C₁-C₁₃)헤테로아릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁶이 할로, (C₁-C₆)알킬, -CF₃, -CHF₂, -OR⁸, (C₃-C₁₅)사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁷ 각각이 독립적으로, 할로 및 (C₁-C₆)알킬로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 25

제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁸ 각각이 독립적으로, (C₁-C₆)알킬 및 -(C₁-C₆)알킬-(C₃-C₁₅)사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,

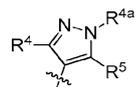
n이 0, 1 또는 2인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 27

제 1 항에 있어서,

-Q¹-R⁵가 하기 Q^{1a}-R⁵이고,

[Q^{1a}-R⁵]



R¹은 (C₁-C₆)알킬이고;

R³ 각각은 독립적으로, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일 및 (C₃-C₁₅)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R⁹로 임의적으로 치환되거나;

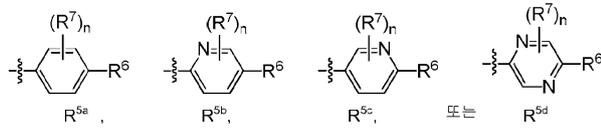
R²가 -N(R³)₂인 경우, R³ 둘 다는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4- 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 이들은 임의적으로 1 또는 2개의 옥소기(O=)를 함유하고, 임의적으로 플루오로, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -O-(C₁-C₆)알킬, NH₂, -NH-(C₁-C₆)알킬, -N[(C₁-C₆)알킬]₂, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일, -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -O-(C=O)-R⁸, -OR⁸, -O-(C=O)-OR⁸, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁸)₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NH-(C=O)-N(R⁸)₂, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-R⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-N(R⁸)₂, (C₃-C₁₅)사이클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴, (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭 및 (C₁-C₁₃)헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있으며; 이때 상기 (C₃-C₁₅)사이클로알킬 및 (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭 각각은 임의적으로 하나의 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유하고, 임의적으로 1 또는 2개의 옥소기(O=)를 함유하고, 상기 (C₃-C₁₅)사이클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴, (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭 및 (C₁-C₁₃)헤테로아릴 각각은 플루오로, 클로로, 브로모, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -O-(C₁-C₆)알킬, -O-(C₁-C₆)할로알킬, NH₂, -NH-(C₁-C₆)알킬, -N[(C₁-C₆)알킬]₂, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)할로알

킬, (C₂-C₆)알켄일 및 (C₂-C₆)알킨일로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환되고;

R⁴는 수소이고;

R^{4a}는 (C₁-C₆)알킬이고;

R⁵는 하기 R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} 또는 R^{5d} 이고;



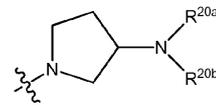
n은 0, 1, 2, 3 또는 4인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 28

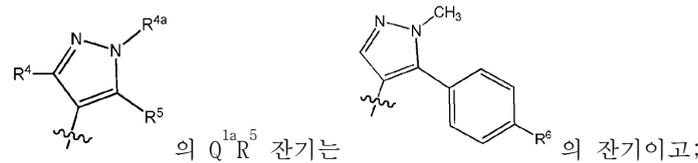
제 2 항에 있어서,

R¹이 메틸, -CF₃, -CHF₂ 또는 -CH₂F이고;

R²는 -N(R³)₂인 경우, R³ 둘 다는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 환된 4- 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;



의 잔기인 임의적으로 치



의 Q^{1a-5} 잔기는

R^{20a} 및 R^{20b} 각각은 독립적으로 (C₁-C₃)알킬이거나;

R^{20a} 및 R^{20b}는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5- 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

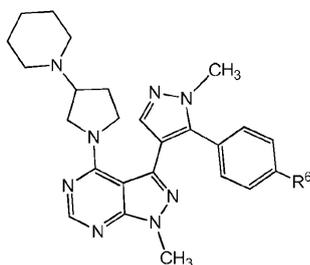
R⁶은 메틸, 에틸 또는 Cl인, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 29

제 2 항에 있어서,

화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 하기 화학식 Id의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 화합물 Ia 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 Id]



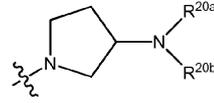
상기 식에서,

R⁶은 메틸 또는 에틸이다.

청구항 30

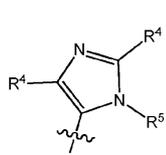
제 3 항에 있어서,

R¹은 메틸, -CF₃, -CHF₂ 또는 -CH₂F이고;

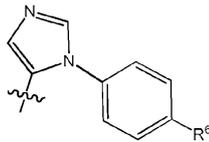


R²는 -N(R³)₂인 경우, R³ 둘 다는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 환된 4- 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

의 잔기인 임의적으로 치



의 Q^{1a}R⁵ 잔기는



의 잔기이고;

R^{20a} 및 R^{20b} 각각은 독립적으로 (C₁-C₃)알킬이거나;

R^{20a} 및 R^{20b}는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5- 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R⁶은 메틸, 에틸 또는 C1인, 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 31

제 1 항에 있어서,

상기 화합물이 하기와 같은, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

4-(아제티딘-1-일)-1-메틸-3-[1-메틸-5-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘;

3-[5-(4-사이클로프로필페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-4-(3-플루오로아제티딘-1-일)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘;

4-(아제티딘-1-일)-1-메틸-3-{1-메틸-5-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-1H-피라졸-4-일}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘;

4-(아제티딘-1-일)-3-{5-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-1-메틸-1H-피라졸-4-일}-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘;

3-[5-(4-에틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-4-(3-플루오로아제티딘-1-일)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘;

4-(아제티딘-1-일)-3-[5-(4-에틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘;

메틸(1-{3-[5-(4-사이클로프로필페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}아제티딘-3-일)카바메이트;

4-(아제티딘-1-일)-3-[5-(4-사이클로프로필페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘;

4-(아제티딘-1-일)-3-[5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘;

4-(아제티딘-1-일)-1-메틸-3-{1-메틸-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-4-일}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘;

4-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-1-메틸-3-{1-메틸-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-4-일}-1H-피

라졸로[3,4-d]피리미딘;

4-(3-플루오로아제티딘-1-일)-1-메틸-3-[1-메틸-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘;

4-(아제티딘-1-일)-3-[5-(4-브로모페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘;

4-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-3-[5-(4-에틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘;

3-[5-(4-사이클로프로필페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-4-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘; 또는

3-[5-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-4-(3-플루오로아제티딘-1-일)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘.

청구항 32

제 29 항에 있어서,

상기 화합물이 1-메틸-3-[1-메틸-5-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일]-4-[(3S)-3-(피페리딘-1-일)피롤리딘-1-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘인, 화학식 Id의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 33

제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물.

청구항 34

인간에게 제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 치료 효과량 투여하는 것을 포함하는, 정신 분열증과 관련된 인지 장애의 치료 방법.

청구항 35

CYP3A4를 제 29 항에 따른 화학식 Id의 화합물 또는 제 32 항에 따른 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함하는 CYP3A4의 활성 억제 방법.

청구항 36

CYP3A5의 존재 하에 CYP3A4를 제 29 항에 따른 화학식 Id의 화합물 또는 제 32 항에 따른 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함하는 CYP3A4의 활성을 선택적으로 억제하는 방법.

청구항 37

제 29 항에 따른 화학식 Id의 화합물 또는 제 32 항에 따른 화합물을 사용함을 포함하는 화합물의 대사작용에 대한 CYP3A4 대 CYP3A5의 상대적 기여도를 측정하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 PDE2의 선택적 억제제인 피라졸로[3,4-d]피리미딘에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 (CYP3A5에 대한) CYP3A4의 선택적 억제제인 특정한 피라졸로[3,4-d]피리미딘에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이러한 화합물을 제조하기 위한 중간체; 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물; 및 중추신경계(CNS) 또는 본원에 기재된 다른 장애를 치료하기 위한 방법에 있어서 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 포유동물에서 정신병, 손상된 인지, 정신 분열증, 우울증, 치매 및 다른 장애를 포함하는 신경퇴행성 장애 또는 정신 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [0002] 포스포다이에스테라제(PDE)는 뉴클레오타이드 사이클릭 아데노신 모노포스페이트(cAMP) 및 사이클릭 구아노신 모노포스페이트(cGMP)의 이들의 개별적 뉴클레오타이드 모노포스페이트로의 가수분해에 관여하는 세포내 효소 부류이다. 이런 사이클릭 뉴클레오타이드는 몇몇 세포 경로에서 2차 메신저로서 역할을 하여, 시냅스 전달, 시냅스 형성성(plasticity), 신경 분화 및 생존의 조절에 관여하는 단백질의 후속 인산화를 생성하는 cAMP- 및 cGMP-의존성 단백질 키나아제의 활성화를 비롯한 중추 신경계의 뉴런 내에서의 세포내 과정의 어레이를 조절한다.
- [0003] 지금까지, PDE2에 대한 단지 단일 유전자(PDE2A)가 확인되었지만, PDE2A의 다르게 스플라이싱된(alternatively spliced) 다중 이소형태(PDE2A1, PDE2A2, 및 PDE2A3 포함)가 보고되었다. PDE2A는 1차 아미노산 서열 및 구별되는 효소 활성에 기초한 독특한 부류로서 확인되었다. 인간 PDE2A3 서열은 1997년에 단리되었다(문헌[Rosman *et al.*, *Isolation and characterization of human cDNAs encoding a cGMP-stimulated 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase*, *Gene*, 191 (1):89-95, 1997]).
- [0004] PDE2A의 억제제는 인식 기억, 사회적 상호작용 및 운동 기억(이들은 모두 정신분열증에서는 결핍됨)에서의 개선을 반영하는 인지 성능의 다중 임상전 모델에서의 증진된 인지 기능을 보여 준다(문헌[Boess *et al.*, *Inhibition of phosphodiesterase 2 increases neuronal cGMP, synaptic plasticity and memory performance*, *Neuropharmacology*, 47(7):1081-92, 2004]). 또한 PDE2A 억제제는 노화 및 알츠하이머병에서 발생하는 인지 결핍을 개선하였다(문헌[Domek-Lopacinska and Strosznajder, *The effect of selective inhibition of cyclic GMP hydrolyzing phosphodiesterases 2 and 5 on learning and memory processes and nitric oxide synthetase activity in brain during aging*, *Brain Research*, 1216:68-77, 2008]). 바이엘(Bayer)은 BAY 60-7550의 생화학적 및 행태적 프로파일을 발행하였고, 이는 인지 장애에서의 PDE2 억제제의 역할을 보고하였다(문헌[Brandon *et al.*, *Potential CNS Applications for Phosphodiesterase Enzyme Inhibitors*, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 42: 4-5, 2007]). 그러나, 이 화합물은 다른 PDE 이소형태에서 상당한 효능을 보였고, 높은 클리어런스(clearance) 및 제한된 뇌 침투성을 가졌다.
- [0005] 또한 PDE2 억제제는 불안 및 우울증의 임상전 모델에서 효능을 보이는 것으로 보고되었다(문헌[Masood *et al.*, *Anxiolytic effects of phosphodiesterase-2 억제제 associated with increased cGMP signaling*, *JPET* 331(2):690-699, 2009]; [Masood *et al.*, *Reversal of Oxidative Stress-Induced Anxiety by Inhibition of Phosphodiesterase-2 in Mice*, *JPET* 326(2):369-379, 2008]; 및 [Reiersen *et al.*, *Repeated antidepressant therapy increases cyclic GMP signaling in rat hippocampus*, *Neurosci. Lett.*, 466(3):149-53, 2009]).
- [0006] 척수 및 후근절의 배각에서 발견되는 PDE2A 단백질은 PDE2A가 신경병증 및 염증성 통증의 과정 동안 이들 영역에서 사이클릭 뉴클레오타이드 수준을 조절할 수 있게 한다(문헌[Schmidtke *et al.*, *cGMP Produced by NO-Sensitive Guanylyl Cyclase Essentially Contributes to Inflammatory and Neuropathic Pain by Using Targets Different from cGMP-Dependent Protein Kinase I*, *The Journal of Neuroscience*, 28(34):8568-8576, 2008]).
- [0007] 말초부(periphery)에서, 내피 세포에서의 PDE2A의 발현은 내피 장벽 기능의 조절에서 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다. 내피 세포에서의 PDE2A의 발현 수준은 패혈증 및 급성 호흡 곤란 증후군의 증상 하에 염증성 사이토카인, 예컨대 TNF-알파에 대한 반응에서 증가되고, 내피 장벽 기능의 과열에 기여한다. PDE2A의 억제제는 패혈증에서의 투과능 결핍을 역전시키고, 패혈증 및 내독소 중독증의 동물 모델에서 생존율을 증가시키는 것으로 입증되었다(문헌[Seybold *et al.*, *Tumor necrosis factor- α -dependent expression of phosphodiesterase 2: role in endothelial hyperpermeability*, *Blood*, 105:3569-3576, 2005]; 및 [Kayhan *et al.*, *The adenosine deaminase inhibitor erythro-9-[2-hydroxy-3-nonyl]-adenine decreases intestinal permeability and protects against experimental sepsis: a prospective, randomized laboratory investigation*, *Critical Care*, 12(5):R125, 2008]).
- [0008] 상기 논의된 하나 이상의 근거에 대하여, PDE2를 조절(예컨대, 억제/길항 작용)하는 신규 또는 개선된 제제는 PDE2-연관된 증상, 질환 또는 장애, 예컨대 몇 가지만 말하자면 정신 분열증 연관된 인지 장애, 불안, 우울증, 신경병증 통증, 염증성 통증, 패혈증 및 내독소 중독증을 치료하는데 신규하고 보다 효과적인 약학 제제를 개발하는데 계속적으로 필요하다. PDE2를 조절(예컨대, 억제/길항 작용)하는 신규 또는 개선된 제제의 발견에 있어서, 개선된 화학적 또는 생물학적 특성, 예컨대 용해도, 생물학적 이용성, 약동학, 약력학 및/또는 독성을 갖는 제제를 발견하는 것이 또한 바람직하지만 요구되는 것은 아니다. 또한, 적은 부작용, 예컨대 적은 심장혈관 부작용을 갖는 제제를 발견하는 것이 바람직하지만 요구되는 것은 아니다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화

합물, 조성물 및 방법은 부분적으로 충족되지 않는 요구에 대한 것이다.

[0009] 사이토크롬 P450 효소는 약물 및 다른 생체 이물의 대사 작용에서 가장 중요한 효소 중 하나이다. 이는 많은 과의 효소를 포함하고, 이들 중 가장 중요한 효소는 1A, 2A, 2B, 2C, 2D, 2E 및 3A 균이다. 이러한 효소에 의해 촉매화된 약물 대사 작용 반응은 이들 중에서 하이드록실화, 헤테로원자 탈알킬화 및 탈수소화 반응을 포함하는 대부분의 산화 반응이다. 이러한 반응은 약물을 보다 친수성(따라서, 보다 용이하게 배설됨)으로 만들고, 작용기를 후속적으로 친수성 내생성 독립체(예컨대, 글루쿠론산 또는 황산기)와 커플링되어 배설될 수 있는 분자에 첨가시킨다. 이러한 효소의 구조 및/또는 발현에서의 약물-약물 상호작용 또는 자연 발생적 유전자 변이체 때문에, P450 효소는 약물 약동학의 환자간의 가변성 원료이다.

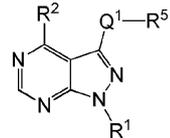
[0010] 많은 인간의 P450 효소 과 중에서, CYP3A 과는 가장 중요한데, 이는 많은 화합물의 대사 작용과 관련되기 때문이다. CYP3A는 인간에서 하기 4개의 멤버를 갖는다: CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 및 CYP3A43. CYP3A4 및 CYP3A5는 약물의 대사 작용에서 중요하다. 이러한 2개의 효소는 아미노산 서열이 유사하지만, 기질 프로파일에서 일부 상이함이 존재한다. CYP3A5는 유전적 다형성과 관련되고, 일부 주체들은 기능성 단백질을 발현하지 않는다. 이는 치료와 독성에서 개인 간의 차이를 초래할 수 있다.

[0011] CYP3A4 및 CYP3A5의 중요성 때문에, 약물의 대사 작용에서 이러한 효소 각각의 기여도를 구분하는 데 사용될 수 있는 도구와 방법을 개발하는 것이 바람직하다. 이러한 높은 구조적 유사성 때문에, 신규 화합물의 대사 작용에 대한 3A4 대 3A5의 상대적 기여도를 결정하기 위한 도구와 방법이 마련되지 않았다(예컨대, 문헌[Obach, et. al, "Mechanism-Based Inactivation of Human Cytochrome P450 Enzymes And the Prediction of Drug-Drug Interactions," Drug Metabolism and Disposition, Vol. 35, No 2, pp 246-255, 2007] 참조). 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 조성물 및 방법은 부분적으로 이러한 충족되지 않는 요구에 관한 것이다.

발명의 내용

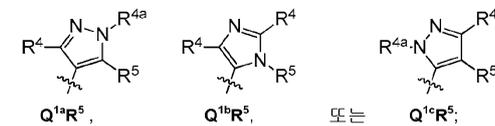
[0012] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0013] [화학식 I]



[0014] 상기 식에서,
 [0015]

[0016] -Q¹-R⁵는 하기 Q^{1a}R⁵, Q^{1b}R⁵ 또는 Q^{1c}R⁵이고;



[0017] R¹은 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₄)알켄일, (C₃-C₄)알킨일, -CF₃, CHF₂, -CH₂F 또는 (C₃-C₁₅)사이클로알킬이고;
 [0018]

[0019] R²는 -NHR³ 또는 -N(R³)₂이고;

[0020] R³ 각각은 독립적으로, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)할로알킬, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일 및 (C₃-C₁₅)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들은 각각 1, 2, 3, 4 또는 5개의 독립적으로 선택된 R⁹로 임의적으로 치환되거나;

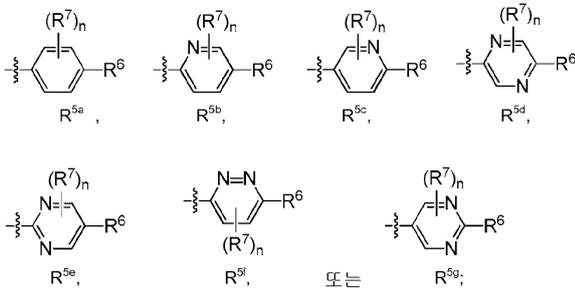
[0021] R²가 -N(R³)₂인 경우, R³ 둘 다는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4- 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이들은 임의적으로 1 또는 2개의 옥소기(O=)를 함유하고, 플루오로, 클로로, 브로모, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -O-(C₁-C₆)알킬, NH₂, -NH-(C₁-C₆)알킬, -N[(C₁-C₆)알킬]₂, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-

C₆알킬일, -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -O-(C=O)-R⁸, -OR⁸, -O(C=O)-OR⁸, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁸)₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)N(R⁸)₂, -NH-(C=O)-N(R⁸)₂, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-R⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-N(R⁸)₂, (C₃-C₁₅)사이클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴, (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭 및 (C₁-C₁₃)헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환되며; 이때 상기 (C₃-C₁₅)사이클로알킬 및 (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭 각각은 임의적으로 하나의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고, 임의적으로 1 또는 2개의 옥소기(O=)를 함유할 수 있고, 상기 (C₃-C₁₅)사이클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴, (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭 및 (C₁-C₁₃)헤테로아릴 각각은 임의적으로 플루오로, 클로로, 브로모, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -O-(C₁-C₆)알킬, -O-(C₁-C₆)할로알킬, NH₂, -NH-(C₁-C₆)알킬, -N[(C₁-C₆)알킬]₂, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)할로알킬, (C₂-C₆)알켄일 및 (C₂-C₆)알킨일로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되고;

[0022] R⁴ 각각은 독립적으로, 수소, 할로, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F 및 (C₃-C₁₅)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0023] R^{4a}는 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₄)알켄일, (C₃-C₄)알킨일, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, 또는 (C₃-C₁₅)사이클로알킬이고;

[0024] R⁵는 하기 R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} 또는 R^{5g}이고;



[0025]

[0026] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0027] R⁶은 수소, 할로, (C₁-C₆)알킬, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂-(C₁-C₆)알킬, -SF₅, -CN, -(C₁-C₆)알킬-CN, -NO₂, -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, NH₂, -NH-(C₁-C₆)알킬, -N[(C₁-C₆)알킬]₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-R⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-OR⁸, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일, (C₃-C₁₅)사이클로알킬, (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭, (C₆-C₁₀)아릴 및 (C₁-C₁₃)헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이때 상기 (C₃-C₁₅)사이클로알킬 및 (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭 각각은 임의적으로 하나의 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유하고, 임의적으로 1 또는 2개의 옥소기(O=)를 함유하고;

[0028] R⁷ 각각은 독립적으로, 할로, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -O-(C₁-C₆)알킬 및 (C₃-C₁₅)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0029] R⁶ 및 인접한 R⁷은, 이들이 부착된 2개의 탄소 원자와 함께 5- 또는 6원 헤테로아릴 또는 5- 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이들은 각각 플루오로, 클로로, 브로모, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -O-(C₁-C₆)알킬, -O-(C₁-C₆)할로알킬, (C₁-C₆)알킬 및 (C₁-C₆)할로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환되거나;

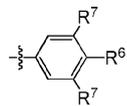
[0030] 2개의 인접한 R⁷은 이들이 부착된 2개의 탄소 원자와 함께, 5- 또는 6원 헤테로아릴 또는 5- 또는 6원 헤테로사

이클릭 고리를 형성하고, 이들은 각각 플루오로, 클로로, 브로모, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -O-(C₁-C₆)알킬, -O-(C₁-C₆)할로알킬, (C₁-C₆)알킬 및 (C₁-C₆)할로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환되고;

[0031] R⁸ 각각은 독립적으로, 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₅)사이클로알킬, -(C₁-C₆)알킬-(C₃-C₁₅)사이클로알킬, -CF₃, -CH₂F 및 -CHF₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0032] R⁹ 각각은 독립적으로, 할로, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂-(C₁-C₆)알킬, -CN, -(C₁-C₆)알킬-CN, -NO₂, -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, NH₂, -NH-(C₁-C₆)알킬, -N[(C₁-C₆)알킬]₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-R⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-OR⁸, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일, (C₃-C₁₅)사이클로알킬, (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭, (C₆-C₁₀)아릴 및 (C₁-C₁₃)헤테로아릴로 이루어진 군 으로부터 선택되며; 이때 상기 (C₃-C₁₅)사이클로알킬 및 (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭 각각은 임의적으로 하나의 이중 결합 또는 삼중 결합과 1 또는 2개의 옥소기(O=)를 함유할 수 있고; 상기 (C₃-C₁₅)사이클로알킬, (C₁-C₁₄)헤테로 사이클릭, (C₆-C₁₀)아릴 및 (C₁-C₁₃)헤테로아릴 잔기 각각은 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 할로 및 -CF₃으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환될 수 있다.

[0033] 본원에 사용된, 동일한 고리 구조 상에 2개의 치환기의 상대적인 위치를 기재하는 용어 "인접한"은 동일한 고리의 2개의 고리-형성 원자에 각각 부착된 2개의 치환체 기를 지칭하며, 이때 2개의 고리-형성 원자는 화학적 결합을 통해 직접 연결된다. 예컨대, 하기 구조를 갖는다:



[0034] [0035] 상기 식에서,

[0036] 2개의 R⁷ 기 중 하나는 R⁶의 인접한 기이다.

[0037] 본원에 사용된 용어 "n원"(이때, n은 정수임)은 전형적으로 잔기에서 고리-형성 원자의 수를 지칭하며, 이때 고리-형성 원자의 수는 n이다. 예컨대, 피리딘은, 예컨대 6원 헤테로아릴 고리의 예이고, 티오펜은 5원 헤테로아릴기의 예이다.

[0038] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 직쇄 및 분지쇄를 비롯한 포화 지방족 탄화수소를 포함하는 것으로 정의된다. 바람직하게는, 상기 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 예컨대, 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알킬," 및 본원에 기재된 다른 기(예컨대, (C₁-C₆)알콕시)의 알킬 잔기는 임의적으로 1 내지 5개의 적절한 치환체로 치환된 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 라디칼(예컨대, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸)을 의미한다.

[0039] 탄소 원자와 관련된 수치 범위가 본 명세서에 사용되는데, 예컨대 1 내지 6이 "(C₁-C₆)알킬"의 용어에 사용되는 경우, 알킬기는 1, 2, 3개의 탄소 원자 등 내지 6개의 탄소 원자를 함유할 수 있는 것을 의미하고; 또 다른 예에서, 용어 "(C₁-C₁₄)헤테로사이클릭"은 1 내지 14개의 고리-형성 탄소 원자를 함유한 "헤테로사이클릭" 기를 지칭하고; 용어 "(C₁-C₁₃)헤테로아릴"은 1 내지 13개의 고리-형성 탄소 원자를 함유하는 "헤테로아릴" 기를 지칭한다.

[0040] 본원에 사용된 용어 "알켄일"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 및 분지쇄를 비롯한 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 지방족 탄화수소를 포함하는 것으로 정의된다. 바람직하게는, 상기 알켄일 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 보다 바람직하게는, 상기 알켄일 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 예컨대, 본원에 사용된 용어 "(C₂-C₆)알켄일"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 불포화 라디칼을 의미하며, 이는 임의적으로 1 내지 5개의 적절한 치환체로 치환된 에텐일, 1-프로펜일, 2-프로펜일(알릴), 이소프로펜일, 2-메틸-1-프로펜일, 1-부텐일, 2-부텐일 등을 비제한적으로 포함한다. 화학식 I의 화합물이 알켄일

기를 함유하는 경우, 상기 알켄일 기는 순수 E(엔트게겐(entgegen)) 형태, 순수 Z(주잠멘(zusammen)) 형태, 또는 이들의 임의의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0041] 본원에 사용된 용어 "알킨일"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 및 분지쇄를 비롯한 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 지방족 탄화수소를 포함하는 것으로 정의된다. 바람직하게는, 상기 알킨일 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 예컨대, 본원에 사용된 용어 "(C₂-C₆)알킨일"은 임의적으로 1 내지 5개의 적절한 치환체로 치환되며 2 내지 6개의 탄소 원자 및 하나의 삼중 결합을 갖는, 상기 정의된 바와 같은 선형 또는 분지형 탄화수소 쇠 알킨일 라디칼을 의미한다.

[0042] 본원에 사용된 용어 "사이클로알킬"은 임의적으로 1 내지 5개의 적절한 치환체로 치환된 포화 또는 불포화(비-방향족) 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭(예컨대, 바이사이클릭) 탄화수소 고리(예컨대, 모노사이클릭, 예를 들면 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸 또는 사이클로논일 또는 가교 또는 융합계를 포함하는 바이사이클릭, 예를 들면 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 바이사이클로[3.2.1]옥탄일 또는 바이사이클로[5.2.0]노난일 등)를 포함하는 것으로 정의된다. 상기 사이클로알킬 기는 3 내지 15개의 탄소 원자를 갖는다. 하나의 실시양태에서, 상기 사이클로알킬은 임의적으로 1개 또는 2개 이상의 비-누진성(non-cumulative) 비-방향족 이중 또는 삼중 결합 및 1 내지 3개의 옥소기를 함유할 수 있다. 바람직하게는, 바이사이클로알킬 기는 6 내지 15개의 탄소 원자를 갖는다. 바이사이클로알킬은 임의적으로 1 내지 5개의 적절한 치환체로 치환된다. 하나의 실시양태에서, 바이사이클로알킬은 임의적으로 1개 또는 2개 이상의 비-누진성 비-방향족 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다.

[0043] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 공액결합된 파이(pi)-전자계를 갖는 모든-탄소 모노사이클릭 또는 융합된-고리 폴리사이클릭 방향족을 포함하는 것으로 정의된다. 아릴 기는 고리 내에 6, 8 또는 10개의 탄소 원자를 갖는다. 보다 일반적으로는, 상기 아릴 기는 고리 내에 6 또는 10개의 탄소 원자를 갖는다. 가장 바람직하게는, 상기 아릴 기는 고리 내에 6개의 탄소 원자를 갖는다. 예를 들어, 본원에 사용된 용어 "(C₆-C₁₀)아릴"은 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 방향족 라디칼, 예컨대, 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인단일 등을 의미한다. 상기 아릴 기는 임의적으로 1 내지 5개의 적절한 치환체로 치환된다.

[0044] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 1개 이상의 고리에서 O, S 및 N으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자 고리원을 갖는 모노사이클릭 또는 융합된-고리 폴리사이클릭 방향족 헤테로사이클릭 기를 포함하는 것으로 정의된다. 헤테로아릴 기는, 1 내지 13개의 탄소 원자를 비롯한 5 내지 14개의 고리 원자, 및 O, S 및 N으로부터 선택된 1 내지 8개의 헤테로원자를 갖는다. 바람직하게는, 헤테로아릴 기는 1 내지 4개의 헤테로원자를 비롯한 5 내지 10개의 고리-형성 원자를 갖는다. 헤테로아릴 기는 또한 1 내지 3개의 옥소기를 함유할 수 있다. 보다 바람직하게는, 헤테로아릴 기는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 비롯한 5 내지 8개의 고리-형성 원자를 갖는다. 특히 바람직한 모노사이클릭 헤테로아릴은 1 내지 3개의 헤테로원자를 비롯한 5개의 고리-형성 원자를 갖는 것들 또는 1 또는 2개의 질소 헤테로원자를 비롯한 6개의 고리-형성 원자를 갖는 것들을 포함한다. 특히 바람직한 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴은 1 내지 4개의 헤테로원자를 비롯한 2개의 융합된 5 및/또는 6원 모노사이클릭 고리를 포함한다.

[0045] 적합한 헤테로아릴은 피리딘, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 티엔일, 푸릴, 이미다졸일, 피롤일, 옥사졸일(예컨대, 1,3-옥사졸일, 1,2-옥사졸일), 티아졸일(예컨대, 1,2-티아졸일, 1,3-티아졸일), 피라졸일, 테트라졸일, 트리아졸일(예컨대, 1,2,3-트리아졸일, 1,2,4-트리아졸일), 옥사다이아졸일(예컨대, 1,2,3-옥사다이아졸일), 티아다이아졸일(예컨대, 1,3,4-티아다이아졸일), 퀴놀일, 이소퀴놀일, 벤조티엔일, 벤조푸릴, 인돌일, 피리돈, 피리미돈, 피라진온, 피리미돈은 1H-이미다졸-2(3H)-온, 1H-피롤-2,5-다이온 등을 포함한다. 헤테로아릴 기는 임의적으로 1 내지 5개의 적절한 치환체로 치환된다.

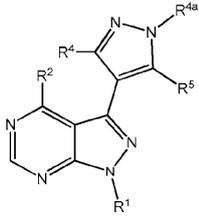
[0046] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클릭"은 1 내지 14개의 탄소-형성 원자 및 O, S 및 N으로부터 선택된 1 내지 10개의 고리-형성 헤테로원자를 포함하는, 모노사이클릭, 가교된 폴리사이클릭 또는 융합된 폴리사이클릭 포화 또는 불포화 비-방향족 3 내지 15원 고리계(예컨대, 4- 내지 14원 고리계 또는 4- 내지 10원 고리계)를 포함하는 것으로 정의된다. 헤테로사이클릭 기는 또한 1 내지 3개의 옥소기를 포함한다. 이런 헤테로사이클로알킬 고리의 예는 아제티딘일, 테트라하이드로푸란일, 이미다졸리딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 피라졸리딘일, 티오모폴린일, 테트라하이드로티아진일, 테트라하이드로티아다이아진일, 모폴린일, 옥세탄일, 테트라하이드로다이아진일, 옥사진일, 옥사티아진일, 인돌린일, 이소인돌린일, 퀴놀리딘일, 크로만일, 이소크로만일, 벤족사진일, 2-아자 바이사이클로[2.2.1]헵탄온, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄 등을 포함한다. 상기 헤테로사이클로알킬 고리의 추가의 예는 테트라하이드로푸

란-2-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 이미다졸리딘-1-일, 이미다졸리딘-2-일, 이미다졸리딘-4-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 피페라진-2-일, 1,3-옥사졸리딘-3-일, 이소티아졸리딘, 1,3-티아졸리딘-3-일, 1,2-피라졸리딘-2-일, 1,2-테트라하이드로티아진-2-일, 1,3-테트라하이드로티아진-3-일, 1,2-테트라하이드로디아자진-2-일, 1,3-테트라하이드로디아자진-1-일, 1,4-옥사진-2-일, 옥사졸리딘을 등을 포함한다. 헤테로사이클로알킬 고리는 임의적으로 1 내지 5개의 적절한 치환체로 치환된다. 바람직한 헤테로사이클릭은 5 및 6원 모노사이클릭 고리 또는 9 및 10원 융합 바이사이클릭 고리를 포함한다.

- [0047] 본원에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로겐" 기는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 포함하는 것으로 정의된다.
- [0048] 본원에 사용된 "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐 치환체를 갖는 알킬기를 지칭한다. 할로알킬기의 예는 비제한적으로, CF₃, C₂F₅, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ 등을 포함한다.
- [0049] 본원에 사용된 용어 "임의적으로 치환된"은 치환이 임의적이므로, 비치환된 및 치환된 원자와 잔기를 포함하는 것을 의미한다. "치환된" 원자 또는 잔기는 지정된 원자 또는 잔기에 대한 임의의 수소가 지칭된 치환기로부터의 선택으로 대체될 수 있는 것을 나타내며, 단 지정된 원자 또는 잔기의 정상 원자수가 초과되지 않고, 치환이 안정한 화합물을 초래한다. 예컨대, 메틸기(즉, CH₃)가 임의적으로 치환되는 경우, 탄소 원자 상의 3개의 수소 원자는 치환기로 치환될 수 있다.
- [0050] 전술된 바와 같이, 상기 화학식 I의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염, 예컨대 화학식 I의 화합물의 산 부가 염 및 염기 부가 염의 형태로 존재할 수 있다. 본원에서 사용된 표현 "약학적으로 허용가능한 염(들)"은, 달리 기재되지 않는 한, 화학식 I의 화합물에 존재할 수 있는 산 부가 또는 염기 염을 포함한다.
- [0051] 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 이의 산 부가 및 염기 염을 포함한다.
- [0052] 적합한 산 부가 염은 비독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 예는 아세트산염, 아디핀산염, 아스파르트산염, 벤조산염, 베실산염, 중탄산염/탄산염, 중황산염/황산염, 붕산염, 캄실산염, 시트르산염, 시클람산염, 에디실산염, 에실산염, 폼산염, 푸마르산염, 글루세프산염, 글루콘산염, 글루쿠론산염, 핵사플루오로인산염, 히벤즈산염, 염산염/염화물, 브롬화수소산염/브롬화물, 수화요오드/요오드, 이세티온산염, 락트산염, 말산염, 말레산염, 말론산염, 메실산염, 메틸황산염, 나프틸산염, 2-나프실산염, 니코틴산염, 질산염, 오로트산염, 옥살산염, 팔미트산염, 파모산염, 인산염/인산 수소/인산 이수소, 피로글루탐산염, 사카르산염, 스테아르산염, 석신산염, 타닌산염, 타르타르산염, 토실산염, 트라이플루오로아세트산염 및 지노포산염을 포함한다.
- [0053] 적합한 염기 염은 비독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 예는 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 다이에틸아민, 다이올아민, 글리신, 리신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연 염을 포함한다.
- [0054] 산 및 염기의 헤미염 또한 형성될 수 있고 예를 들어, 헤미황산염 및 헤미칼슘염이 있다.
- [0055] 적합한 염의 리뷰는 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)]을 참조한다. 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 당업자에게 공지되어 있다.
- [0056] 본원에 사용된 용어 "화학식 I" 및 "화학식 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염"은 이의 수화물, 용매화물, 이성질체, 결정질 및 비-결정질 형태, 동형태(isomorph), 다형태(polymorph), 대사산물 및 전구체를 비롯한 화학식 I의 화합물의 모든 형태를 포함하는 것으로 정의된다.
- [0057] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 비용매화 또는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 용매 또는 물이 밀접하게 결합되면, 복합체는 습도와 관계없이 잘 정의된 화학양론을 가질 것이다. 그러나, 용매 또는 물이 약하게 결합되면, 채널 용매화물 및 흡습성 화합물에서와 같이, 물/용매 함량은 습도 및 건조 조건에 의존적일 것이다. 그러한 경우에 비화학양론이 일반적일 것이다.
- [0058] 화학식 I의 화합물은 클라세이트(clathrate) 또는 다른 복합체로서 존재할 수 있다. 복합체, 예컨대 클라세이트, 약물-숙주 포함 복합체는 본 발명의 범주 내에 포함되고, 이때 전술된 용매화물과는 달리, 상기 약물 및 호스트는 화학양론적 또는 비-화학양론적 양으로 존재한다. 화학양론적 또는 비-화학양론적 양으로 존재할 수 있는 2개 이상의 유기 및/또는 무기 성분들을 함유하는 화학식 I의 복합체가 또한 포함된다. 생성된 복합체는 이온화될 수 있거나, 부분적으로 이온화될 수 있거나, 비-이온화될 수 있다. 이런 복합체에 대한 리뷰는 문

현[J. K. Haleblan, J. Pharm. Sci. 1975, 64, 1269-1288]을 참고한다.

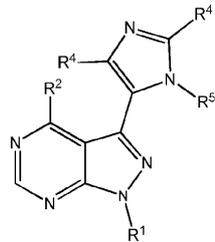
- [0059] 화학식 I의 화합물의 대사산물, 즉 약물의 투여 시에 생체 내에서 형성된 화합물이 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다.
- [0060] 화학식 I의 화합물은 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있다. 화학식 I의 화합물의 탄소-탄소 결합은 본원에서 단선(-), 단일형 썸기(solid wedge)() , 또는 점선형 썸기(.....)를 사용하여 표시될 수 있다. 비대칭 탄소 원자에 대한 결합을 표시하기 위한 단선의 사용은, 상기 탄소 원자에서의 모든 가능한 입체 이성질체(예를 들면, 특정 거울상 이성질체, 라세미 혼합물 등)가 포함됨을 나타내는 것을 의미한다. 비대칭 탄소 원자에 대한 결합을 표시하기 위한 단일형 또는 점선형 썸기의 사용은, 도시된 입체 이성질체만이 포함되는 것으로 의도함을 의미한다. 화학식 I의 화합물은 하나 초과와 비대칭 탄소 원자를 함유할 수도 있음이 가능하다. 이러한 화합물에서, 비대칭 탄소 원자에 대한 결합을 표시하기 위한 단선의 사용은 모든 가능한 입체 이성질체가 포함되는 것으로 의도함을 나타내는 것을 의미한다. 예컨대, 달리 언급되지 않는 한, 화학식 I의 화합물은, 거울상 이성질체 및 부분 입체 이성질체 또는 라세미체 및 이들의 혼합물로서 존재할 수 있는 것으로 의도된다. 화학식 I의 화합물에서 하나 이상의 비대칭 탄소 원자에 대한 결합을 표시하기 위한 단선의 사용 및 동일한 화합물에서 다른 비대칭 탄소 원자에 대한 결합을 표시하기 위한 단일형 또는 점선형 썸기의 사용은 부분 입체 이성질체의 혼합물이 존재함을 나타내는 것을 의미한다.
- [0061] 화학식 I의 입체 이성질체는, 화학식 I의 화합물의 시스 및 트랜스 이성질체, 광학 이성질체, 예컨대 R 및 S 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 기하 이성질체, 회전 이성질체, 형태 이성질체 및 호변이체(하나 초과와 유형의 이성질현상을 보이는 화합물 포함); 및 이들의 혼합물(예컨대, 라세미체 및 부분 입체 이성질체 쌍)을 포함한다. 또한, 반대 이온이 광학적으로 활성인 산 부가 또는 염기 부가 염, 예를 들어 D-락트산염 또는 L-리신 또는 라세미, 예를 들어 DL-타르트르산염 또는 DL-아르기닌 또한 본 발명에 포함된다.
- [0062] 임의의 라세미체가 결정화되면, 두 개의 상이한 유형의 결정이 가능하다. 제 1 유형은, 등몰량으로 두 거울상 이성질체를 모두 함유하는 하나의 균일한(homogeneous) 형태의 결정이 생성되는 것을 일컫는 라세미 화합물(진성 라세미체)이다. 제 2 유형은, 두 형태의 결정이 등몰량으로 생성되고 각각이 단일 거울상 이성질체를 포함하는 라세미 혼합물 또는 병합체(conglomerate)이다.
- [0063] 화학식 I의 화합물은 호변이성 및 구조 이성질 현상을 보일 수 있다. 예컨대, 화학식 I의 화합물은 몇몇 호변이체 형태(엔올 및 이민 형태, 및 케토 및 엔아민 형태 및 기하 이성질체 및 이들의 혼합물 포함)로 존재할 수 있다. 이런 모든 호변이체 형태는 화학식 I의 화합물의 범주 내에 포함된다. 호변이체는 용액 중의 호변이체 세트의 혼합물로서 존재할 수 있다. 고체 형태에서, 보통 1 종의 호변이체가 지배적이다. 1종의 호변이체가 기재될 수 있지만, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 호변이체를 포함한다.
- [0064] 또한, 본 발명은 동위원소 표시된 하나 이상의 원자는 동일한 원자수를 가지나 자연에서 우세한 원자량 또는 질량 수와는 상이한 원자량 또는 질량 수를 갖는 원자로 치환된다. 본 발명의 화합물에 포함될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위 원소, 예컨대 비제한적으로 ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F 및 ³⁶Cl을 포함한다. 특정한 동위원소 표시된 화학식 I의 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소를 포함하는 것, 예컨대 ³H 및 ⁴H는 약물 및/또는 기질 조직 분배 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉 ³H 및 탄소 14, 즉 ¹⁴C는 특히 삽입이 용이하고 검출에 쉽게 사용할 수 있는 수단이라는 점에서 이 목적에 유용하다. 이중 수소, 즉 ²H와 같이 더 무거운 동위원소로 치환하는 것은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 생체 내 반감기 증가 또는 용량 필요 감소로 인해 특정 치료를 유익하게 할 수 있고 그러므로 어떤 환경에서는 바람직할 수 있다. 화학식 I의 동위원소 표시된 화합물은 일반적으로 비표지 시약 대신에 적합한 동위원소 표시된 시약을 사용하여 하기 반응식 및/또는 실시예 및 제조예에 기재된 과정을 수행함으로써 제조될 수 있다.
- [0065] 본 발명의 특정 실시양태는 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(즉, -Q¹-R⁵가 Q^{1a}-R⁵인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)이다:
- [0066] [화학식 Ia]



[0067]

[0068] 본 발명의 또 다른 특정 실시양태는 하기 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(즉, -Q¹-R⁵가 Q^{1b} R⁵인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)이다:

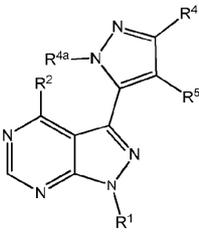
[0069] [화학식 Ib]



[0070]

[0071] 본 발명의 또 다른 특정 실시양태는 하기 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(즉, -Q¹-R⁵가 Q^{1c} R⁵인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)이다:

[0072] [화학식 Ic]



[0073]

[0074] 특히 관심 있는 실시양태는 R¹이 (C₁-C₆)알킬이고; 보다 특히 R¹은 (C₁-C₃)알킬이고; 심지어 보다 특히 R¹은 메틸 또는 에틸이고; 보다 특히 R¹은 메틸인 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0075] 본 발명의 특정 실시양태는 R¹이 수소인 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0076] 본 발명의 특정 실시양태는 R¹이 (C₃-C₄)알켄일 또는 (C₃-C₄)알킨일인 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0077] 본 발명의 특정 실시양태는 R¹이 메틸, -CF₃, -CHF₂ 또는 -CH₂F인 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0078] 본 발명의 특정 실시양태는 R¹이 -CF₃, CHF₂ 또는 -CH₂F인 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0079] 본 발명의 특정 실시양태는 R¹이 (C₃-C₁₅)사이클로알킬, 보다 특히 (C₃-C₆)사이클로알킬인 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

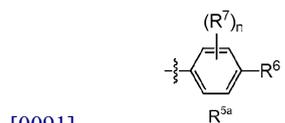
- [0080] 본 발명의 특정 실시양태는 R^2 가 $-NHR^3$ 또는 $-N(R^3)_2$ 이고; 각각의 R^3 이 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_3-C_6) 알켄일, (C_3-C_6) 알킨일 및 (C_3-C_{15}) 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 이들은 각각 1, 2, 3, 4 또는 5개의 독립적으로 선택된 R^9 로 임의적으로 치환된, 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0081] 본 발명의 특정 실시양태에서,
- [0082] R^2 가 $-N(R^3)_2$ 이고;
- [0083] 각각의 R^3 이 (C_1-C_6) 알킬로부터 독립적으로 선택되거나;
- [0084] R^3 각각은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4- 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이들은 1 또는 2개의 옥소기(O=)를 임의적으로 함유하고, 플루오로, 클로로, 브로모, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, NH_2 , $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-N[(C_1-C_6)알킬]_2$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, $-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-O-(C=O)-R^8$, $-OR^8$, $-O-(C=O)OR^8$, $-SR^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^8)_2$, $-NH-(C=O)-R^8$, $-NH-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)N(R^8)_2$, $-NH-(C=O)-N(R^8)_2$, $-N[(C_1-C_6)알킬](C=O)-R^8$, $-N[(C_1-C_6)알킬](C=O)-OR^8$, $-N[(C_1-C_6)알킬](C=O)-N(R^8)_2$, (C_3-C_{15}) 사이클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, (C_1-C_{14}) 헤테로사이클릭 및 (C_1-C_{13}) 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환되며; 상기 (C_3-C_{15}) 사이클로알킬 및 (C_1-C_{14}) 헤테로사이클릭 각각은 하나의 이중 또는 삼중 결합을 임의적으로 함유할 수 있고, 1 또는 2개의 옥소기(O=)를 임의적으로 함유할 수 있고, 상기 (C_3-C_{15}) 사이클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, (C_1-C_{14}) 헤테로사이클릭 및 (C_1-C_{13}) 헤테로아릴 각각은 플루오로, 클로로, 브로모, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-O-(C_1-C_6)$ 할로알킬, NH_2 , $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-N[(C_1-C_6)알킬]_2$, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_2-C_6) 알켄일 및 (C_2-C_6) 알킨일로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환된, 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0085] 특히 관심 있는 실시양태는 R^2 가 $-N(R^3)_2$ 이고, R^3 각각이 독립적으로 (C_1-C_6) 알킬이고; 보다 특히 R^3 각각이 독립적으로 (C_1-C_3) 알킬이고; 심지어 보다 특히 R^3 각각이 독립적으로 메틸 또는 에틸이고; 보다 특히 R^3 각각이 메틸인 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0086] 특히 관심 있는 실시양태는 R^2 가 $-NHR^3$ 이고; R^3 이 (C_1-C_6) 알킬이고; 보다 특히 R^2 가 $-NH(C_1-C_3)$ 알킬이고; 보다 특히 R^2 가 $-NH(CH_3)$ 또는 $-NH(CH_2CH_3)$ 인 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0087] 특히 관심 있는 실시양태는 R^2 가 $-N(R^3)_2$ 이고; R^3 각각은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4- 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이들은 플루오로, $-CN$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-N[(C_1-C_6)알킬]_2$, (C_1-C_6) 알킬, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^8)_2$, $-NH-(C=O)-R^8$, $-NH-(C=O)-OR^8$, $-N[(C_1-C_6)알킬](C=O)-R^8$, (C_1-C_{14}) 헤테로사이클릭 및 (C_1-C_{13}) 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환되고; 상기 (C_1-C_{14}) 헤테로사이클릭 및 (C_1-C_{13}) 헤테로아릴 각각은 (C_1-C_6) 알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환된, 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 추가 실시양태에서, R^3 둘 다는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 아제티딘일, 피롤리딘일 또는 피페리딘일 고리를 형성할 수 있고, 이들은 각각 플루오로, $-CN$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-N[(C_1-C_6)알킬]_2$,

(C₁-C₆)알킬, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁸)₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH(C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-R⁸, (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭(예컨대, 5-, 6- 또는 7원 헤테로사이클릭 고리, 예컨대 피롤리딘일 또는 피페리딘일) 및 (C₁-C₁₃)헤테로아릴(예컨대, 5원 헤테로아릴, 예컨대 피라졸일 또는 이속사졸일)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 선택되고; 상기 (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭 및 (C₁-C₁₃)헤테로아릴 각각은 (C₁-C₆)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환되고; R⁸ 각각은 (C₁-C₆)알킬 및 -(C₁-C₆)알킬-(C₃-C₁₅)사이클로알킬[예컨대, -(C₁-C₂)알킬-(C₃-C₆)사이클로알킬, 예컨대 사이클로프로필메틸]로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

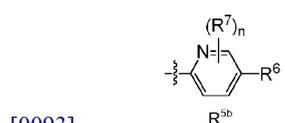
[0088] 본 발명의 특정 실시양태는 R⁴ 각각이 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, -CF₃, -CHF₂ 또는 -CH₂F이고; 보다 구체적으로 R⁴ 각각이 독립적으로 수소, (C₁-C₃)알킬, -CF₃, -CHF₂ 또는 -CH₂F이고; 보다 특히 R⁴ 각각이 독립적으로 수소, 메틸, -CF₃, -CHF₂ 또는 -CH₂F이고; 보다 특히 R⁴ 각각이 수소인 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0089] 본 발명의 특정 실시양태는 R^{4a} 각각이 수소, (C₁-C₆)알킬, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F 또는 (C₃-C₆)사이클로알킬이고; 보다 특히 R^{4a}가 (C₁-C₆)알킬, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F 또는 (C₃-C₆)사이클로알킬이고; 보다 특히 R^{4a}가 (C₁-C₆)알킬이고; 보다 특히 R^{4a}가 (C₁-C₃)알킬(특히 메틸)인 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

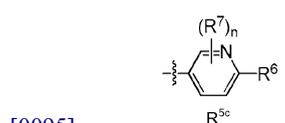
[0090] 본 발명의 특정 실시양태는 R⁵가 하기 R^{5a}인 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



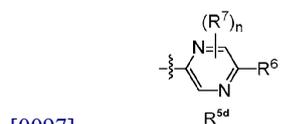
[0092] 본 발명의 특정 실시양태는 R⁵가 하기 R^{5b}인 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



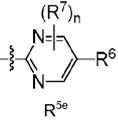
[0094] 본 발명의 특정 실시양태는 R⁵가 하기 R^{5c}인 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0096] 본 발명의 특정 실시양태는 R⁵가 하기 R^{5d}인 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

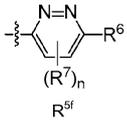


[0098] 본 발명의 특정 실시양태는 R⁵가 하기 R^{5e}인 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



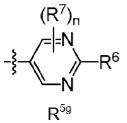
[0099]

[0100] 본 발명의 특정 실시양태는 R⁵가 하기 R^{5f}인 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0101]

[0102] 본 발명의 특정 실시양태는 R⁵가 하기 R^{5g}인 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0103]

[0104] 본 발명의 실시양태에서, R⁶ 각각이 수소, 할로, (C₁-C₆)알킬, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂-(C₁-C₆)알킬, -SF₅, -CN, -(C₁-C₆)알킬-CN, -NO₂, -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, NH₂, -NH-(C₁-C₆)알킬, -N[(C₁-C₆)알킬]₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-R⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-OR⁸, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일, (C₃-C₁₅)사이클로알킬, (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭, (C₆-C₁₀)아릴 및 (C₁-C₁₃)헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 (C₃-C₁₅)사이클로알킬 및 (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭 각각이 하나의 이중 또는 삼중 결합을 임의적으로 함유하고, 1 또는 2개의 옥소기(O=)를 함유하고;

[0104]

[0105] R⁷ 각각이 할로, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₄)알켄일, (C₂-C₆)알킨일, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -O-(C₁-C₆)알킬 및 (C₃-C₁₅)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된, 화학식 I의 화합물(화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic 또한, R⁵는 R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} 또는 R^{5g}를 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0105]

[0106] 본 발명의 특정 실시양태는 R⁶이 수소, 할로, -CF₃, -CHF₂ 또는 -CH₂F인 화학식 I의 화합물(화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic, 또한 R⁵는 R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} 또는 R^{5g}임을 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0106]

[0107] 본 발명의 특정 실시양태는 R⁶이 -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, NH₂, -NH-(C₁-C₆)알킬, -N[(C₁-C₆)알킬]₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-R⁸ 또는 -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-OR⁸인 화학식 I의 화합물(화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic, 또한 R⁵는 R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} 또는 R^{5g}임을 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0107]

[0108] 본 발명의 특정 실시양태는 R⁶이 (C₁-C₆)알킬 또는 (C₃-C₁₅)사이클로알킬인 화학식 I의 화합물(화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic, 또한 R⁵는 R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} 또는 R^{5g}임을 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0108]

[0109] 화학식 I, Ia, Ib 또는 Ic(R⁵는 R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} 또는 R^{5g}임을 포함) 중의 어느 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 실시양태에서, R⁶은 (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일, (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭, (C₆-C₁₀)아릴

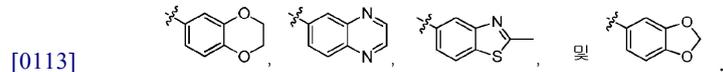
[0109]

또는 (C₁-C₁₃)헤테로아릴이다.

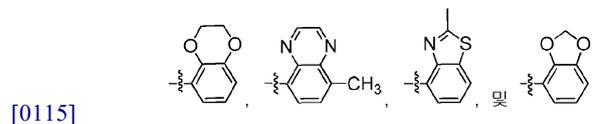
[0110] 본 발명의 특정 실시양태는 R⁶이 할로(F, Br 또는 Cl), (C₁-C₆)알킬[예컨대, (C₁-C₄)알킬, 예컨대 메틸, 에틸 또는 2-프로필], -CF₃, -CHF₂, -OR⁸[예컨대, (C₁-C₆)알콕시, 예컨대 메톡시], (C₃-C₁₅)사이클로알킬[예컨대, (C₃-C₆)사이클로알킬, 예컨대 사이클로프로필]로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물(화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic, 또한 R⁵는 R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} 또는 R^{5g}임을 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0111] 본 발명의 특정 실시양태는 R⁷ 각각이 할로 및 (C₁-C₆)알킬[예컨대, (C₁-C₄)알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸]로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 화학식 I의 화합물(화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic, 또한 R⁵는 R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} 또는 R^{5g}임을 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0112] 본 발명의 실시양태는 R⁶ 및 인접한 R⁷이, 이들이 부착된 2개의 탄소 원자와 함께 5- 또는 6원 헤테로아릴 또는 5- 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이들이 각각 플루오로, 클로로, 브로모, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -O-(C₁-C₆)알킬, -O-(C₁-C₆)할로알킬, (C₁-C₆)알킬 및 (C₁-C₆)할로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환된 화학식 I의 화합물(또한, R⁵는 R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} 또는 R^{5g}임을 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. R⁵의 추가 실시양태에서, R⁶ 및 인접한 R⁷은 이들이 부착된 2개의 탄소 원자와 함께 하기 R⁵ 잔기들 중 임의의 하나를 형성할 수 있다:



[0114] 본 발명의 실시양태는 2개의 인접한 R⁷이 이들이 부착된 2개의 탄소 원자와 함께, 5- 또는 6원 헤테로아릴 또는 5- 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이들은 각각 플루오로, 클로로, 브로모, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -O-(C₁-C₆)알킬, -O-(C₁-C₆)할로알킬, (C₁-C₆)알킬 및 (C₁-C₆)할로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. R⁵의 추가 실시양태에서, 2개의 인접한 R⁷이 이들이 부착된 2개의 탄소 원자와 함께 하기 R⁵ 잔기들 중 임의의 하나를 형성할 수 있다:



[0116] 본 발명의 특정 실시양태는 R⁸ 각각이 -(C₁-C₆)알킬[예컨대, (C₁-C₄)알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 2-프로필 또는 3급-부틸] 및 -(C₁-C₆)알킬-(C₃-C₁₅)사이클로알킬[예컨대, -(C₁-C₂)알킬-(C₃-C₆)사이클로알킬, 예컨대 사이클로프로필 메틸]로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0117] 본 발명의 특정 실시양태는 R⁹ 각각이 수소, 할로(예컨대, F, Cl 또는 Br), -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂-(C₁-C₆)알킬, -CN 또는 -O-(C₁-C₆)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 보다 특히 R⁹ 각각이 독립적으로 수소 또는 할로이고; 더욱 보다 특히 R⁹ 각각이 수소인 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0118] 본 발명의 특정 실시양태는 n이 0, 1 또는 2인 화학식 I의 화합물(또한, 화학식 Ia, Ib 및/또는 Ic의 화합물 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0119] 본 발명의 특정 실시양태는 -Q¹-R⁵가 Q^{1a}R⁵ 또는 Q^{1b}R⁵인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염

이다. 추가 실시양태에서, R⁴ 각각이 수소이고; R^{4a}가 (C₁-C₆)알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸)이고; R⁵가 R^{5a} 또는 R^{5b}이다.

[0120] 본 발명의 특정 실시양태는 -Q¹-R⁵가 Q^{1a}R⁵ 또는 Q^{1b}R⁵이고; R¹이 (C₁-C₆)알킬이고; R²가 -NHR³ 또는 -N(R³)₂이고; R³ 각각이 독립적으로 (C₁-C₆)알킬이거나;

[0121] R³ 둘 다는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4- 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 이들은 플루오로, -CN, -O-(C₁-C₆)알킬, -N[(C₁-C₆)알킬]₂, (C₁-C₆)알킬, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁸)₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH(C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-R⁸, (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭 및 (C₁-C₁₃)헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환되고; 상기 (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭 및 (C₁-C₁₃)헤테로아릴 각각은 (C₁-C₆)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환되고;

[0122] R⁴ 각각은 수소이고;

[0123] R^{4a}는 (C₁-C₆)알킬이고;

[0124] R⁵는 R^{5a} 또는 R^{5b}이고;

[0125] R⁶은 할로, (C₁-C₆)알킬, -CF₃, -CHF₂, -OR⁸ 및 (C₃-C₁₅)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0126] R⁷ 각각은 할로 및 (C₁-C₆)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0127] R⁸ 각각은 (C₁-C₆)알킬 및 -(C₁-C₆)알킬-(C₃-C₁₅)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

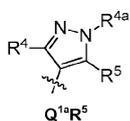
[0128] R⁹ 각각은 수소이고;

[0129] n은 0, 1 또는 2인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0130] 본 발명의 특정 실시양태는 R⁶이 수소, 할로, (C₁-C₆)알킬, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂-(C₁-C₆)알킬, -SF₅, -CN, -(C₁-C₆)알킬-CN, -NO₂, -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, NH₂, -NH-(C₁-C₆)알킬, -N[(C₁-C₆)알킬]₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-R⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-OR⁸, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일, (C₃-C₁₅)사이클로알킬, (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭, (C₆-C₁₀)아릴 및 (C₁-C₁₃)헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며; 상기 (C₃-C₁₅)사이클로알킬 및 (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭 각각이 임의적으로 하나의 이중 또는 삼중 결합을 함유하고, 1 또는 2개의 옥소기(O=)를 임의적으로 함유하고;

[0131] R⁷ 각각이 할로, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₄)알켄일, (C₂-C₆)알킨일, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -O-(C₁-C₆)알킬 및 (C₃-C₁₅)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0132] 본 발명의 특정 실시양태는 -Q¹-R⁵가 하기 Q^{1a}R⁵이고,



[0133]

[0134] R¹이 (C₁-C₆)알킬이고;

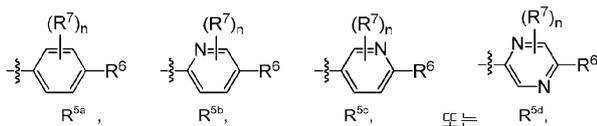
[0135] R³ 각각이 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일 및 (C₃-C₁₅)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R⁹로 임의적으로 치환되거나;

[0136] R²가 -N(R³)₂인 경우, R³ 둘 다는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4- 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 이들은 1 또는 2개의 옥소기(O=)를 임의적으로 함유하고, 플루오로, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -O-(C₁-C₆)알킬, NH₂, -NH-(C₁-C₆)알킬, -N[(C₁-C₆)알킬]₂, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일, -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -O-(C=O)-R⁸, -OR⁸, -O-(C=O)OR⁸, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁸)₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NH-(C=O)-N(R⁸)₂, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-R⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)알킬](C=O)-N(R⁸)₂, (C₃-C₁₅)사이클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴, (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭 및 (C₁-C₁₃)헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환될 수 있고; 상기 (C₃-C₁₅)사이클로알킬 및 (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭 각각이 임의적으로 하나의 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유하고, 임의적으로 1 또는 2개의 옥소기(O=)를 함유하고, 상기 (C₃-C₁₅)사이클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴, (C₁-C₁₄)헤테로사이클릭 및 (C₁-C₁₃)헤테로아릴 각각이 플루오로, 클로로, 브로모, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -O-(C₁-C₆)알킬, -O-(C₁-C₆)할로알킬, NH₂, -NH-(C₁-C₆)알킬, -N[(C₁-C₆)알킬]₂, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)할로알킬, (C₂-C₆)알켄일 및 (C₂-C₆)알킨일로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환되고;

[0137] R⁴가 수소이고;

[0138] R^{4a}가 (C₁-C₆)알킬이고;

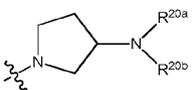
[0139] R⁵가 하기 R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} 또는 R^{5d}이고;

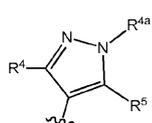
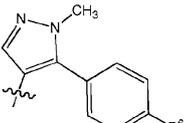


[0140]

[0141] 이때, n은 0, 1, 2, 3 또는 4인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0142] 본 발명의 특정 실시양태는 R¹이 메틸, -CF₃, -CHF₂ 또는 -CH₂F이고;

[0143] R²가 -N(R³)₂이며, 이때 R³ 둘 다는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 의 잔기인, 임의적으로 치환된 4- 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0144] 의 Q^{1a}R⁵ 잔기는 의 잔기이고;

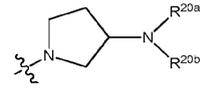
[0145] R^{20a} 및 R^{20b} 각각이 독립적으로 (C₁-C₃)알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸)이거나;

[0146] R^{20a} 및 R^{20b}가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5- 또는 6원 헤테로사이클릭 고리(예컨대, 피롤리딘일 또는 피페리딘일)를 형성하고;

[0147] R⁶이 메틸, 에틸 또는 C1인 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0148] 본 발명의 특정 실시양태는 R¹이 메틸, -CF₃, -CHF₂ 또는 -CH₂F이고;

[0149] R²가 -N(R³)₂이며, 이때 R³ 둘 다는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 치환된 4- 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;



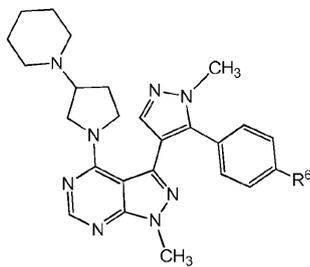
[0150] 의 Q^{1a}R⁵ 잔기는 의 잔기이고;

[0151] R^{20a} 및 R^{20b}는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 피롤리딘일 또는 피페리딘일을 형성하고;

[0152] R⁶은 메틸, 에틸 또는 Cl인 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0153] 본 발명의 특정 실시양태는 R⁶이 메틸, 에틸 또는 Cl인 하기 화학식 Id의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0154] [화학식 Id]

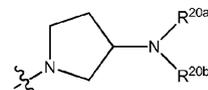


[0155]

[0156] 본 발명의 특정 실시양태는 R⁶이 메틸 또는 에틸인 화학식 Id의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 추가 실시양태에서, R⁶은 메틸이다.

[0157] 본 발명의 특정 실시양태는 R¹이 메틸, -CF₃, -CHF₂ 또는 -CH₂F이고;

[0158] R²가 -N(R³)₂이며, 이때 R³ 둘 다는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 치환된 4- 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;



[0159] 의 Q^{1b}R⁵ 잔기는 의 잔기이고;

[0160] R^{20a} 및 R^{20b} 각각은 독립적으로 (C₁-C₃)알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸)이거나;

[0161] R^{20a} 및 R^{20b}는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5- 내지 6원 헤테로사이클릭 고리[예컨대, 피롤리딘일 또는 피페리딘일]를 형성하고;

[0162] R⁶은 메틸, 에틸 또는 Cl인 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0163] 또 다른 실시양태에서, 또한 본 발명은 명세서의 실시예 부분에서의 실시예 1 내지 60에 기재된 화합물과 이의

약학적으로 허용가능한 염이다.

- [0164] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:
- [0165] 4-(아제티딘-1-일)-1-메틸-3-[1-메틸-5-(4-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일]-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘;
- [0166] 3-[5-(4-사이클로프로필페닐)-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일]-4-(3-플루오로아제티딘-1-일)-1-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘;
- [0167] 4-(아제티딘-1-일)-1-메틸-3-{1-메틸-5-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-1*H*-피라졸-4-일}-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘;
- [0168] 4-(아제티딘-1-일)-3-{5-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일}-1-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘;
- [0169] 3-[5-(4-에틸페닐)-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일]-4-(3-플루오로아제티딘-1-일)-1-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘;
- [0170] 4-(아제티딘-1-일)-3-[5-(4-에틸페닐)-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일]-1-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘;
- [0171] 메틸(1-{3-[5-(4-사이클로프로필페닐)-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일]-1-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-일}아제티딘-3-일)카바메이트;
- [0172] 4-(아제티딘-1-일)-3-[5-(4-사이클로프로필페닐)-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일]-1-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘;
- [0173] 4-(아제티딘-1-일)-3-[5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일]-1-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘;
- [0174] 4-(아제티딘-1-일)-1-메틸-3-{1-메틸-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1*H*-피라졸-4-일]-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘;
- [0175] 4-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-1-메틸-3-{1-메틸-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1*H*-피라졸-4-일}-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘;
- [0176] 4-(3-플루오로아제티딘-1-일)-1-메틸-3-{1-메틸-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1*H*-피라졸-4-일}-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘;
- [0177] 4-(아제티딘-1-일)-3-[5-(4-브로모페닐)-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일]-1-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘;
- [0178] 4-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-3-[5-(4-에틸페닐)-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일]-1-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘;
- [0179] 3-[5-(4-사이클로프로필페닐)-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일]-4-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-1-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘; 또는
- [0180] 3-{5-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일}-4-(3-플루오로아제티딘-1-일)-1-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘.
- [0181] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 1-메틸-3-[1-메틸-5-(4-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일]-4-[(3*S*)-3-(피페리딘-1-일)피롤리딘-1-일]-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0182] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 허용가능한 염을 포함하는 조성물(예컨대, 약학 조성물)을 제공한다. 따라서, 하나의 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 임의적으로 약학적으로 허용가능한 담체 및, 임의적으로, 하나 이상 추가의 의학 또는 약학 제제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 하나의 실시양태에서, 상기 추가의 의학 또는 약학 제제는 후술되는 항-정신분열제이다.
- [0183] 약학적으로 허용가능한 담체는 임의의 통상의 약학적 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 적합한 약학적 담체는 불활성 희석제 또는 충전제, 물 및 다양한 유기 용매(예컨대 수화물 및 용매화물)를 포함한다. 필요한 경우, 약학 조성물은 추가 성분, 예컨대 향미제, 결합제, 부형제 등을 함유할 수 있다. 따라서, 경구 투여의 경우, 다양한 부형제, 예컨대 시트르산을 함유하는 정제가 다양한 붕해제, 예컨대 전분, 알긴산 및 특정 복합 실리케이트 및 결합제, 예컨대 수크로오스, 젤라틴 및 아카시아와 함께 사용될 수 있다. 또한, 윤활제, 예컨대

마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 활석이 종종 정제화 목적에 유용하다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 연질 및 경질 충전식 젤라틴 캡슐에서 사용될 수 있다. 그러므로, 물질들의 비제한적 실시예는 락토스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 수성 현탁액 또는 엘릭서가 경구 투여에 바람직한 경우, 내부의 활성 화합물은, 희석제, 예컨대 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 또는 이들의 조합과 함께 다양한 감미제 또는 향미제, 착색 물질 또는 염료 및, 필요한 경우, 에멀전화제 또는 현탁화제와 조합될 수 있다.

- [0184] 약학 조성물은, 예컨대 정제, 캡슐, 환제, 분말, 지속 방출형 제제, 용액 또는 현탁액과 같은 경구 투여, 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀전과 같은 비경구 주입, 연고 또는 크림과 같은 국소 투여, 또는 좌제와 같은 직장 투여에 적합한 형태로 존재할 수 있다.
- [0185] 예시적 비경구 투여 형태는 멸균 수성 용액, 예컨대, 수성 프로필렌 글리콜 또는 텍스트로스 용액 중 활성 화합물의 용액 또는 현탁액을 포함한다. 이런 투여 형태는, 필요한 경우, 적합하게 완충될 수 있다.
- [0186] 약학 조성물은 정확한 투여량(dosage)의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태로 존재할 수 있다. 당업자는, 상기 조성물이 치료 용량 미만으로 제형화되어 다중 투여가 계획될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0187] 하나의 바람직한 실시양태에서, 상기 조성물은 치료 효과량의 화학식 I의 화합물 및 임의적으로 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.
- [0188] 본 발명의 또 다른 실시양태는, 포유동물(바람직하게는 인간)에게 치료 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 바람직하게는 인간의 정신분열증 또는 정신병의 치료 방법을 포함한다.
- [0189] 본 발명의 또 다른 실시양태는, 치료가 필요한 포유동물(바람직하게는 인간)에게 PDE2의 억제에 효과적인 양의 화학식 I의 화합물; 보다 바람직하게는, PDE2의 선택적 억제에 효과적인 양의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, PDE2 매개 질환의 치료 방법을 포함한다.
- [0190] 본 발명의 또 다른 실시양태는 치료 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 바람직하게는 인간에서의 신경 장애(예컨대 편두통; 간질; 알츠하이머병; 파킨슨병; 뇌 손상; 뇌졸중; 뇌혈관 질환(뇌 동맥경화증, 대뇌 아밀로이드 맥관증, 유전성 뇌출혈, 및 뇌저산소증 포함); 인지 장애(기억상실증, 노인성 치매, HIV 관련 치매, 알츠하이머병 연관 치매, 헌팅턴병 연관 치매, 레비 소체 치매, 혈관 치매, 약물 연관 치매, 섬망(delirium), 및 경도 인지 손상 포함); 정신박약(다운 증후군 및 취약 X 증후군 포함); 수면 장애(과다수면, 일주기 리듬 수면 장애, 불면증, 사건수면 및 수면 방해 포함) 및 정신 장애(예컨대 불안(급성 스트레스 장애, 범불안 장애, 사회불안 장애, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 및 강박 장애 포함); 인위성 장애(급성 환상성 조증(hallucinatory mania) 포함); 충돌 조절 장애(강박성 도박 및 간헐적 폭발성 장애 포함); 기분 장애(양극성 I 장애, 양극성 II 장애, 조증(mania), 혼합 정동 상태(mixed affective state), 주요 우울증, 만성 우울증, 계절성 우울증, 정신병적 우울증, 및 분만후 우울증 포함); 정신운동 장애; 정신병 장애(정신분열증, 분열정동 장애, 정신분열형 장애, 및 망상 장애 포함); 약물 의존증(마약 의존증, 알콜 중독, 암페타민 의존증, 코카인 중독, 니코틴 의존증 및 약물 금단 증후군 포함); 섭식 장애(거식증, 대식증, 폭식 장애, 과식증, 및 냉식증 포함); 및 소아 정신 장애(주의력 결핍 장애, 주의력 결핍/과다행동 장애, 행동 장애, 및 자폐증 포함)의 치료 방법을 제공한다.
- [0191] 본 발명의 또 다른 실시양태는 정신분열증의 치료 방법을 포함한다.
- [0192] 본 발명의 또 다른 실시양태는 정신분열증과 연관된 인지 손상의 치료 방법을 포함한다.
- [0193] 본원에 사용된 용어 "치료 효과량"은 치료되는 장애의 징후들 중 하나 이상을 어느 정도 경감시키는, 투여된 화합물의 양을 가리킨다. 정신분열증의 치료에서, 치료 효과량은 정신분열증과 연관된 하나 이상의 징후를 어느 정도 경감시키는(또는, 바람직하게는, 제거하는) 효과를 갖는 양을 가리킨다.
- [0194] 본원에 사용된 용어 "치료하는"은, 달리 명시되지 않은 한, 이 용어가 적용되는 장애 또는 증상 또는 이 장애 또는 증상의 1종 이상의 징후를 회복시키거나, 완화시키거나, 진행을 억제하거나 또는 예방하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "치료"는, 달리 기재되지 않는 한, "치료하는"과 같은 치료 행위는 직전에 전술된 바와 같이 정의된다. 용어 "치료하는"은 또한 대상의 보조적(adjutant) 및 비-보조적 치료를 포함한다.
- [0195] 화학식 I의 화합물의 투여는 상기 화합물을 작용 부위로 전달할 수 있는 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다. 이러한 방법은 경구 경로, 비강내 경로, 흡입 경로, 십이지장내(intraduodenal) 경로, 비경구 주사(정맥내, 피

하, 근육내, 혈관내 또는 주입(infusion) 포함), 국소 및 직장 투여를 포함한다.

- [0196] 본 발명의 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 바람직하게는 경구 경로에 의해 투여/수행될 수 있다.
- [0197] 투여 섭생은 최적 목적 응답을 제공하도록 조정될 수 있다. 예컨대, 단일 볼러스(bolus)가 투여될 수 있거나, 몇몇 분할 투여량이 시간에 걸쳐 투여될 수 있거나 또는 투여량은 치료 상황의 급박성에 의해 나타남에 따라 비례적으로 감소 또는 증가될 수 있다. 특히, 투여 용이성 및 투여량 균일성을 위해 투여량 단위 형태로 비경구 조성을 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용된 투여량 단위 형태는 치료되는 포유동물 대상에 대한 단위 투여로서 적합화된 물리적으로 구별되는 단위를 지칭하고; 각 단위는, 필요한 약학적 담체와 연관된 목적하는 치료 효과를 생성하는 것으로 계산된 활성 화합물의 사전결정된 양을 함유한다. 본 발명의 투여량 단위 형태에 대한 세부사항은 (a) 화학요법제의 독특한 특징 및 성취되는 특정 치료 또는 예방 효과, 및 (b) 개별 대상에서의 치료 민감성에 대한, 이런 활성 화합물을 배합하는 기술에서의 고유한 한계에 의해 지시되고 이에 직접적으로 의존한다. 본 발명의 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 바람직하게는 인간의 치료에 사용될 수 있다.
- [0198] 투여량 값은 완화시키려는 증상의 유형 및 중증도에 따라 변할 수 있고, 단일 또는 다중 투여량을 포함할 수 있다. 임의의 특정 대상에서, 특정 투여 섭생은 개별적 필요성 및 조성물의 투여를 관리 또는 감독하는 사람의 전문적 판단에 따라 경시적으로 조정되어야 하고, 본원에 개시된 투여량 범위는 단지 예시적이고, 청구되는 조성물의 범주 또는 실시를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 예컨대, 투여량은 약동학적 또는 약역학적 파라미터에 기초하여 조정될 수 있으며, 이는 임상적 효과, 예컨대 독성 효과 및/또는 실험 값을 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명은 당업자에 의해 결정되는 환자내 투여량-상승(intra-patient dose-escalation)을 포함한다. 화학요법제의 투여에 대한 적합한 투여량 및 섭생을 결정하는 것은 당업자에게 공지되어 있고, 당업자는 이러한 것이 본원에 개시된 교시 내용에 포함되는 것으로 이해할 것이다.
- [0199] 투여되는 화학식 I의 화합물의 양은 치료되는 대상, 장애 또는 증상의 중증도, 투여 속도, 상기 화합물의 소인(disposition) 및 처방의 판단에 좌우될 것이다. 그러나, 효과적인 투여량은 단일 또는 분할 투여량으로 약 0.01 내지 약 50 mg/kg(체중)/일, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 5 mg/kg/일의 범위이다. 70 kg의 인간에서, 이는 약 0.7 mg 내지 약 3500 mg/일, 바람직하게는 약 5 mg 내지 약 2000 mg/일의 양일 것이다. 일부 경우, 전술된 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 보다 적합할 수 있으며, 다른 경우에는 보다 많은 투여량이 어떠한 유해 부작용을 일으키지 않으면서 사용될 수도 있으며, 단 이런 보다 많은 투여량은 먼저 1일에 걸친 투여를 위해 수개의 소 투여량으로 분할된다.
- [0200] 본원에 사용된 용어 "병용 요법"은, 순차적으로 또는 동시에 하나 이상의 추가의 약학 제제 또는 의학 제제(예컨대, 항-정신분열제)와 함께 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 의미한다.
- [0201] 전술된 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 후술되는 하나 이상의 추가의 항-정신분열제와 병용되어 사용될 수 있다. 병용 요법이 이용되는 경우, 하나 이상의 추가 항-정신분열제는 본 발명의 화합물과 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 추가의 항-정신분열제는 본 발명의 화합물의 투여 전에 포유동물(예컨대, 인간)에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-정신분열제는 본 발명의 화합물의 투여 후에 포유동물에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-정신분열제는 본 발명의 화합물의 투여와 동시에 포유동물(예컨대, 인간)에게 투여된다.
- [0202] 또한 본 발명은, 소정량의 상기 정의된 화학식 I의 화합물(상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 수화물, 용매화물 및 다형태체 포함)을 하나 이상의(바람직하게는 1 내지 3개의) 항-정신분열제, 예컨대 지프라시돈, 리스퍼돈, 울란자핀, 퀘티아핀, 아리피프라졸, 아세나핀, 블로난세린, 또는 일로페리돈과 조합하여 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물에서의 정신분열증의 치료를 위한 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0203] 화학식 Id의 화합물은 CYP3A4 저해제이다. 하나의 실시양태에서, CYP3A4에 대한 화학식 Id의 화합물의 IC₅₀은 약 10 μM, 5 μM, 2 μM, 1 μM, 500 nM, 200 nM, 100 nM 또는 50 nM 미만이다. 또한, 화학식 Id의 화합물은 CYP3A5에 대해 선택적인 CYP3A4 억제제이다. 본원에 사용된 바와 같이 선택적 CYP3A4 억제제(CYP3A5에 대한)는 CYP3A5의 IC₅₀ 대 CYP3A4의 IC₅₀의 비율은 약 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140 또는 150 초과인 화합물을 지칭한다. 예컨대, CYP3A4(테스토스테론)에 대한 실시예 2의 IC₅₀은 약 122 nM이고, CYP3A5(테스토스테론)에 대한 실시예 2의 IC₅₀은 약 20.93 μM이다. 따라서, CYP3A5의 IC₅₀ 대 CYP3A4(접합 선택성)의 IC₅₀ 비율은 약 172이다. 따라서, 화학식 Id의 화합물(예컨대, 실시예 2 또는 56)을 사용하여 약물의 대사 작용에서 CYP3A4 및 CYP3A5의

상대적 기여도를 구분하도록 사용될 수 있는 방법을 개발시킬 수 있다.

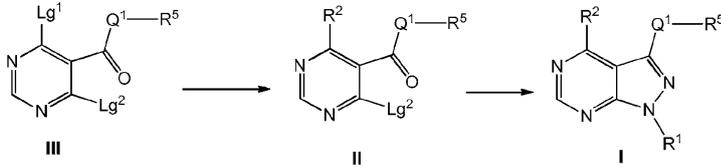
- [0204] 또한, 본 발명은 CYP3A4를 화학식 I의 화합물(예컨대, 실시예 2) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉(배양 포함)시키는 것을 포함하는, CYP3A4의 활성을 억제하는 방법(시험관 내 또는 생체 내 중 하나)을 제공한다.
- [0205] 또한, 본 발명은 CYP3A4를 화학식 I의 화합물(예컨대, 실시예 2) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉(배양 포함)시키는 것을 포함하는, CYP3A4의 활성을 선택적으로 억제하는 방법(시험관 내 또는 생체 내 중 하나)을 제공한다. 본 발명은 CYP3A5의 존재 하에 CYP3A4를 화학식 I의 화합물(예컨대, 실시예 2) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉(배양 포함)시키는 것을 포함하는, CYP3A4의 활성을 선택적으로 억제하는 방법(시험관 내 또는 생체 내 중 하나)을 제공한다.
- [0206] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물(예컨대, 실시예 2) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 사용하는 것을 포함하는 화합물의 대사 작용(시험관 내 또는 생체 내 중 하나)에 대한 CYP3A4 대 CYP3A5의 상대적 기여도의 결정 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물(예컨대, 실시예 2) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 이러한 방법에서 기준 표준/화합물로서 사용된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0207] 염을 포함하는 본 발명의 화합물은 공지된 유기 합성 기술을 사용하여 제조될 수 있고, 임의의 수많은 가능한 합성 경로에 따라 합성될 수 있다.
- [0208] 본 발명의 화합물의 제조 반응을 유기 합성 분야의 숙련가에 의해 용이하게 선택될 수 있는 적합한 용매에서 수행할 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도에서, 예컨대 용매의 어는점 내지 용매의 끓는점의 범위일 수 있는 온도에서 출발 물질(반응물), 중간체 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 주어진 반응을 하나의 용매 또는 1개 초과 용매의 혼합물에서 수행할 수 있다. 특정 반응 단계에 따라서, 특정 반응 단계에 대한 적합한 용매가 당업자에 의해 선택될 수 있다.
- [0209] 본 발명의 화합물의 제조는 다양한 화학기의 보호 및 탈보호와 관련될 수 있다. 적합한 보호기의 보호와 탈보호 및 선택에 대한 필요성은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호기의 화학은, 예컨대 문헌[T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York(1999)]에서 찾을 수 있고, 이 전체는 본원에 참고로서 인용된다.
- [0210] 반응은 당 분야에 공지된 임의의 적합한 반응에 따라 모니터링될 수 있다. 예컨대, 생성물 형성은 스펙트럼 수단, 예컨대 핵자기 공명법(예컨대, ¹H 또는 ¹³C), 적외선 분광법, 분광 광도법(예컨대, UV-가시광선), 질량 분석법 또는 크로마토그래피, 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 박층 크로마토그래피(TLC)에 의해 모니터링될 수 있다.
- [0211] 화학식 I의 화합물 및 이의 중간체를 하기 반응식과 동반된 논의에 따라 제조할 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, R¹ 내지 R⁹, Q¹, n 및 화학식 I은 하기 반응식과 논의에 정의된 바와 같다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 화학 분야에 공지된 숙련가, 특히 본원에 포함된 명세서에 비추어 보아 유사한 방법을 포함하는 절차에 의해 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물 및 이의 중간체의 특정 제조 방법이 본 발명의 추가 특징으로서 제공되고, 하기 반응식에 예시된다. 다른 방법은 실험 부분에 기재될 수 있다. 본원에 제공된 반응식과 실시예(상응하는 기재 포함)는 오로지 예시를 위한 것이며, 본 발명의 범주를 제한하도록 의도되지 않는다.
- [0212] 하기 반응식 1은 화학식 I의 화합물의 제조법을 지칭한다. 반응식 1에 따르면, 화학식 I의 화합물을 화학식 II의 화합물[이때, Lg²는 적합한 이탈기, 예컨대 트리아아졸일 또는 할로(예컨대, Cl 또는 Br)]로부터 초과량의 NH₂NHR¹ 또는 염기(예컨대, 피리딘)의 존재 하에 화학식 NH₂NHR¹의 하이드라진과 반응시켜 제조할 수 있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 0 내지 120°C이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다. 적합한 반응 용매는 전형적으로 피리딘, 아세트니트릴, 다이옥산 및 다른 유기 용매로부터 선택될 수 있다. 화학식 II의 화합물을 임의적으로 염기, 예컨대 탄산 세슘 또는 N,N-다이이소프로필 아민 또는 트라이에틸아민의 존재 하에, 적합한 유기 용매, 예컨대 아세트니트릴 또는 N,N-다이메틸포름아마이드 중에 화학식 III의 화합물[이때, Lg¹ 및 Lg² 각각은 독립적으로 적합한 이탈기, 예컨대 트리아아졸일 또는 할로(예컨대, Cl

또는 Br) 또는 트라이플레이트]을 약 1 몰당량의 화학식 HR²의 1차 또는 2차 아민 화합물[이때, R²는 N(R³)₂ 또는 HNR³임]과 반응시켜 수득할 수 있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 0 내지 100°C이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다. 화학식 III의 화합물은 상업적으로 수득가능하거나 본원에 기재된 방법 또는 당업자에게 널리 공지된 다른 방법에 의해 제조 가능하다.

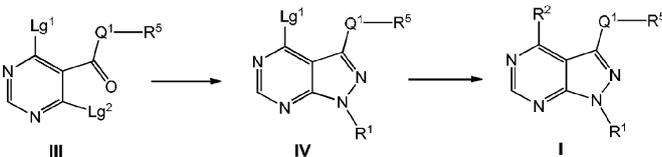
[0213] [반응식 1]



[0214]

[0215] 하기 반응식 2는 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 대안적 방법을 지칭한다. 반응식 2에 따르면, 화학식 I의 화합물을 임의적으로 염기(예컨대, 탄산 세슘, 다이이소프로필에틸아민 또는 트라이에틸아민)의 존재 하에 적합한 유기 용매, 예컨대 다이클로로메탄, 아세트니트릴 또는 N,N-다이메틸포름아마이드 중에 화학식 IV의 화합물[이때, Lg¹은 적합한 이탈기, 예컨대 트리아졸일 또는 할로(예컨대, Cl 또는 Br)임]을 화학식 HR²의 1차 또는 2차 아민 화합물[이때, R²는 N(R³)₂ 또는 HNR³임]과 반응시켜 제조할 수 있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 0 내지 120°C이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다. 화학식 IV의 화합물을 초과량의 NH₂NHR¹ 또는 염기(예컨대, 피리딘)의 존재 하에 화학식 III의 화합물[이때, Lg¹ 및 Lg² 각각은 독립적으로 적합한 이탈기, 예컨대 트리아졸일, 할로(예컨대, Cl 또는 Br) 또는 트라이플레이트]을 약 1 몰당량의 화학식 NH₂NHR¹의 하이드라진과 반응시켜 제조할 수 있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 0 내지 120°C이다. 적합한 반응 온도는 전형적으로 20분 내지 48시간이다. 적합한 반응 용매는 전형적으로 하나 이상의 극성 비양성자성 유기 용매(예컨대, 아세트니트릴 또는 다이옥산)로부터 선택될 수 있다.

[0216] [반응식 2]



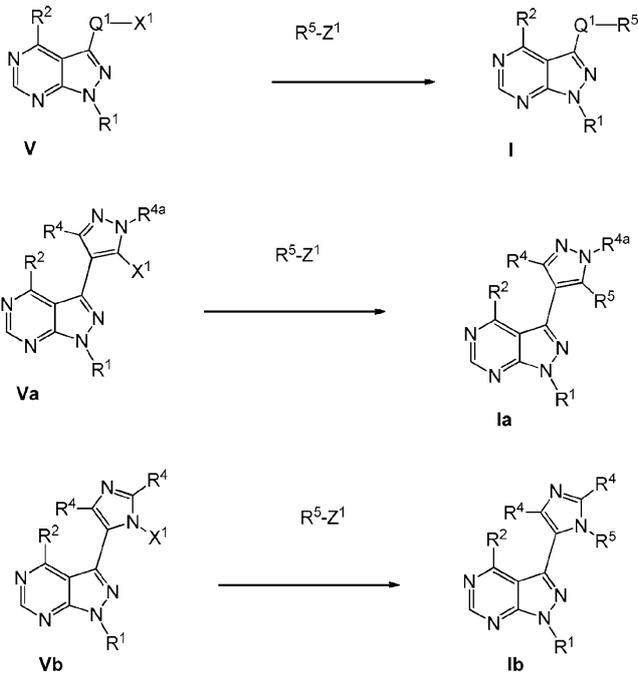
[0217]

[0218] 하기 반응식 3은 화학식 I의 화합물(화학식 Ia 또는 Ib 포함)의 또 다른 대안적 제조 방법을 지칭한다. 반응식 3에 따르면, 화학식 I의 화합물을 팔라듐-촉매화된 커플링 반응에 의한 화학식 V의 화합물[이때, X¹은 H, 할로젠(Cl, Br 또는 I), 트라이플레이트 등]을 화학식 R⁵-Z¹의 화합물[이때, Z¹은 Br; B(OH)₂; 또는 B(OR)₂일 수 있으며, 이때 R 각각은 H 또는 C₁₋₆ 알킬이거나, 2개의 (OR) 기는 이들이 부착된 B 원자와 함께 5- 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이들은 하나 이상의 C₁₋₆ 알킬; 트리아알킬주석 잔기 등으로 임의적으로 치환됨]과 반응시켜 제조할 수 있다. 사용된 반응 유형은 X¹ 및 Z¹의 선택에 좌우된다. 예컨대, X¹이 할로젠 또는 트라이플레이트이고, R⁵-Z¹ 시약이 보론산 또는 보론산 에스터인 경우, 스즈키 반응이 사용될 수 있다(문헌[A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168]; [N. Miyaura and A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483]; [A. F. Littke et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028]). 일부 특정 실시양태에서, 적합한 유기 용매, 예컨대 에탄올 중에 화학식 V의 헤테로방향족 요오다이드, 브로마이드 또는 트라이플레이트를 화학식 R⁵-Z¹의 1 내지 3 당량의 아릴, 헤테로아릴 보론산 또는 보론산 에스터 및 적합한 염기, 예컨대 2 내지 5 당량의 탄산 나트륨과 조합한다. 팔라듐 촉매, 예컨대 0.01 당량의 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)이 첨가되고, 반응 혼합물을 1 내지 24시간 동안 60 내지 100°C의 온도로 가열한다. 일부 경우, 1,2-다이메톡시에탄을 용매로서 스즈키 반응에서 1 내지 2 당량의 염화 구리(I)와 1 내지 2 당량의 브롬화 칼륨을 사용하는 것이 이익일 수 있다. 다르게는, 0.01 내지 0.5 당량의 염화 알릴팔라듐 이량체 및 적합한 염기, 예컨대 2 내지 4 당량

의 탄산 칼륨의 존재 하에 적합한 용매, 예컨대 1,4-다이옥산 또는 톨루엔 중에 커플링 반응을 화학식 V의 화합물(이때, X^1 은 H)과 1 내지 3 당량의 화학식 R^5-Z^1 의 화합물(이때, Z^1 은 Br)의 반응으로 수행할 수 있다. 반응을 전형적으로 0 내지 180°C의 온도에서 24 내지 72시간 동안 수행할 수 있다. X^1 이 할로젠 또는 트라이플레이트이고, Z^1 이 트라이알킬주석인 경우, 스틸레 커플링을 사용할 수 있다(문헌[V. Farina *et al.*, *Organic Reactions* **1997**, *50*, 1-652]). 보다 특히, 팔라듐 촉매, 예컨대 0.05 당량의 다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II)의 존재 하에, 적합한 유기 용매, 예컨대 톨루엔 중에 화학식 V의 화합물(이때, X^1 은 브로마이드, 요오다이드 또는 트라이플레이트임)을 1.5 내지 3 당량의 화학식 R^5-Z^1 의 화합물(이때, R^5-Z^1 화합물은 R^5 스탠난 화합물임)과 합칠 수 있고, 반응물을 100 내지 130°C의 온도에서 12 내지 36시간 동안 가열할 수 있다. X^1 이 Br, I 또는 트라이플레이트이고, Z^1 이 Br 또는 I인 경우, 네기시(Negishi) 커플링이 사용될 수 있다(문헌[E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577-9648]). 보다 특히, 적합한 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란 중에 -80 내지 -65°C의 온도에서 화학식 V의 화합물(이때, X^1 은 브로마이드, 요오다이드 또는 트라이플레이트)을 1 내지 1.1 당량의 알킬리튬 시약, 이어서 1.2 내지 1.4 당량의 염화 아연 용액으로 처리하여 전이금속화시킬 수 있다. 10 내지 30°C의 온도로 가온한 후, 반응물을 R^5-Z^1 의 화합물(이때, Z^1 은 Br 또는 I)로 처리할 수 있고, 촉매, 예컨대 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)을 첨가하여 50 내지 70°C에서 가열할 수 있다. 반응을 1 내지 24시간 동안 수행할 수 있다. 이러한 반응은 많은 다른 조건이 사용될 수 있는 경우에도, 상기 기재된 용매, 염기 또는 촉매를 사용하는 것을 제한하지 않는다.

[0219] 하기 반응식 3에 도시된 바와 같이, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물을 화학식 Va 또는 Vb를 각각 출발 물질로 하여 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 제조 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0220] [반응식 3]

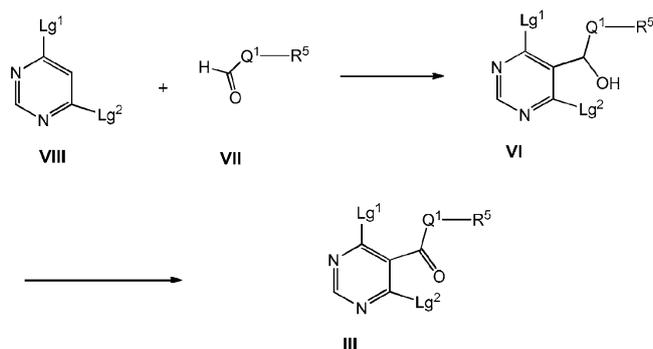


[0221]

[0222] 하기 반응식 4는 반응식 1 및/또는 2에 사용될 수 있는 화학식 III의 화합물의 제조 방법을 지칭한다. 반응식 4에 따르면, 화학식 III의 화합물을 적합한 산화제(예컨대, 데스-마르틴 시약)를 사용하여 화학식 VI의 알콜을 산화시켜 제조할 수 있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 0 내지 100°C이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다. 적합한 반응 용매는 전형적으로 클로로포름, 다이클로로메탄 또는 아세트니트릴로부터 선택될 수 있다. 강염기, 예컨대 알칼리 금속 다이알킬아마이드(예컨대, 리튬 다이이소프로필아마이드)의 존재 하에 적합한 유기 용매(예컨대, 테트라하이드로푸란) 중에 화학식 VIII의 피리미딘[이때, Lg^1 및 Lg^2 각각은 독립적으로 적합한 이탈기, 예컨대 트리아졸일, 할로(예컨대, Cl 또는 Br) 또는 트라이플레이트임]을 화학식 VII의 헤테로아릴-알데히드와 반응시켜 화학식 VI의 알콜 화합물을 제조할 수 있다. 상기 반응에 적합

한 온도는 전형적으로 -100 내지 0℃이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다.

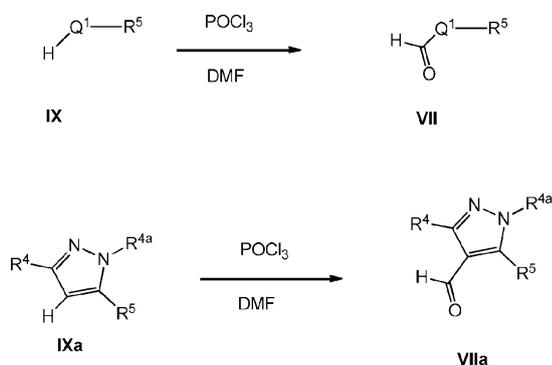
[0223] [반응식 4]



[0224]

[0225] 하기 반응식 5는 반응식 4에 사용될 수 있는 화학식 VII의 화합물(VIIa 포함)의 제조 방법을 지칭한다. 반응식 5에 따르면, 화학식 IX의 헤테로아릴 화합물을 빌스메이어-해크(Vilsmeier-Haack) 반응 조건[예컨대, POCl₃ 및 N,N-다이메틸포름아마이드(DMF)의 존재 하에]를 사용하여 화학식 VII의 헤테로아릴-알데히드를 제조할 수 있다. 예컨대 문헌([A. Vilsmeier and A. Haack, *Ber.* **1927**, *60*, 119-122]; 및 [W. G. Jackson *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 533-540])을 참조한다. 상기 조건에 적합한 온도는 전형적으로 0 내지 160℃이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다. 유사하게, 화학식 VIIa의 피라졸-알데히드를 화학식 IXa의 피라졸로부터 제조할 수 있다.

[0226] [반응식 5]

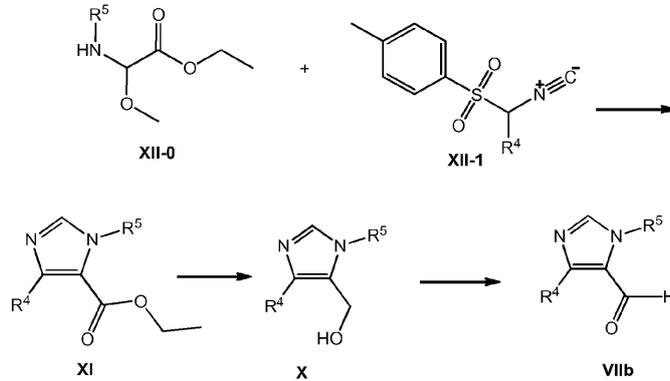


[0227]

[0228] 하기 반응식 6은 반응식 4에서 화학식 VII의 화합물로서 사용될 수 있는 화학식 VIIb의 화합물의 제조 방법을 지칭한다. 반응식 6에 따르면, 적합한 산화제[예컨대, 데스-마르틴 시약, 이산화 망간 또는 PCC(피리디늄 클로로크로메이트)]의 존재 하에 화학식 X의 알코올을 산화시키거나 화학식 X의 알코올을 스윈 산화 조건[염화 옥살일, 다이메틸 설펜사이드(DMSO) 및 유기 염기, 예컨대 트라이에틸아민] 하에 두어 화학식 VIIb의 화합물(알데히드)을 제조할 수 있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 0 내지 100℃이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다. 적합한 반응 용매는 전형적으로 다이클로로메탄, 클로로포름 또는 테트라하이드로푸란(또는 또 다른 극성 비양성자성 유기 용매)으로부터 선택될 수 있다. 적합한 환원제, 예컨대 수소화 다이이소부틸알루미늄(DIBAL) 또는 수소화 알루미늄리튬의 존재 하에 화학식 XI의 이미다졸-에스터를 환원시켜 화학식 X의 알코올을 제조할 수 있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 -100 내지 40℃이다. 적합한 반응 시간은 20분 내지 48시간이다. 적합한 반응 용매는 전형적으로 극성 비양성자성 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란으로부터 선택될 수 있다. 화학식 XII-0의 에스터를 화학식 XII-1의 임의적으로 치환된 톨루엔설펜일메틸 이소시아나이드, 예컨대 이소시아노메틸 4-메틸페닐 설펜과 반응시켜 화학식 XI의 이미다졸-에스터를 제조할 수 있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 0 내지 120℃이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다. 적합한 반응 용매는 전형적으로 알콜성 용매, 예컨대 에탄올 또는 이소프로필 알콜로부터 선택될 수 있다. 예컨대, 문헌([A. M. van Leusen, J. Wildeman, O. H. Oldenziel, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153]; [B.-C. Chen *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5453-5456]; [J. Sisko *et al.*, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1516-1524])를 참조한다. 용매, 예컨대 메탄올(다르게는, 화학식 XII-0의 에스터는 동일 반응계에서 생성되고, 화학

식 II-1의 화합물과 반응할 수 있음) 중에 화학식 R⁵-NH₂의 아릴-아민 또는 헤테로아릴-아민(예컨대, F, Cl, Br 및 C₁₋₄ 알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환된 아닐린)을 에틸 2-옥소아세테이트와 반응시켜 화학식 XII-0의 에스터를 제조할 수 있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 0 내지 100°C이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다. 적합한 반응 용매는 전형적으로 메탄올, 에탄올 및 이소프로필 알콜로부터 선택될 수 있다.

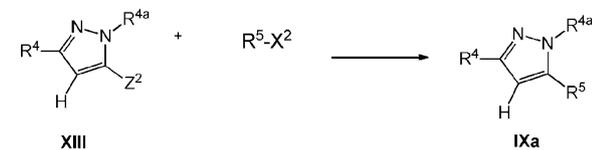
[0229] [반응식 6]



[0230]

[0231] 하기 반응식 7은 반응식 5에 사용될 수 있는 화학식 IXa의 화합물의 제조 방법을 지칭한다. 반응식 7에 따르면, 팔라듐-촉매화된 커플링 반응에 의해 화학식 XIII의 화합물[이때, Z²는 Br; B(OH)₂; 또는 B(OR)₂일 수 있고, R 각각은 H 또는 C₁₋₆ 알킬인 경우, 2개의 (OR) 기는 이들이 부착된 B 원자와 함께 4- 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이들은 하나 이상의 C₁₋₆ 알킬; 트리아일킬주석 잔기 등으로 임의적으로 치환됨]을 화학식 R⁵-X²의 화합물[이때, X²는 H; 할로젠(Cl, Br 또는 I), 트라이플레이트 등]과 반응시켜 화학식 IXa의 화합물을 제조할 수 있다. 사용된 반응 유형은 X² 및 Z²의 선택에 따라 달라진다. 반응식 7에 사용될 수 있는 커플링 반응의 메커니즘과 유형은 반응식 3에 기재된 것과 유사하다. 예컨대, X²가 할로젠(예컨대, Br 또는 I)이고, 화학식 XIII의 화합물이 보론산 또는 보론산 에스터[즉, Z²가 B(OH)₂ 또는 B(OR)₂이고, R 각각이 H 또는 C₁₋₆ 알킬인 경우, 2개의 (OR) 기는 이들이 부착된 B 원자와 함께 4- 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이들은 하나 이상의 C₁₋₆ 알킬로 임의적으로 치환됨]인 경우, 스즈키 반응이 사용될 수 있다.

[0232] [반응식 7]



[0233]

[0234] 하기 반응식 8은 화학식 XIIIa의 화합물(반응식 7에서의 화학식 XIII의 화합물의 예)의 제조 방법을 지칭한다. 반응식 8에 따르면, 강염기, 예컨대 RLi(이때, R은 알킬, 예컨대 n-부틸일 수 있음)의 존재 하에 화학식 XIVa의 피라졸을 트리아일킬 보레이트(예컨대, 트라이이소프로필 보레이트)와 반응시켜 화학식 XIIIa의 피라졸-보론산을 제조할 수 있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 -100 내지 40°C이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다. 적합한 반응 용매는 전형적으로 극성 비양성자성 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란으로부터 선택될 수 있다.

[0235] [반응식 8]



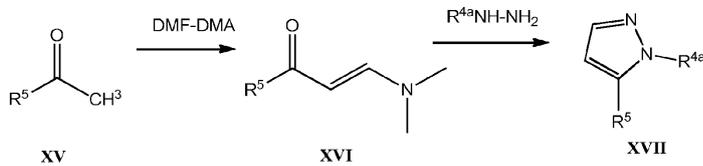
[0236]

[0237]

하기 반응식 9는 화학식 XVII의 피라졸(반응식 5에서 화학식 IXa의 화합물의 예)의 제조 방법을 지칭한다. 반응식 9에 따르면, 화학식 XVI의 화합물을 화학식 R^{4a}NH-NH₂의 하이드라진(예컨대, 메틸하이드라진)과 반응시켜 화학식 XVII의 피라졸을 제조할 수 있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 0 내지 160℃이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다. 적합한 반응 용매는 전형적으로 극성 비양성자성 용매, 예컨대 N,N-다이메틸포름아마이드 또는 1,4-다이옥산으로부터 선택될 수 있다. 화학식 XV의 아릴-메틸 케톤 또는 헤테로아릴-메틸 케톤(예컨대, R⁵는 4-메틸페닐 또는 4-에틸페닐임)을 N,N-다이메틸포름아마이드 다이메틸아세탈(DMF-DMA)과 반응시켜 화학식 XVI의 화합물을 제조할 수 있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 0 내지 160℃이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다. 적합한 반응 용매는 N,N-다이메틸포름아마이드(또한, 이는 시약임)로부터 선택될 수 있다.

[0238]

[반응식 9]



[0239]

[0240]

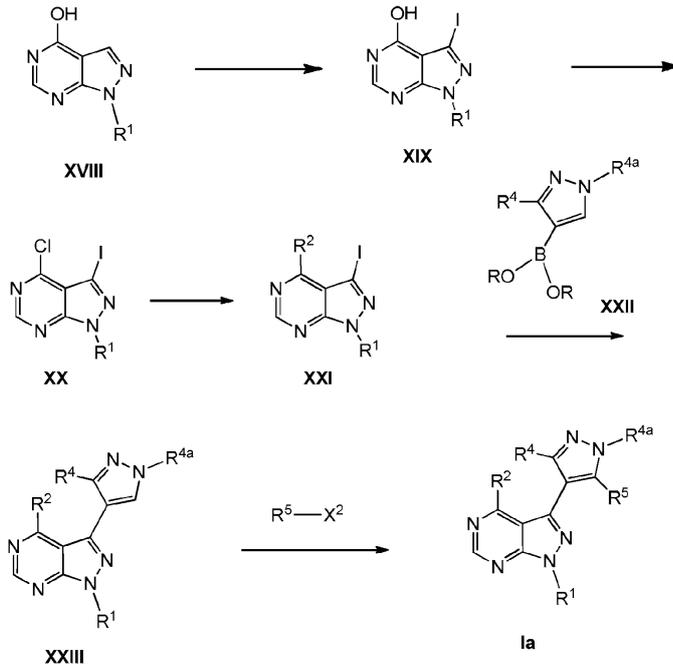
하기 반응식 10은 화학식 Ia의 화합물의 대안적 제조 방법을 지칭한다. 반응식 10에 따르면, 팔라듐 촉매[예컨대, 팔라듐(II) 아세테이트] 및 적합한 염기(예컨대, 탄산 알칼리, 예컨대 탄산 칼륨 또는 테트라-n-부틸암모늄 아세테이트)의 존재 하에 화학식 XXIII의 화합물을 화학식 R⁵-X²의 아릴 또는 헤테로아릴 화합물[이때, X²는 이탈기, 예컨대 할로(예컨대, Br 또는 I) 또는 트라이플레이트일 수 있음]과 반응시켜 화학식 Ia의 화합물을 제조할 수 있다. 사용될 수 있는 팔라듐-촉매화된 반응은 X²의 선택에 따라 다르고, 사용될 수 있는 커플링 반응의 메커니즘과 유형은 반응식 3에 기재된 바와 유사하다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 0 내지 180℃이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 120시간이다. 적합한 반응 용매는 전형적으로 유기 용매, 예컨대 1,4-다이옥산 또는 톨루엔으로부터 선택될 수 있다. 팔라듐 촉매[예컨대, 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)]와 적합한 염기(예컨대, 칼륨 포스페이트)의 존재 하에 화학식 XXI의 요오다이드 화합물을 보론산 또는 화학식 XXII의 보론산 에스터 화합물[이때, R 각각은 H 또는 C₁₋₆ 알킬이거나, 2개의 (OR) 기는 이들이 부착된 B 원자와 함께 4- 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이들은 하나 이상의 C₁₋₆ 알킬로 임의적으로 치환됨]과 반응시켜 화학식 XXIII의 화합물을 제조할 수 있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 0 내지 200℃이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다. 적합한 반응 용매는 전형적으로 1,4-다이옥산/수성 칼륨 포스페이트 혼합물로부터 선택될 수 있다.

[0241]

반응식 10에 따르면, 임의적으로 염기, 예컨대 수성 중탄산 나트륨 또는 트라이에틸아민의 존재 하에 적합한 유기 용매, 예컨대 극성 유기 용매[예컨대, 테트라하이드로푸란(THF)] 중에 화학식 XX의 염화 화합물을 화학식 HR²의 1차 또는 2차 아민 화합물[이때, R²는 -N(R³)₂ 또는 -HNR³임]과 반응시켜 화학식 XXI의 화합물을 수득할 수 있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 0 내지 100℃이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다. 적합한 유기 용매, 예컨대 극성 비양성자성 유기 용매(예컨대, 아세트니트릴 또는 1,2-다이클로로에탄) 중에 화학식 XIX의 하이드록시 화합물을 염소화 시약(예컨대, 인 옥시클로라이드)과 반응시켜 화학식 XX의 화합물을 제조할 수 있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 0 내지 150℃이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다. 적합한 유기 용매, 예컨대 극성 비양성자성 유기 용매(예컨대, 아세트니트릴 또는 1,2-다이클로로에탄) 중에 산, 예컨대 테트라플루오로보산을 임의적으로 사용하여 화학식 XVIII의 피라졸로피리미딘을 요오드화 시약(예컨대, N-요오도숙신이미드)과 반응시켜 화학식 XIX의 화합물을 제조할 수

있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 0 내지 130℃이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다.

[0242] [반응식 10]

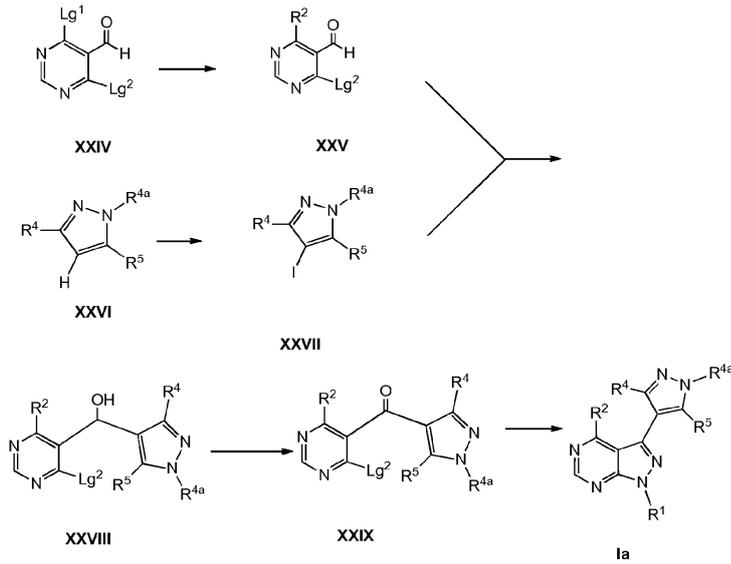


[0243]

[0244] 하기 반응식 11은 화학식 Ia의 화합물의 대안적 제조 방법을 지칭한다. 반응식 11에 따르면, 초과량의 NH_2NHR^1 또는 염기(예컨대, 피리딘)의 존재 하에 화학식 XXIX의 케톤[이때, Lg^2 는 적합한 이탈기, 예컨대 트리아졸일, 할로(예컨대, Cl 또는 Br) 또는 트라이플레이트임]을 약 1 당량의 화학식 NH_2NHR^1 의 하이드라진과 반응시켜 화학식 Ia의 화합물을 제조할 수 있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 0 내지 100℃이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다. 적합한 반응 용매는 전형적으로 극성 비양성자성 용매, 예컨대 1,4-다이옥산으로부터 선택될 수 있다. 적합한 산화제(예컨대, 테스-마르틴 시약)를 사용하여 화학식 XXVIII의 알콜을 산화시켜 화학식 XXIX의 케톤을 제조할 수 있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 -20 내지 100℃이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다. 적합한 반응 용매는 전형적으로 극성 용매, 예컨대 다이클로로메탄으로부터 선택될 수 있다. 금속-할로겐 교환 반응에 적합한 시약(예컨대, 유기리튬 화합물, 예컨대 *n*-부틸리튬; 또는 유기마그네슘 화합물, 예컨대 이소-프로필 마그네슘 브로마이드 또는 이소-프로필 마그네슘 클로라이드)의 존재 하에 화학식 XXV의 알데히드와 할로겐화된 화합물, 예컨대 화학식 XXVII의 요오드화된 화합물을 반응시켜 화학식 XXVIII의 알콜을 제조할 수 있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 -100 내지 50℃이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다. 적합한 반응 용매는 전형적으로 극성 비양성자성 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란으로부터 선택될 수 있다.

[0245] 반응식 11에 따르면, 임의적으로 염기, 예컨대 탄산 세슘, 다이이소프로필에틸아민 또는 트리아에틸아민의 존재 하에 적합한 유기 용매, 예컨대 다이클로로메탄, 클로로포름 또는 *N,N*-다이메틸포름아마이드 중에 화학식 XXIV의 화합물[이때, Lg^1 은 적합한 이탈기, 예컨대 트리아졸일 또는 할로(예컨대, Cl 또는 Br)]을 화학식 HR^2 의 1차 또는 2차 아민 화합물[이때, R^2 는 $\text{N}(\text{R}^3)_2$ 또는 HNR^3]과 반응시켜 화학식 XXV의 화합물을 제조할 수 있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 0 내지 100℃이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다. 적합한 유기 용매, 예컨대 극성 유기 용매(예컨대, 아세트산) 중에 화학식 XXVI의 피라졸을 요오드화 시약(예컨대, *N*-요오도숙신이미드)과 반응시켜 할로겐화된 피라졸, 예컨대 화학식 XXVII의 요오드화된 피라졸을 제조할 수 있다. 상기 반응에 적합한 온도는 전형적으로 0 내지 120℃이다. 적합한 반응 시간은 전형적으로 20분 내지 48시간이다.

[0246] [반응식 11]



[0247]

[0248]

본 발명의 화합물을 제조하는 데 유용한 추가 출발 물질과 중간체는 화학 약품 회사, 예컨대 시그마-알드리치 (Sigma-Aldrich)로부터 취득될 수 있거나, 화학 분야에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0249]

본원에 기재된 모든 반응식에서, 치환기, 예컨대 R³, R⁵ 등으로 표시된 작용성(반응성) 기가 존재하는 경우, 적합하고/하거나 목적하는 경우, 당업자에게 널리 공지된 방법을 사용하여 추가 개질물을 제조할 수 있는 것을 당업자는 인식할 수 있다. 예컨대, CN 기를 가수분해시켜 아마이드 기를 취득하고; 카복실산을 아마이드로 전환시킬 수 있고; 카복실산을 에스터로 전환시킨 후, 알콜로 환원시킬 수 있고, 이를 추가로 개질시킬 수 있다. 또 다른 예에서, OH 기를 보다 나은 이탈기, 예컨대 메실레이트로 전환시킬 수 있고, 이는 시아나이드 이온(CN⁻)에 의한 친핵성 치환과 적합하다. 또 다른 예에서, -S-를 -S(=O)- 및/또는 -S(=O)₂-로 산화시킬 수 있다. 또 다른 예에서, 불포화 결합, 예컨대 C=C 또는 C≡C를 수소화에 의해 포화 결합으로 환원시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 1차 아민 또는 2차 아민 잔기(치환기, 예컨대 R³ 및 R⁵ 등으로 표현됨)를 적합한 시약, 예컨대 염화산, 염화 설펜일, 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트 화합물과 반응시켜 아마이드, 설펜아마이드, 우레아 또는 티오우레아 잔기로 전환시킬 수 있다. 당업자는 이러한 개질을 추가로 인식할 것이다. 따라서, 작용기를 함유한 치환체를 갖는 화학식 I의 화합물을 상이한 치환기를 갖는 화학식 I의 또 다른 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0250]

유사하게, 또한 본원에 기재된 모든 반응식에서 치환기, 예컨대 R³, R⁵ 등으로 표시된 작용성(반응성) 기가 존재하는 경우, 적합하고/하거나 목적하는 경우, 상기 기재된 합성 반응 과정에서 작용기를 보호/탈보호시킬 수 있음을 당업자는 인식할 수 있다. 예컨대, OH 기를 벤질옥시카본일기에 의해 보호할 수 있고, 이는 합성 과정의 마지막 단계에서 탈보호시키거나 OH 기로 다시 전환시킬 수 있다. 예컨대, NH₂ 기를 Boc 기에 의해 보호할 수 있고, 이는 합성 과정의 마지막 단계에서 탈보호시키거나 NH₂ 기로 다시 전환시킬 수 있다.

[0251]

본원에 사용된 용어 "반응함"(또는 "반응" 또는 "반응됨")은 지정된 화학 반응물과 접촉하여 화학적 변형이 일어나 시스템의 초기에 도입된 임의의 것과 상이한 화합물을 취득하는 것을 지칭한다. 반응은 용매의 존재 또는 부재 하에 일어날 수 있다.

[0252]

키랄 중심을 갖는 화학식 I의 화합물은 입체 이성질체, 예컨대 라세미체, 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체로 존재할 수 있다. 개별 거울상 이성질체의 제조/단리에 대한 통상의 기술은 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 이용한 적합한 광학적 순수 전구체의 키랄 합성 또는 라세미체의 용출을 포함한다. 다르게는, 라세미체(또는 라세미 전구체)는 적합한 광학적으로 활성인 화합물, 예를 들어 알콜 또는 화학식 I의 화합물이 산성 또는 염기성 잔기를 포함하는 경우에 타르타르산 또는 1-페닐에틸아민과 같은 염기 또는 산과 반응할 수 있다. 생성된 부분 입체 이성질체 혼합물은 크로마토그래피 또는 분별 결정에 의해 분리될 수 있고 하나 또는 둘 다의 부분 입체 이성질체가 당업자에게 잘 알려진 수단에 의해, 해당하는 순수한 거울상 이성질체로

전환된다. 화학식 I의 키랄 화합물(및 그의 키랄 전구체)은 0 내지 50%의 이소프로판올을 포함하고, 전형적으로 2 내지 20% 및 0 내지 5%의 알킬아민, 전형적으로 0.1%의 다이에틸아민을 포함하는 탄화수소, 전형적으로 헵타나나 헥산으로 이루어진 이동상을 갖는 비대칭 수지 상의 크로마토그래피, 일반적으로 HPLC를 사용하여 거울상 이성질체가 풍부한 형태로 얻을 수 있다. 용리액(eluate)의 농축은 상기 풍부 혼합물을 제공한다. 입체 이성질체 집합체는 당업자에게 알려진 종래 기술에 의해 분리될 수 있다(예를 들어 본원에 전체로 참고로 인용된 문헌["Stereochemistry of Organic Compounds", E. L. Eliel(Wiley, New York, 1994)] 참조). 적합한 입체선택 기법은 당업자에게 공지되어 있다.

[0253] 화학식 I의 화합물이 알켄일 또는 알켄일렌(알킬리덴)기를 함유하는 경우, 기하 시스/트랜스(또는 Z/E) 이성질체가 가능하다. 시스/트랜스 이성질체는 당업자에게 공지된 통상의 기법에 의해 분리될 수 있다. 본 발명의 범용은 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0254] 자연 상태에서 염기성인 화학식 I의 화합물은 다양한 무기 및 유기 산과 매우 다양한 염을 형성할 수 있다. 이런 염은 동물 투여에 약학적으로 허용가능해야 하지만, 이는 종종 실시에 있어서, 초기에 약학적으로 허용가능하지 않은 염으로서 반응 혼합물로부터 본 발명의 화합물을 단리하고, 그 후 이를 알칼리성 시약으로 처리하여 다시 유리 염기 화합물로서 간단하게 전환시키고, 이어서 상기 유리 염기를 약학적으로 허용가능한 산 부가 염으로 전환시키는 것이 바람직할 수 있다. 본 발명의 염기 화합물의 산 부가 염은, 수성 용매 매질 또는 적합한 유기 용매, 예컨대 메탄올 또는 에탄올 중에서 실질적으로 동량의 선택된 무기 산 또는 유기 산으로 염기 화합물을 처리함에 의해 제조될 수 있다. 용매 증발 시에, 목적하는 고체 염이 수득된다. 목적하는 산 염은, 적합한 무기 산 또는 유기 산을 용액에 첨가함에 의해 유기 용매 중 유리 염기의 용액으로부터 침전될 수도 있다.

[0255] 본 발명의 화합물이 염기인 경우, 목적하는 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에서 이용가능한 임의의 적합한 방법, 예컨대, 무기 산, 예를 들면 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 말레산, 석신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 이소니코틴산, 아세트산, 락트산, 판토텐산, 바이타르트르산, 아스코르브산, 2,5-다이하이드록시벤조산, 푸마르산, 글루콘산, 당산, 포름산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, *p*-톨루엔설폰산 및 과모산[즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)], 피라노시달산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파-하이드록시 산, 예컨대 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족 산, 예컨대 벤조산 또는 신남산, 설폰산, 예컨대 *p*-톨루엔설폰산 또는 에탄설폰산, 등으로 유리 염기를 처리함에 의해 제조될 수 있다.

[0256] 자연 상태에서 산성인 화학식 I의 화합물은 다양한 약리학적으로 허용가능한 양이온과 염기 염을 형성할 수 있다. 이런 염의 예는 알칼리 금속 또는 알칼리-토금속 염 및 특히, 나트륨 및 칼륨 염을 포함한다. 이들 염은 모두 통상의 기법에 의해 제조된다. 본 발명의 약학적으로 허용가능한 염기 염의 제조에 시약으로서 사용되는 화학 염기는 산성 화학식 I의 화합물과 비-독성 염기 염을 형성하는 것들이다. 이들 염은 임의의 적합한 방법, 예컨대 유리 산을 무기 또는 유기 염기, 예컨대 아민(1급, 2급 또는 3급), 알칼리 금속 하이드록사이드 또는 알칼리 토금속 하이드록사이드 등으로 처리함에 의해 제조될 수 있다. 이들 염은 또한 상응하는 산성 화합물을 목적하는 약리학적으로 허용가능한 양이온을 함유하는 수성 용액으로 처리하고, 그 후 생성된 용액을 바람직하게는 감압 하에 증발 건조시켜 제조할 수 있다. 다르게는, 이들은 또한 산성 화합물의 저급 알칸올성 용액과 함께 목적하는 알칼리 금속 알콕사이드를 혼합하고, 그 후 전술된 바와 동일한 방식으로 생성된 용액을 증발 건조시키는 것에 의해 제조될 수도 있다. 이들 경우에서, 반응의 완료 및 목적하는 최종 생성물의 최대 수율을 보장하기 위해 화학양론적 양의 시약이 바람직하게 사용된다.

[0257] 본 발명은 또한 동위 원소로 표지된 화학식 I의 화합물을 포함하며, 이때 하나 이상의 원자는 동일한 원자 번호를 갖지만 원자 질량 또는 질량 수가 자연 상태에서 보통 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자에 의해 대체된다. 동위 원소로 표지된 화학식 I의 화합물은 일반적으로, 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적합한 동위 원소로 표지된 시약을 사용하여, 당업자에게 공지된 통상의 기법 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 공정 에 의해 제조될 수 있다.

[0258] 본 발명은 특정 실시예에 의해 보다 자세하게 기재될 것이다. 하기 실시예는 예시적인 목적을 위하여 제공되며, 이는 임의의 방법으로 본 발명을 제한하도록 의도되지 않는다. 당업자는 실질적으로 동일한 결과를 수득하기 위해 변형 또는 개질될 수 있는 다양한 비-중요한 파라미터를 용이하게 인식할 것이다. 하기 실시예 및 제조예에서, "DMSO"는 다이메틸 설폭사이드를 의미하고, "N"은 노르말(Normal)을 의미하고, "M"은 몰(molar)을 의미하고, "mL"은 밀리리터를 의미하고, "mmol"은 밀리몰을 의미하고, " μ mol"은 마이크로몰을 의미하고, "eq."은 당량을 의미하고, "°C"는 섭씨를 의미하고, "MHz"는 메가헤르츠를 의미하고, "HPLC"는 고성능 액체 크

로마토그래피를 의미한다.

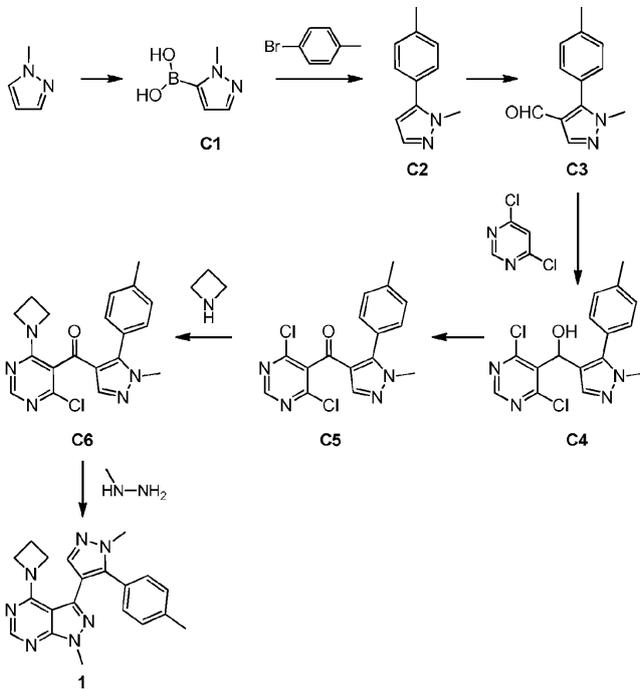
[0259] 실시예

[0260] 실험은 일반적으로 불활성 분위기(질소 또는 아르곤)(특히 산소-민감성 또는 수분-민감성 시약 또는 중간체가 사용되는 경우) 하에서 수행하였다. 적절한 경우 무수 용매(일반적으로 알드리치 케미칼 캠퍼니(미국 위스콘신 주 밀워키 소재)로부터 시판되는 슈어-실(Sure-Seal)TM 제품을 비롯한 시판되는 용매 및 시약은 일반적으로 추가 정제 없이 사용되었다(또 다른 예의 경우 시판되는 용매 및 시약은 시그마 알드리치(Sigma Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재) 또는 피셔 사이언티픽(Fisher Scientific, 미국 펜실베이니아주 피츠버그 소재)으로부터 수득될 수 있음). 일반적으로 생성물은 추가 반응을 진행시키기 전 또는 생물학적 시험을 하기 전에 진공 하에 건조시켰다. 질량 분광 데이터는 액체 크로마토그래피-질량 분광계(LCMS), 대기압 화학 이온화(APCI) 또는 기체 크로마토그래피-질량 분광계(GCMS) 장치로부터 기록된다. 핵 자기 공명(NMR) 데이터에 대한 화학적 이동은 사용된 중수소화된 용매로부터의 잔류 피크를 기준으로 ppm(parts per million: δ)으로 표시된다.

[0261] 다른 실시예 또는 방법에서 합성 기준 절차의 경우, 반응 조건(반응 시간 및 반응 온도)은 달라질 수 있다. 일반적으로, 반응 후 박층 크로마토그래피 또는 질량 분광측정을 수행한 후 적절한 경우 마무리-처리한다. 정제는 실험 사이에 달라질 수 있다: 일반적으로, 용리제/구배에 대해 사용되는 용매 및 용매 비는 적절한 R_f 또는 체류 시간을 제공하도록 선택된다.

[0262] 실시예 1

[0263] 4-(아제티딘-1-일)-1-메틸-3-[1-메틸-5-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘



[0264] 단계 1: (1-메틸-1H-피라졸-5-일)보론산(C1)의 합성

[0266] 무수 테트라하이드로푸란(2 L) 중의 1-메틸-1H-피라졸(110 g, 1.34 mol)의 용액에 교반하면서, -78°C 에서 *n*-부틸리튬(2.5 M, 590 mL, 1.47 mol)을 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 -78°C 에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 트라이이소프로필 보레이트(277 g, 1.47 mol)를 첨가하고, 혼합물을 점진적으로 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 포화 수성 염화 암모늄 용액(1 L)을 적가하면서, 반응 혼합물의 온도를 10°C 미만으로 유지시켰다. 1 N 수성 염산을 사용하여 생성된 혼합물의 pH를 약 6으로 산성화시켰다. 유기상을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트(3 x 1 L)로 추출하였다. 합친 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고 여과하고; 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 석유 에터(3 x 300 mL)로 세척하고 생성된 고체를 감압 하에 건조시켜 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 157 g, 1.25 mol, 93%. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.97(s, 3H), 6.72-6.74(m, 1H), 7.34-7.36(m, 1H), 8.35(br s, 2H).

- [0267] 단계 2: 5-(4-메틸페닐)-1-메틸-*III*-피라졸(C2)의 합성
- [0268] 1,2-다이메톡시에탄(1.2 L) 및 2 M 수성 탄산 나트륨 용액(550 mL)의 혼합물 중의 (1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)보론산(C1)(60.0 g, 0.476 mol) 및 1-브로모-4-메틸벤젠(75.0 g, 0.438 mol)의 혼합물을 탈기시키고, 질소로 퍼지고; 이 과정을 2회 반복하였다. 다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II)(3.1 g, 4.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소로 2회 퍼지하였다. 반응 혼합물을 가열 환류시키고, 질소 하에 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 1,2-다이메톡시에탄을 감압 하에 제거하고; 물(500 mL)을 잔류물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 500 mL)으로 추출하였다. 합친 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용리제: 100:1의 석유 에터/에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 황색 액체로서 수득하였다. 수율: 55.0 g, 319 mmol, 73%. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.42(s, 3H), 3.89(s, 3H), 6.29(d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.29(br AB 4중선, *J*_{AB}=8 Hz, Δ*v*_{AB}=18 Hz, 4H), 7.52(d, *J*=2.0 Hz, 1H).
- [0269] 단계 3: 5-(4-메틸페닐)-1-메틸-*III*-피라졸-4-카브알데히드(C3)의 합성
- [0270] *N,N*-다이메틸포름아마이드(300 mL)를 0°C로 냉각하고, 인 옥시클로라이드(80 g, 0.52 mol)로 처리하였다. 첨가를 완료한 후, 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 5-(4-메틸페닐)-1-메틸-1*H*-피라졸(C2)(30.0 g, 174 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 120°C로 가열하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 얼음물(700 mL)에 부은 후, 포화 수성 탄산 나트륨 용액을 사용하여 pH를 약 8로 조절하였다. 생성된 혼합물을 다이클로로메탄(4 x 300 mL)으로 추출하고; 합친 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 석유 에터 중의 1:100 내지 1:30의 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 28.2 g, 141 mmol, 81%. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.46(s, 3H), 3.81(s, 3H), 7.33(br AB 4중선, *J*_{AB}=8 Hz, Δ*v*_{AB}=17 Hz, 4H), 8.04(s, 1H), 9.60(s, 1H).
- [0271] 단계 4: (4,6-다이클로로피리미딘-5-일)[1-메틸-5-(4-메틸페닐)-*III*-피라졸-4-일]메탄올(C4)의 합성
- [0272] -78°C에서 *n*-부틸리튬(헥산 중의 2.5 M, 240 mL, 0.60 mol)을 테트라하이드로푸란(600 mL) 중의 다이이소프로필아민(85.2 mL, 0.60 mol)의 용액에 적가하였다. 반응물을 -78°C에서 30분 동안 교반한 후, 테트라하이드로푸란(600 mL) 중의 4,6-다이클로로피리미딘(89.4 g, 0.600 mol)의 용액을 약 -90°C에서 적가하고, 1시간 동안 계속 교반하였다. 약 -90°C에서 이 혼합물에 테트라하이드로푸란(600 mL) 중의 5-(4-메틸페닐)-1-메틸-1*H*-피라졸-4-카브알데히드(C3)(60.0 g, 300 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산(60 g)으로 킨칭하고; 혼합물을 실온으로 가온한 후, 감압 하에 농축시켜 테트라하이드로푸란을 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(2 L)에 용해시키고, 포화 수성 중탄산 나트륨 용액(1 L)으로 세척하였다. 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 에틸 아세테이트로 재결정화시켜 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 82.0 g, 235 mmol, 78%. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.39(s, 3H), 3.72(s, 3H), 6.26(s, 1H), 7.17(br AB 4중선, *J*_{AB}=8 Hz, Δ*v*_{AB}=32 Hz, 4H), 7.66(s, 1H), 8.55(s, 1H).
- [0273] 단계 5: (4,6-다이클로로피리미딘-5-일)[1-메틸-5-(4-메틸페닐)-*III*-피라졸-4-일]메탄올(C5)의 합성
- [0274] (4,6-다이클로로피리미딘-5-일)[1-메틸-5-(4-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일]메탄올(C4)(60 g, 170 mmol) 및 클로로포름(1.8 L)의 혼합물에 테스-마르틴 퍼요오다이난(110 g, 258 mmol)을 실온에서 나누어 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 흡수시키고, 수성 수산화 나트륨 용액(0.5 N, 2 x 800 mL), 이어서 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 메탄올로부터 재결정화시켜 생성물을 연황색 고체로서 수득하였다. 수율: 31.3 g, 90.1 mmol, 53%. LCMS *m/z* 346.9(M+1). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.33(s, 3H), 3.69(s, 3H), 7.07-7.15(br AB 4중선, *J*_{AB}=8 Hz, Δ*v*_{AB}=8 Hz, 4H), 8.15(s, 1H), 8.49(s, 1H).
- [0275] 단계 6: [4-(아세티딘-1-일)-6-클로로피리미딘-5-일][1-메틸-5-(4-메틸페닐)-*III*-피라졸-4-일]메탄올(C6)의 합성
- [0276] 아세토니트릴(6.0 mL) 중의 (4,6-다이클로로피리미딘-5-일)[1-메틸-5-(4-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일]메탄올

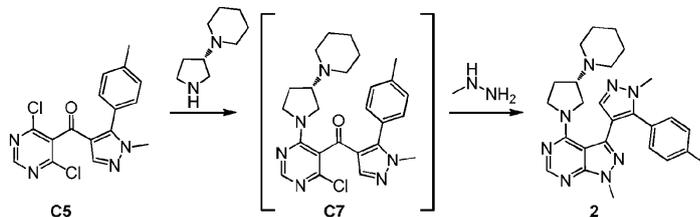
(C5)(200 mg, 0.576 mmol)의 용액에 아세트티딘(39.0 μ L, 0.576 mmol) 및 *N,N*-다이이소프로필에틸아민(151 μ L, 0.867 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 단계 7에서 사용하였다. LCMS m/z 368.4(M+1).

[0277] 단계 7: 4-(아세트티딘-1-일)-1-메틸-3-[1-메틸-5-(4-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일]-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘 (1)의 합성

[0278] 피리딘(5.0 mL) 중의 [4-(아세트티딘-1-일)-6-클로로피리미딘-5-일][1-메틸-5-(4-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일]메탄온(C6)(단계 6으로부터, \leq 0.576 mmol)의 용액에 메틸하이드라진(0.302 mL, 5.74 mmol)을 첨가하고, 반응물을 85°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중의 0 내지 30%의 메탄올)로 정제하여 표제 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. 수율: 200 mg, 0.556 mmol, 2단계에 걸쳐 97%. LCMS m/z 360.5(M+1). 1 H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.21-2.30(m, 2H), 2.34(br s, 3H), 3.75-4.04(br m, 4H), 3.91(s, 3H), 3.99(s, 3H), 7.20(br AB 4중선, J_{AB} =8.1 Hz, Δv_{AB} =33 Hz, 4H), 7.67(s, 1H), 8.32(s, 1H).

[0279] 실시예 2

[0280] 1-메틸-3-[1-메틸-5-(4-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일]-4-[(3*S*)-3-(피페리딘-1-일)피롤리딘-1-일]-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘

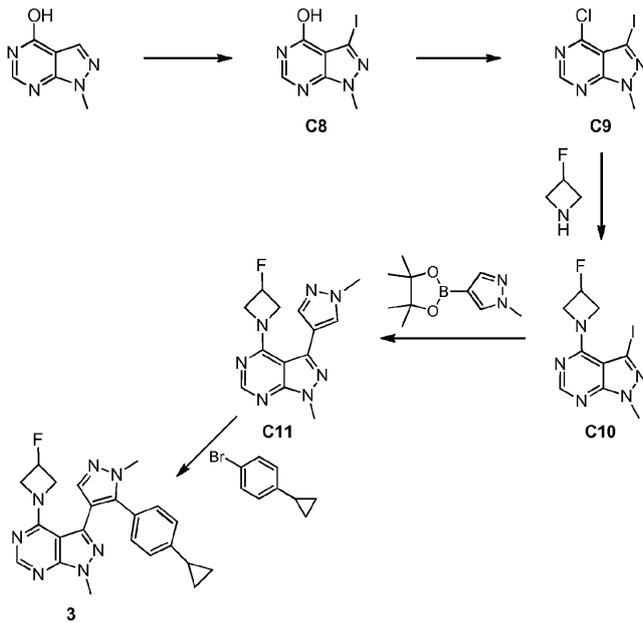


[0281]

[0282] 아세트니트릴(100 mL) 중의 (4,6-다이클로로피리미딘-5-일)[1-메틸-5-(4-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일]메탄온(C5)(7.3 g, 21 mmol) 및 *N,N*-다이이소프로필에틸아민(13.56 g, 104.9 mmol)의 혼합물에 1-[(3*S*)-피롤리딘-3-일]피페리딘(4.8 g, 31 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. {4-클로로-6-[(3*S*)-3-(피페리딘-1-일)피롤리딘-1-일]피리미딘-5-일}[1-메틸-5-(4-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일]메탄온(C7)의 이 용액에 아세트니트릴(20 mL) 중의 메틸하이드라진(12.1 g, 262 mol)의 용액을 적가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 다이클로로메탄(100 mL)과 물(100 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 다이클로로메탄(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합친 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고; 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 석유 에터 중의 10 내지 50%의 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 8.64 g, 18.9 mmol, 90% 수율. LCMS m/z 457.3(M+1). 1 H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39-1.49(br m, 2H), 1.53-1.73 및 2.00-2.25(br 다중선, 추정된 8H), 2.31(s, 3H), 2.32-2.45(br m, 2H), 2.56-2.68(br m, 1H), 2.90-3.16(v br m, 1H), 3.26-3.78(br m, 3H), 3.87(s, 3H), 4.00(s, 3H), 7.16(br AB 4중선, J_{AB} =8 Hz, Δv_{AB} =26 Hz, 4H), 7.66(s, 1H), 8.29(s, 1H).

[0283] 실시예 3

[0284] 3-[5-(4-사이클로프로필페닐)-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일]-4-(3-플루오로아세트티딘-1-일)-1-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘



[0285]

[0286] 단계 1: 3-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-올(C8)의 합성

[0287] 1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-올(5.50 g, 36.6 mmol)을 아세트니트릴(50 mL) 중의 *N*-요오도숙신이미드(97%, 12.7 g, 54.8 mmol) 및 테트라플루오로보산(물 중의 50% 용액, 23.0 mL, 183 mmol)과 합치고, 반응 혼합물을 5시간 동안 가열 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 중탄산 나트륨(18.6 g, 220 mmol)을 함유한 물(50 mL)에 적가하여 부었다. 가스 분출이 멈추자 혼합물을 여과하고, 어두운 고체를 포화 수성 티오황산 나트륨 용액(25 mL) 및 물(2 x 25 mL)로 세척하였다. 생성된 고체를 50°C에서 밤새 감압 하에 건조시켜 생성물을 크림색 고체로서 수득하였다. 수율: 9.35 g, 33.9 mmol, 93%. LCMS m/z 277.0(M+1). ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.87(s, 3H), 8.07(s, 1H), 12.08(v br s, 1H).

[0288] 단계 2: 4-클로로-3-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(C9)의 합성

[0289] 3-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-올(C8)(9.35 g, 33.9 mmol), *N,N*-다이메틸포름아마이드(10.5 mL, 135 mmol) 및 인 옥시클로라이드(9.57 mL, 102 mmol)를 1,2-다이클로로에탄(90 mL)에 합치고, 혼합물을 2시간 동안 80°C로 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 이를 강하게 가열하면서 2-프로판올(90 mL) 및 물(90 mL) 중의 중탄산 나트륨(28.7 g, 339 mmol)의 차가운 혼합물을 함유한 비커(0 내지 5°C)에 적가하였다. 생성된 혼합물을 0 내지 5°C에서 6시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 생성된 고체를 여과하여 수집하고, 물로 세척하여 생성물을 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 8.45 g, 28.7 mmol, 85%. ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 4.04(s, 3H), 8.82(s, 1H).

[0290] 단계 3: 4-(3-플루오로아제티딘-1-일)-3-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(C10)의 합성

[0291] 4-클로로-3-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(C9)(2.00 g, 6.79 mmol), 3-플루오로아제티딘(833 mg, 7.46 mmol), 포화 수성 중탄산 나트륨 용액(30 mL) 및 테트라하이드로푸란(40 mL)을 합치고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 진공에서 휘발물을 제거한 후, 잔류물을 물로 희석하였다. 여과하여 생성물을 황갈색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.91 g, 5.73 mmol, 84%. LCMS m/z 334.0(M+1). ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.91(s, 3H), 4.47-4.63(m, 2H), 4.75-4.90(m, 2H), 5.44-5.64(m, 1H, J_{HF} =58.0 Hz), 8.31(s, 1H).

[0292] 단계 4: 4-(3-플루오로아제티딘-1-일)-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(C11)의 합성

[0293] 4-(3-플루오로아제티딘-1-일)-3-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(C10)(500 mg, 1.50 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(910 mg, 2.63 mmol), 트리스(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐(0)(98%, 56 mg, 0.060 mmol) 및 트라이사이클로헥실포스핀(96%, 35.1 mg, 0.120 mmol)을 1,4-다이옥산(10 mL)에서 합쳤다. 물(5 mL) 중의 칼륨 포스페이트(97%, 657 mg, 3.00 mmol)의 수성 용액을

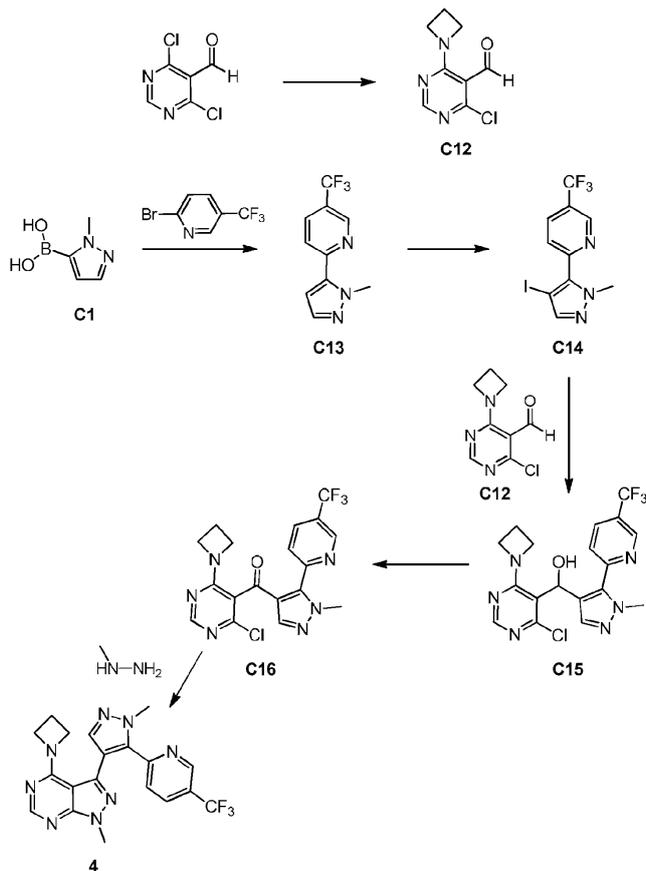
첨가하고, 반응 혼합물을 150°C에서, 90분 동안 200 W에서 마이크로파 조사시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)와 수성 포스페이트 완충 용액(20 mL) 사이에 분배하고, 수성층을 에틸 아세테이트(2 x 20 mL) 및 다이클로로메탄(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피[구배: 헵탄 중의 35 내지 100%(에틸 아세테이트 중의 10% 메탄올)]로 정제하여 생성물을 유리로서 수득하였다. 수율: 302.3 mg, 1.05 mmol, 70%. LCMS m/z 288.1(M+1). ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.83-3.92(m, 2H), 3.93(s, 6H), 4.14-4.26(m, 2H), 5.23-5.43(m, 1H, $J_{\text{HF}}=58.0$ Hz), 7.63(d, $J=0.6$ Hz, 1H), 7.99(br s, 1H), 8.35(s, 1H).

[0294] 단계 5: 3-[5-(4-사이클로프로필페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-4-(3-플루오로아제티딘-1-일)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 합성

[0295] 4-(3-플루오로아제티딘-1-일)-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(C11)(300 mg, 1.04 mmol), 1-브로모-4-사이클로프로필벤젠(617 mg, 3.13 mmol) 및 탄산 칼륨(289 mg, 2.09 mmol)을 1,4-다이옥산(7 mL)에서 합쳤다. 팔라듐(II) 아세테이트(98%, 50.2 mg, 0.219 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 48시간 동안 가열하였다. 고체를 여과하여 제거하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피[구배: 헵탄 중의 25 내지 50%(에틸 아세테이트 중의 10% 메탄올)]를 사용하여 정제하여 생성물을 유리로서 수득하였다. 수율: 205.3 mg, 0.509 mmol, 49%. LCMS m/z 404.2(M+1). ^1H NMR(400 MHz, CD $_3$ OD) δ 0.61-0.66(m, 2H), 0.91-0.97(m, 2H), 1.81-1.89(m, 1H), 3.77-3.95(br m, 2H), 3.91(s, 3H), 3.95(s, 3H), 4.07-4.26(br m, 2H), 5.15-5.36(m, 1H, $J_{\text{HF}}=57.5$ Hz), 7.05(br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.23(br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.71(s, 1H), 8.20(s, 1H).

[0296] 실시예 4

[0297] 4-(아제티딘-1-일)-1-메틸-3-{1-메틸-5-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-1H-피라졸-4-일}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘



[0298] 단계 1: 4-(아제티딘-1-일)-6-클로로피리미딘-5-카르보알데히드(C12)의 합성

[0300] 0°C에서 클로로포름 중의 4,6-다이클로로피리미딘-5-카르보알데히드(1.00 g, 5.65 mmol)의 용액에 아제티딘(99%,

0.392 mL, 5.71 mmol) 및 트라이에틸아민(5방울)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온한 후, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중의 0 내지 100%의 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 수율: 880 mg, 4.45 mmol, 79%. LCMS m/z 198.1, 200.1(M+1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2.34-2.43(m, 2H), 4.12-4.33(br m, 4H), 8.30(s, 1H), 10.28(s, 1H).

[0301] 단계 2: 2-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘(C13)의 합성

[0302] (1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)보론산(C1)(1.00 g, 7.94 mmol), 2-브로모-5-(트라이플루오로메틸)피리딘(1.79 g, 7.92 mmol), 다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II)(279 mg, 0.397 mmol) 및 탄산 나트륨(3.37 g, 31.8 mmol)을 1,2-다이메톡시에탄(30 mL) 및 물(3 mL)에서 합치고, 반응 혼합물을 18시간 동안 환류 하에 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각한 후, 진공에서 농축시키고, 추가의 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 x 300 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중의 0 내지 100%의 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 수율: 630 mg, 2.77 mmol, 35%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.95(s, 3H), 6.60(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.58(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.94(br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.19-8.23(m, 1H), 8.89(br d, $J=2$ Hz, 1H).

[0303] 단계 3: 2-(4-요오도-1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘(C14)의 합성

[0304] *N*-요오도숙신이미드(95%, 427 mg, 1.80 mmol)를 2-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘(C13)(390 mg, 1.72 mmol) 및 아세트산(4 mL)의 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중의 0 내지 100%의 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 524 mg, 1.48 mmol, 86%. APCI m/z 353.8(M+1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.89(s, 3H), 7.66(s, 1H), 8.00(br d, $J=8$ Hz, 1H), 8.17(br dd, $J=8, 2$ Hz, 1H), 8.83(br d, $J=2$ Hz, 1H).

[0305] 단계 4: [4-(아제티딘-1-일)-6-클로로피리미딘-5-일]{1-메틸-5-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-1*H*-피라졸-4-일}메탄올(C15)의 합성

[0306] *n*-부틸리튬(헥산 중의 2.5 M 용액, 74 μL , 0.185 mmol)을 테트라하이드로푸란(2 mL) 중의 2-(4-요오도-1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘(C14)(50 mg, 0.14 mmol)의 -78°C 용액에 천천히 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 후, 테트라하이드로푸란(1 mL) 중의 4-(아제티딘-1-일)-6-클로로피리미딘-5-카브알데히드(C12)(28.1 mg, 0.142 mmol)의 용액을 첨가하였다. 1.5시간 동안 -78°C에서 계속 교반한 후, 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 냉각욕으로부터 제거하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합친 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용리제: 94:5:1의 다이클로로메탄/메탄올/트라이에틸아민)를 사용해 정제하여 생성물을 수득하였다. 수율: 40 mg, 0.094 mmol, 67%. LCMS m/z 425.2, 427.2(M+1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2.17-2.26(m, 2H), 3.72(s, 3H), 3.89-3.97(m, 2H), 4.23-4.31(m, 2H), 6.32(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.79(br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.92(br dd, $J=8, 2$ Hz, 1H), 8.58(br d, $J=2$ Hz, 1H).

[0307] 단계 5: [4-(아제티딘-1-일)-6-클로로피리미딘-5-일]{1-메틸-5-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-1*H*-피라졸-4-일}메탄올(C16)의 합성

[0308] 다이클로로메탄(3 mL) 중의 [4-(아제티딘-1-일)-6-클로로피리미딘-5-일]{1-메틸-5-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-1*H*-피라졸-4-일}메탄올(C15)(30 mg, 0.071 mmol)의 용액을 0°C로 냉각하고, 데스-마르틴 피요오다이난(33.1 mg, 0.078 mmol)을 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 1시간 동안 0°C에서 교반한 후, 실온으로 가온하고, 추가 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄으로 희석한 후, 수성 중탄산 나트륨 용액(1 mL) 및 수성 티오황산 나트륨 용액(1 mL)으로 켄칭하였다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔[구배: 헵탄 중의 0 내지 100%(95:2.5:2.5의 에틸 아세테이트/메탄올/트라이에틸아민)]을 사용하여 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다. 수율: 29 mg, 0.069 mmol, 97%. LCMS m/z 423.1, 425.2(M+1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2.30-2.39(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.99-

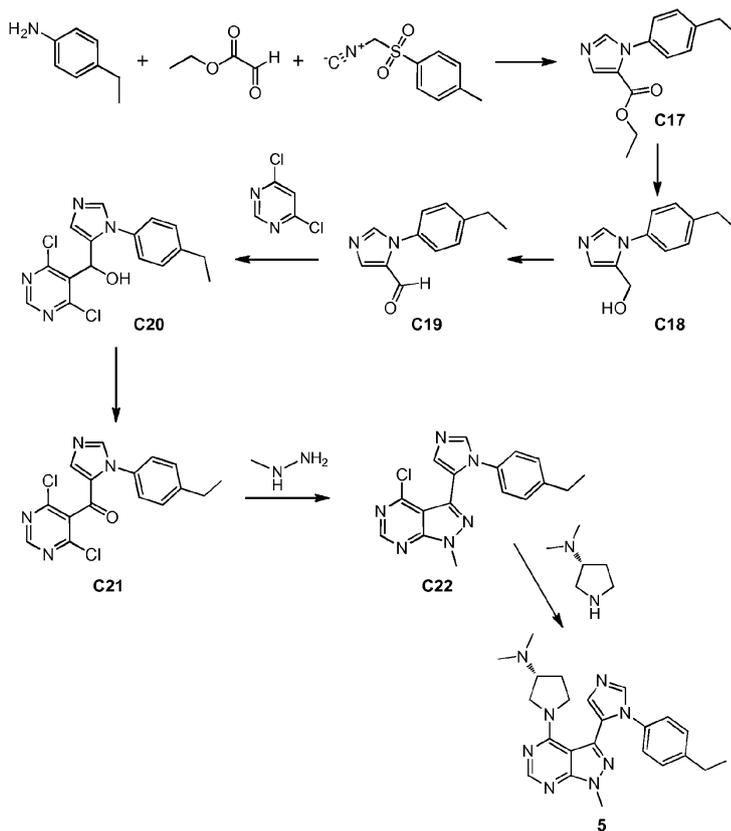
4.07(m, 4H), 7.89(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.00-8.13(m, 3H), 8.72(br s, 1H).

[0309] 단계 6: 4-(아제티딘-1-일)-1-메틸-3-{1-메틸-5-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-1H-피라졸-4-일}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 합성

[0310] 메틸하이드라진(98%, 0.254 mL, 4.73 mmol)을 1,4-다이옥산(4 mL) 중의 [4-(아제티딘-1-일)-6-클로로피리미딘-5-일]{1-메틸-5-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-1H-피라졸-4-일}메탄올(C16)(200 mg, 0.473 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 진공에서 용매를 제거한 후, 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 고체로서 수득하였다. 수율: 120 mg, 0.290 mmol, 61%. LCMS m/z 415.0(M+1). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 2.25-2.34(m, 2H), 3.79-4.04(br m, 4H), 3.94(s, 3H), 3.98(s, 3H), 7.80(s, 1H), 7.85(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.12-8.16(m, 1H), 8.17(s, 1H), 8.77-8.79(m, 1H).

[0311] 실시예 5

[0312] (3R)-1-{3-[1-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-5-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}-N,N-다이메틸피롤리딘-3-아민



[0313] 단계 1: 에틸 1-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-5-카복실레이트(C17)의 합성

[0315] 4-에틸아닐린(2.08 mL, 16.6 mmol) 및 에틸 옥소아세테이트(톨루엔 중의 50% 용액, 3.30 mL, 16.6 mmol)를 에탄올(40 mL)에서 합치고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 탄산 칼륨(5.75 g, 41.6 mmol) 및 이소시아노메틸 4-메틸페닐 설포네이트(98%, 3.98 g, 20.0 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 가열 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중의 0 내지 33%의 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 선명한 갈색 오일로서 수득하고 이를 정제시켜 고체화시켰다. 수율: 3.03 g, 12.4 mmol, 75%. LCMS m/z 245.0(M+1). ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.24(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.29(t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.73(q, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.21(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.27(br AB 4중선, $J_{AB}=8.6$ Hz, $\Delta v_{AB}=24$ Hz, 4H), 7.66(d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.85(d, $J=1.1$ Hz, 1H).

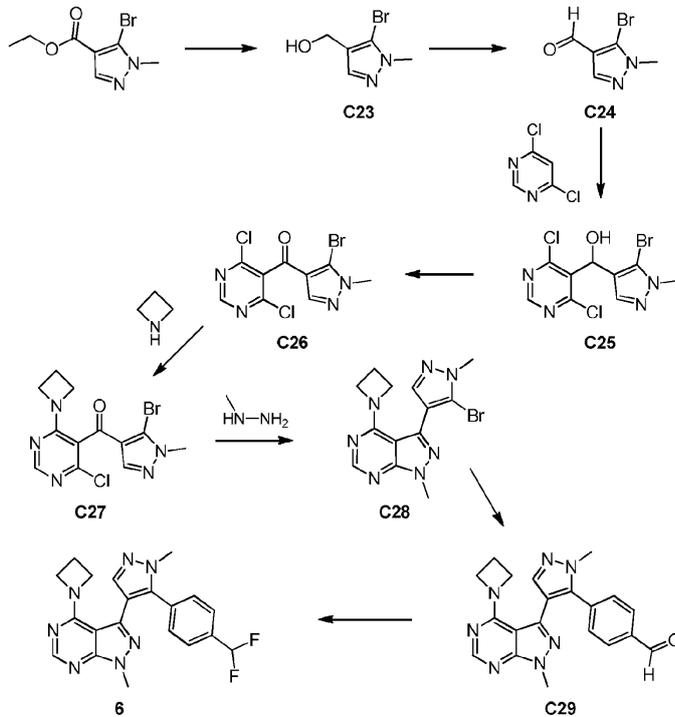
[0316] 단계 2: [1-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-5-일]메탄올(C18)의 합성

- [0317] 테트라하이드로푸란(45 mL) 중의 에틸 1-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-5-카복실레이트(C17)(6.5 g, 27 mmol)의 -78°C 용액에 테트라하이드로푸란(27 mL, 27 mmol) 중의 수소화 알루미늄리튬(1 M) 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하고, 추가 2시간 동안 교반하였다. 포화 수성 칼륨 타르 트레이트 용액을 첨가하여 반응물을 냉각하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하고, 합친 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 에틸 아세테 이트 중의 0 내지 5%의 메탄올)를 사용하여 생성된 담황색 오일을 정제하여 생성물을 수득하였다. 수율: 3.8 g, 18.8 mmol, 70%. LCMS m/z 203.0(M+1). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.29(t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.73(q, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.57(s, 2H), 2.35-2.53(br s, 1H), 7.13-7.14(br s, 1H), 7.35(br AB 4중선, $J_{AB}=8.5$ Hz, $\Delta v_{AB}=27$ Hz, 4H), 7.62(br s, 1H).
- [0318] 단계 3: 1-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-5-카보알데히드(C19)의 합성
- [0319] 다이클로로메탄(15 mL) 중의 [1-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-5-일]메탄올(C18)(2.50 g, 12.4 mmol)의 용액을 환 성화된 산화 망간(IV)(96%, 11.1 g, 123 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이 어서, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 여과 페드를 다이클로로메탄으로 세척하였다. 합친 여액을 황산 마 그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔(구배: 헵탄 중의 30 내지 80%의 에틸 아 세테이트) 상의 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다. 수율: 1.8 g, 9.0 mmol, 73%. LCMS m/z 201.0(M+1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.31(t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.75(q, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.26-7.30(m, 2H, 추정됨; 용매 피크에 부분적으로 가려짐), 7.32-7.36(m, 2H), 7.77(dd, $J=0.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.94(d, $J=0.9$ Hz, 1H), 9.76(d, $J=0.8$ Hz, 1H).
- [0320] 단계 4: (4,6-다이클로로피리미딘-5-일)[1-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-5-일]메탄올(C20)의 합성
- [0321] 실시예 1, 단계 4에서 (4,6-다이클로로피리미딘-5-일)[1-메틸-5-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일]메탄올(C4)을 합 성하기 위해 기재된 유사한 절차를 사용하여 1-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-5-카보알데히드(C19)를 생성물로 전환 시켰다. 조절 생성물인 황색 고체를 헵탄과 에틸 아세테이트의 1:1 혼합물로 세척하여 생성물을 수득하였다. 수율: 473 mg, 1.35 mmol, 74%. LCMS m/z 348.9(M+1). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.29(t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.73(q, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.27(br s, 1H), 7.14-7.15(m, 1H), 7.28-7.33(m, 4H), 7.69(d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.68(s, 1H).
- [0322] 단계 5: (4,6-다이클로로피리미딘-5-일)[1-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-5-일]메탄올(C21)의 합성
- [0323] 실시예 1, 단계 5에서 에틸 아세테이트층을 수성 수산화 나트륨 용액 대신에 수성 중탄산 나트륨 용액으로 세척 하는 것을 제외하고 (4,6-다이클로로피리미딘-5-일)[1-메틸-5-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일]메탄올(C5)의 합성 을 위해 기재된 절차를 사용하여 (4,6-다이클로로피리미딘-5-일)[1-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-5-일]메탄올(C2 0)을 생성물로 전환시켰다. 이 경우 재결정화를 수행하지 않고; 생성물을 고체로서 수득하였다. 수율: 701 mg, 2.02 mmol, 94%. LCMS m/z 346.9(M+1). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.31(t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.75(q, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.30-7.36(m, 4H), 7.61(br s, 1H), 7.85(d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.85(s, 1H).
- [0324] 단계 6: 4-클로로-3-[1-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-5-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(C22)의 합성
- [0325] 아세트니트릴(3 mL) 중의 (4,6-다이클로로피리미딘-5-일)[1-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-5-일]메탄올(C21)(136 mg, 0.392 mmol)의 용액을 아세트니트릴(3 mL) 중의 메틸하이드라진(18.1 mg, 0.393 mmol)의 용액에 첨가하였 다. 피리딘(41 mg, 0.52 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시 켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중의 0 내지 20%의 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물과 회수된 출발 물질(35 mg, 0.10 mmol)을 수득하였다. 수율: 81 mg, 0.24 mmol, 61%(회수된 출발 물질을 기준으로 82%). LCMS m/z 339.0(M+1). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.21(t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.62(q, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.11(s, 3H), 7.11-7.15(m, 4H), 7.52(d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.85(d, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.73(s, 1H).
- [0326] 단계 7: (3R)-1-{3-[1-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-5-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}-N,N-다이메틸피롤리딘-3-아민(5)의 합성
- [0327] (3R)-N,N-다이메틸피롤리딘-3-아민(12.4 mg, 0.109 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(14.5 mg, 0.109

mmol)을 아세트니트릴(1 mL) 중의 4-클로로-3-[1-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-5-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(C22)(37 mg, 0.11 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공에서 제거한 후, 잔류물을 실리카 겔(구배: 메탄올 중의 0 내지 15%의 에틸 아세테이트) 상에서 정제하여 생성물을 유리로써 수득하였다. 수율: 13 mg, 0.031 mmol, 28%. LCMS m/z 417.1(M+1). ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3), 특정 피크: δ 1.17(t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.49-2.65(m, 8H), 3.51-3.61(br m, 1H), 3.72-3.81(br m, 1H), 4.08(s, 3H), 7.10(br d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.22-7.29(m, 2H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 7.40(br s, 1H), 7.90(br s, 1H), 8.29(s, 1H).

[0328] 실시예 6

[0329] 4-(아제티딘-1-일)-3-{5-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-1-메틸-1H-피라졸-4-일}-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘



[0330]

[0331] 단계 1: (5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올(C23)의 합성

[0332] 0°C에서 테트라하이드로푸란(30 mL) 중의 에틸 5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-카복실레이트(2.00 g, 8.58 mmol)의 용액을 수소화 다이이소부틸알루미늄(테트라하이드로푸란 중의 1 M 용액, 18.9 mL, 18.9 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 포화 수성 나트륨 칼륨 타르trate 용액을 첨가하고, 4시간 동안 계속 교반하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합친 유기층을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용리제: 100:1의 에틸 아세테이트/메탄올)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 수율: 1.63 g, 8.53 mmol, 99%. LCMS m/z 192.9(M+1). ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 2.44(s, 1H), 3.84(s, 3H), 4.48(s, 2H), 7.51(s, 1H).

[0333] 단계 2: 5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-카보알데히드(C24)의 합성

[0334] 실시예 5, 단계 3에서 1-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-5-카보알데히드(C19)를 합성하기 위해 기재된 유사한 절차를 사용하여, (5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올(C23)을 생성물로 전환시켰다. 이 경우, 크로마토그래피를 수행하지 않았다. 수율: 1.46 g, 7.72 mmol, 92%. LCMS m/z 191.2(M+1). ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 3.93(s, 3H), 7.96(s, 1H), 9.76(s, 1H).

[0335] 단계 3: (5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(4,6-다이클로로피리미딘-5-일)메탄올(C25)의 합성

[0336] 실시예 1, 단계 4에서 (4,6-다이클로로피리미딘-5-일)[1-메틸-5-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일]메탄올(C4)을 합성하기 위해 기재된 유사한 절차를 사용하여, 5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-카보알데히드(C24)를 생성물로 전환

시켰다. 이 경우, 생성물을 재결정화가 아닌 실리카 겔 크로마토그래피(용리제: 10:1의 헵탄/에틸 아세테이트, 이어서 2:1의 헵탄/에틸 아세테이트)로 정제하였다. 수율: 1.26 g, 3.73 mmol, 70%. LCMS m/z 339.1(M+1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.4-3.0(v br s, 1H), 3.88(s, 3H), 6.36(s, 1H), 7.56(s, 1H), 8.74(s, 1H).

[0337] 단계 4: (5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(4,6-다이클로로피리미딘-5-일)메탄올(C26)의 합성

[0338] 테스-마르틴 퍼요오다이난(2.26 g, 5.33 mmol)을 클로로포름(30 mL) 중의 (5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(4,6-다이클로로피리미딘-5-일)메탄올(C25)(1.20 g, 3.55 mmol)의 용액에 나누어 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 진공에서 농축시키고, 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석하고, 포화 수성 아황산 수소 나트륨 용액(3 x 150 mL)으로 세척하고, 포화 수성 탄산 나트륨 용액으로 세척하였다. 유기층을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용리제: 5:1의 헵탄/에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 생성물을 수득하였다. 수율: 1.16 g, 3.45 mmol, 97%. LCMS m/z 337.1(M+1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.97(s, 3H), 7.92(s, 1H), 8.90(s, 1H).

[0339] 단계 5: [4-(아제티딘-1-일)-6-클로로피리미딘-5-일](5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올(C27)의 합성

[0340] 0°C에서 (5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(4,6-다이클로로피리미딘-5-일)메탄올(C26)(1.14 g, 3.39 mmol)을 아세토니트릴(30 mL) 중의 아제티딘(98%, 0.212 mL, 3.08 mmol) 및 *N,N*-다이소프로필에틸아민(0.645 mL, 3.70 mmol)과 합쳤다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공에서 제거한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(용리제: 100:1의 에틸 아세테이트/메탄올)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 수율: 1.07 g, 3.00 mmol, 97%. LCMS m/z 356.2, 358.2, 360.2(M+1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.25-2.36(m, 2H), 3.94(s, 3H), 3.96-4.09(br m, 4H), 7.85(br s, 1H), 8.37(s, 1H).

[0341] 단계 6: 4-(아제티딘-1-일)-3-(5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(C28)의 합성

[0342] 피리딘(15 mL) 중의 메틸하이드라진(98%, 1.57 mL, 29.2 mmol) 및 [4-(아제티딘-1-일)-6-클로로피리미딘-5-일](5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올(C27)(1.04 g, 2.92 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 85°C로 가열하였다. 휘발물을 진공에서 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 에틸 아세테이트 중의 0.5 내지 5%의 메탄올)를 사용하여 정제하여 생성물을 고체로서 수득하였다. 수율: 960 mg, 2.76 mmol, 94%. LCMS m/z 348.3, 350.2(M+1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.25-2.34(m, 2H), 3.84-4.04(br m, 4H), 3.97(s, 3H), 4.05(s, 3H), 7.67(s, 1H), 8.39(s, 1H).

[0343] 단계 7: 4-{4-[4-(아제티딘-1-일)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-1-메틸-1H-피라졸-5-일}벤즈알데히드(C29)의 합성

[0344] 4-(아제티딘-1-일)-3-(5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(C28)(345 mg, 0.991 mmol), (4-포름일페닐)보론산(163 mg, 1.09 mmol), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(11.6 mg, 0.0100 mmol) 및 탄산 나트륨(210 mg, 1.98 mmol)을 에탄올(10 mL)에서 합쳤다. 물(2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 물로 희석하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하고, 합친 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피[구배: 헵탄 중의 0 내지 100%(90:5:5의 에틸 아세테이트/메탄올/트라이에틸아민)]로 정제하였다. 생성물을 일부 불순물을 포함한 혼합물로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 수율: 270 mg, 0.723 mmol, 73%. APCI m/z 374.0(M+1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), 단지 생성물 피크: δ 2.25-2.34(m, 2H), 3.8-4.0(br m, 4H), 3.95(s, 3H), 3.96(s, 3H), 7.61(br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.76(s, 1H), 7.92(br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.16(s, 1H), 9.97(s, 1H).

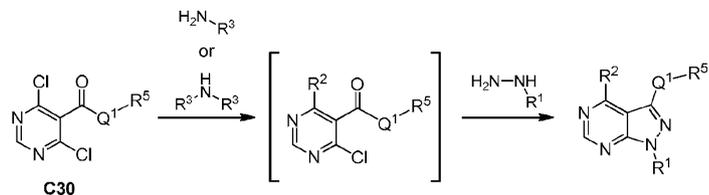
[0345] 단계 8: 4-(아제티딘-1-일)-3-{5-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 합성

[0346] (다이에틸아미노)황 트라이플루오라이드(0.116 mL, 0.885 mmol)를 다이클로로메탄 중의 4-{4-[4-(아제티딘-1-일)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-1-메틸-1H-피라졸-5-일}벤즈알데히드(C29)(220 mg, 0.589 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 추가의 (다이에틸

아미노)황 트라이플루오라이드(0.05 mL, 0.4 mmol)를 반응 생성물에 도입하고, 1시간 동안 계속 교반하였다. 고체 탄산 나트륨을 반응 생성물에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 크로마토그래피 정제를 위하여 실리카 겔 컬럼에 직접 적용하고[구배: 헵탄 중의 0 내지 100%(90:5:5의 에틸 아세테이트/메탄올/트라이에틸아민)], 이 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 130 mg, 0.329 mmol, 56%. LCMS m/z 396.5(M+1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2.24-2.34(m, 2H), 3.80-4.02(m, 4H), 3.93(s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.75(t, $J_{\text{HF}}=56.0$ Hz, 1H), 7.54(br AB 4중선, $J_{\text{AB}}=8.3$ Hz, $\Delta v_{\text{AB}}=15$ Hz, 4H), 7.74(s, 1H), 8.16(s, 1H).

[0347] 방법 A

[0348] 아민 첨가, 이어서 하이드라진 고리화를 통한 (4,6-다이클로로피리미딘-5-일)케톤으로부터 3-치환된 1-R¹-치환된 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 제조

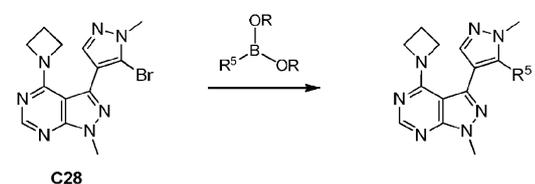


[0349]

[0350] *N,N*-다이소프로필에틸아민(35.2 μL , 200 μmol)을 아세트니트릴(0.333 M, 300 μL , 100 μmol) 중의 4,6-다이클로로피리미딘 C30의 용액을 함유한 바이알에 첨가하였다. 이어서, 필요한 아민[H_2NR^3 또는 $\text{HN}(\text{R}^3)_2$](0.333 M, 300 μL , 100 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 캡핑하고, 30°C에서 1.5시간 동안 흔들었다. LCMS에 의해 측정된 바와 같이 반응을 완료하자 적합한 하이드라진(NH_2NHR^1)(50 μL), 이어서 추가의 *N,N*-다이소프로필에틸아민(50 μL , 290 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 캡핑하고, 70°C에서 16시간 동안 흔들었다. LCMS에 의해 측정된 바와 같이 고리화를 완료하자 반응 혼합물을 여과하고, 하기 시스템들 중 하나의 적합한 구배를 사용하여 분취용 HPLC로 정제하였다: a) 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C18 컬럼; 이동상 A: 0.1% 트라이플루오로아세트산을 함유한 물; 이동상 B: 0.1% 트라이플루오로아세트산을 함유한 아세트니트릴; b) 페노메넥스 루나 C18 AXIA 컬럼; 이동상 A: 수성 중탄산 암모늄(20 mM); 이동상 B: 아세트니트릴 중의 10% 물.

[0351] 방법 B

[0352] 스즈키 반응을 통한 4-(아제티딘-1-일)-1-메틸-3-(1-메틸-5-치환된-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 제조



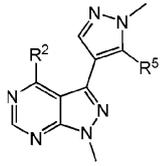
[0353]

[0354] 바이알에 1,4-다이옥산(450 μL) 중의 적합한 보론산 또는 보론에이트 에스터(150 μmol , 이때 R 각각은 H 또는 C₁₋₆ 알킬이거나, 2개의 (OR) 기는 이들이 부착된 B 원자와 함께 5- 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이들은 임의적으로 하나 이상의 C₁₋₆ 알킬로 치환됨)의 용액을 충전시켰다. 탈기된 1,4-다이옥산(0.167 M, 450 μL , 75 μmol) 중의 4-(아제티딘-1-일)-3-(5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(C28), 이어서 탄산 나트륨(15.9 mg, 150 μmol)을 첨가하였다. 이어서, 물(150 μL), 이어서 [1,1'-비스(다이-3급-부틸포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(2.5 mg, 3.8 μmol)을 첨가하고, 용액을 약 1분 동안 질소로 버블링하였다. 바이알을 캡핑하고, 100°C에서 16시간 동안 흔들었다. 용매를 제거한 후, 페노메넥스 제미니 C18 컬럼과 수성 수산화 암모늄(pH 10) 및 아세트니트릴로 이루어진 적합한 구배를 사용하는 분취용 HPLC로 정제하였다.

[0355] 방법 A 또는 B와 실질적으로 유사한 방법 또는 실시예 1 내지 6의 임의의 하나의 합성에 기재된 방법을 사용하여 실시예 7 내지 60을 제조하였다.

[0356] [표 1]

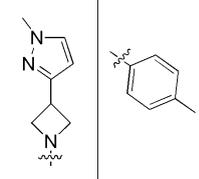
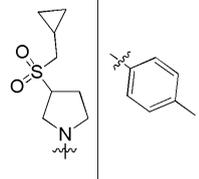
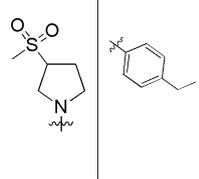
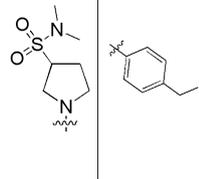
[0357] 실시예 7 내지 60



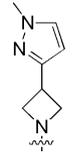
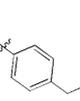
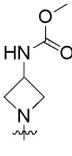
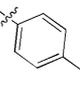
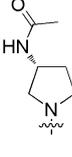
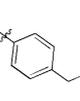
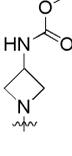
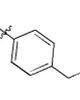
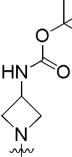
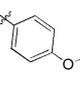
[0358]

실시예 번호	방법	R ²	R ⁵	화합물 명칭	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); 질량 스펙트럼, 관찰된 이온 m/z (M+1) 또는 HPLC 체류 시간(분); 질량 스펙트럼 m/z (M+1) (달리 지시되지 않는 경우)
7	실시예 1 ¹			(3R)-1-(3-[5-(4-에틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-N,N-다이메틸피롤리딘-3-아민	1.22 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.60-1.73 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 1H), 2.17 (br s, 6H), 2.48-2.58 (br m, 1H), 2.63 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.96-3.12 (br m, 1H), 3.28-3.67 (br m, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.18 (br AB 사중선, J _{AB} =8 Hz, Δ _{vAB} =22 Hz, 4H), 7.69 (s, 1H), 8.30 (s, 1H); 431.2
8	방법 A			3-[5-(4-에틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-4-(3-플루오로아제티딘-1-일)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘	1.33 분 ² ; 391.9
9	실시예 1 ¹			4-(아제티딘-1-일)-3-[5-(4-에틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-	1.23 (t, J=7.6 Hz, 3H), 2.21-2.30 (m, 2H), 2.64 (q, J=7.6 Hz, 2H), 3.78-4.01 (br m, 4H), 3.92 (s,

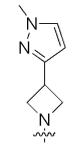
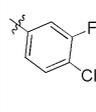
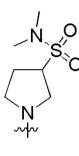
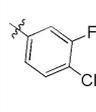
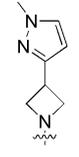
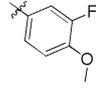
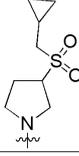
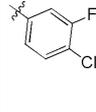
[0359]

				메틸-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘	3H), 4.00 (s, 3H), 7.23 (br AB 사중선, $J_{AB}=8.4$ Hz, $\Delta_{V_{AB}}=36$ Hz, 4H), 7.67 (s, 1H), 8.32 (s, 1H); 374.2
10	방법 A ³			1-메틸-3-[1-메틸-5-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일]-4-[3-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-3-일)아세트아미도-1-일]-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘	1.05 분 ² ; 440.5
11	방법 A			4-{3-[(사이클로프로필메틸)설푼일]피롤리딘-1-일}-1-메틸-3-[1-메틸-5-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일]-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘	1.31 분 ² ; 492.4
12	방법 A			3-[5-(4-에틸페닐)-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일]-1-메틸-4-[3-(메틸설푼일)피롤리딘-1-일]-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘	1.24 분 ² ; 466.4
13	방법 A			1-[3-[5-(4-에틸페닐)-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일]-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-일]- <i>N,N</i> -다이메틸피롤리딘-3-설푼아마이드	1.37 분 ² ; 495.4

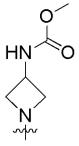
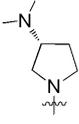
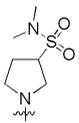
[0360]

14	방법 A ³			3-[5-(4-에틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-4-[3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)아세트아미드-1-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘	1.17 분 ² ; 454.3
15	실시예 1 ⁴			메틸 (1-{1-메틸-3-[1-메틸-5-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}아세트아미드-3-일)카바메이트	2.35 (s, 3H), 3.64-3.75 (br m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.08-4.21 (br m, 2H), 4.43-4.55 (br m, 1H), 4.96-5.06 (br m, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.34 (s, 1H); 433.6
16	방법 A			N-[(3R)-1-{3-[5-(4-에틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}피롤리딘-3-일]아세트아마이드	1.01 분 ² ; 445.3
17	방법 A ⁴			메틸 (1-{3-[5-(4-에틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}아세트아미드-3-일)카바메이트	1.17 분 ² ; 447.2
18	방법 A			3-tert-부틸 (1-{3-[5-(4-메톡시페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}아세트아미드-3-일)카바메이트	1.23 분 ² ; 491.3

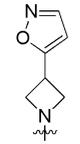
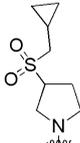
[0361]

				d]피리미딘-4-일]아제티딘-3-일]카바메이트	
19	실시예 1 ³			3-[5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-4-[3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)아제티딘-1-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘	(특정적 피크) 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J=8.2, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 7.31 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.2, 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.36 (s, 1H); 478.6, 480.6
20	방법 A			1-[3-[5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-N,N-다이메틸피롤리딘-3-설포나마이드	2.90 분 ⁵ ; 519
21	방법 A ³			3-[5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-4-[3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)아제티딘-1-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘	2.514 분 ⁵ ; 474
22	방법 A			3-[5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-4-[3-((사이클로프로필)메틸)]	2.966 분 ⁵ ; 530

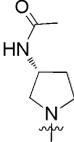
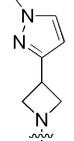
[0362]

				<p>설펜일피롤리딘-1-일]- 1-메틸-1<i>H</i>- 피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘</p>	
23	실시예 1 ⁴			<p>메틸 1-{3-[5-(4- 사이클로프로필페닐)- 1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4- 일]-1-메틸-1<i>H</i>- 피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4- 일]아세트미딘-3- 일}카바메이트</p>	<p>0.67-0.72 (m, 2H), 0.97- 1.02 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 1H), 3.62-3.76 (br m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.07- 4.21 (br m, 2H), 4.43- 4.55 (br m, 1H), 4.97- 5.07 (br m, 1H), 7.04 (br d, <i>J</i>=8.4 Hz, 2H), 7.25 (br d, <i>J</i>=8.2 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.34 (s, 1H); 459.7</p>
24	방법 A			<p>(3<i>R</i>)-1-{3-[5-(4- 사이클로프로필페닐)- 1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4- 일]-1-메틸-1<i>H</i>- 피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-일]-<i>N,N</i>- 다이메틸피롤리딘-3- 아민, 트라이플루오로아세테 이트 염</p>	<p>2.425 분⁵; 443</p>
25	방법 A			<p>1-{3-[5-(4- 사이클로프로필페닐)- 1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4- 일]-1-메틸-1<i>H</i>- 피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-일]-<i>N,N</i>- 다이메틸피롤리딘-3- 설펜아마이드</p>	<p>2.905 분⁵; 507</p>

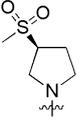
[0363]

26	방법 A			N-(1-(3-(5-(4- 사이클로프로필페닐)- 1-메틸-1H-피라졸-4- 일]-1-메틸-1H- 피라졸로[3,4- d]피리미딘-3-일)-N- 메틸아세트아마이드	2.649 분 ⁵ ; 471
27	실시에 1			3-[5-(4- 사이클로프로필페닐)- 1-메틸-1H-피라졸-4- 일]-1-메틸-4-[3- (메틸설포닐)피롤리딘- 1-일]-1H-피라졸로[3,4- d]피리미딘	0.65-0.70 (m, 2H), 0.95- 1.00 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.45- 3.74 (m, 5H), 3.91 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.01 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 7.25 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.31 (s, 1H); 478.6
28	방법 A ⁶			3-[5-(4- 사이클로프로필페닐)- 1-메틸-1H-피라졸-4- 일]-1-메틸-4-[3-(1,2- 옥사졸-5-일)아제티딘- 1-일]-1H-피라졸로[3,4- d]피리미딘	2.845 분 ⁵ ; 453
29	방법 A			4-[3- [(사이클로프로필메틸) 설포닐]피롤리딘-1-일]- 3-[5-(4- 사이클로프로필페닐)- 1-메틸-1H-피라졸-4- 일]-1-메틸-1H- 피라졸로[3,4- d]피리미딘	2.973 분 ⁵ ; 518

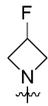
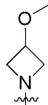
[0364]

30	방법 A			3-[5-(4-사이클로프로필페닐)-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일]-1-메틸-4-(피롤리딘-1-일)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘	2.453 분 ⁷ ; 400
31	방법 A			<i>N</i> -[(3 <i>R</i>)-1-(3-[5-(4-사이클로프로필페닐)-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일]-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]아세트아마이드	2.305 분 ⁷ ; 457
32	실시예 1 ³			3-[5-(4-사이클로프로필페닐)-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일]-1-메틸-4-[3-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-3-일)아제티딘-1-일]-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘	(특정적 피크) 0.67-0.72 (m, 2H), 0.96-1.02 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.10 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 7.02 (br d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 7.23 (br d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.35 (s, 1H); 466.7
33	실시예 1			4-(아제티딘-1-일)-3-[5-(4-사이클로프로필페닐)-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일]-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘	(특정적 피크) 0.66-0.71 (m, 2H), 0.94-1.00 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.03 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 7.23 (br d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.31 (s, 1H); 386.1

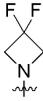
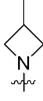
[0365]

34	실시예 1 ¹			4-(아세트티딘-1-일)-3-[5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘	2.23-2.32 (m, 2H), 3.76-4.04 (br m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.93 (dd, $J=8.6, 8.6$ Hz, 1H), 7.08 (ddd, $J=8.4, 2.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=11.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H); 394.1
35	실시예 1			4-(아세트티딘-1-일)-1-메틸-3-[1-메틸-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘	2.22-2.31 (m, 2H), 3.78-4.03 (br m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.57 (br AB 사중선, $J_{AB}=8.1$ Hz, $\Delta_{V_{AB}}=44$ Hz, 4H), 7.70 (s, 1H), 8.33 (s, 1H); 414.4
36	실시예 1 ^B			3-[5-(4-사이클로프로필페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-4-[(3S)-3-(메틸설포닐)피롤리딘-1-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘	0.65-0.70 (m, 2H), 0.95-1.01 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.45-3.74 (m, 5H), 3.91 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.01 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.25 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.31 (s, 1H); 478.6
37	실시예 4			4-(아세트티딘-1-일)-3-[5-(5-사이클로프로필피리딘-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 0.70-0.75 (m, 2H), 1.01-1.07 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 1H), 2.18-2.27 (m, 2H), 3.74-3.96 (br m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.11 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=8.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.70

[0366]

					(s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.52 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 387.2
38	실시예 1			4-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-1-메틸-3-(1-메틸-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1 <i>H</i> -피라졸-4-일]-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.20 (br dd, $J=12.3, 12.1, 4$ H), 7.66 (br AB 사중선, $J_{AB}=8.2$ Hz, $\Delta v_{AB}=35$ Hz, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.32 (s, 1H); 450.5
39	실시예 1			4-(3-플루오로아제티딘-1-일)-1-메틸-3-(1-메틸-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.81-3.96 (br m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.11-4.27 (br m, 2H), 5.17-5.37 (m, 1H), 7.66 (br AB 사중선, $J_{AB}=8.4$ Hz, $\Delta v_{AB}=34$ Hz, 4H), 7.78 (s, 1H), 8.24 (s, 1H); 432.4
40	실시예 1'			3-[5-(4-에틸페닐)-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일]-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘	1.19 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.61 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.64-3.83 (br m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.91-4.08 (br m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.08-4.14 (m, 1H), 7.19 (br AB 사중선, $J_{AB}=8.2$ Hz, $\Delta v_{AB}=34$ Hz, 4H), 7.65 (s, 1H), 8.30 (s, 1H); 404.2

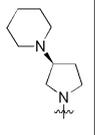
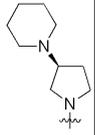
[0367]

41	실시예 1			4-(아세트딘-1-일)-3-[5-(4-브로모페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘	2.21-2.31 (m, 2H), 3.76-4.00 (br m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.24 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.50 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.33 (s, 1H); 424.5
42	실시예 1			4-(3-메톡시아세트딘-1-일)-1-메틸-3-[1-메틸-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.25 (s, 3H), 3.58-3.77 (br m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.97-4.13 (br m, 2H), 4.14-4.20 (m, 1H), 7.64 (br AB 사중선, $J_{AB}=8.2$ Hz, $\Delta_{V_{AB}}=37$ Hz, 4H), 7.77 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H); 444.3
43	실시예 1'			4-(3,3-다이플루오로아세트딘-1-일)-3-[5-(4-에틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘	1.22 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.63 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.13 (br dd, $J=12.1, 12.1$ Hz, 4H), 7.21 (br AB 사중선, $J_{AB}=8.3$ Hz, $\Delta_{V_{AB}}=25$ Hz, 4H), 7.70 (s, 1H), 8.38 (s, 1H); 410.2
44	실시예 2			1-메틸-4-(3-메틸아세트딘-1-일)-3-[1-메틸-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 1.17 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 2.65-2.78 (m, 1H), 3.34-3.54 (br m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.86-4.11 (br m, 2H), 7.65 (br AB 사중선, $J_{AB}=8.2$ Hz, $\Delta_{V_{AB}}=39$ Hz,

[0368]

				d]피리미딘	
50	방법 B			4-(아세트티딘-1-일)-3-[5-(2,4-다이클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘	2.65 분 ⁵ ; 414
51	방법 B			4-(아세트티딘-1-일)-3-[5-(2,4-다이메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘	2.551 분 ⁵ ; 374
52	실시예 1 ¹			3-[5-(4-사이클로프로필페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-N,N,1-트라이메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민	0.62-0.68 (m, 2H), 0.92-0.99 (m, 2H), 1.80-1.88 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.04 (br AB 사중선, J _{AB} =8.2 Hz, Δ _{VAB} =53 Hz, 4H), 7.71 (s, 1H), 8.26 (s, 1H); 374.6
53	실시예 5			N,N,1-트라이메틸-3-{1-메틸-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 2.81 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.50 (br d, J=8.1 Hz, 2H), 7.66 (br d, J=8.1 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.15 (s, 1H); 402.5
54	실시예 6			3-[5-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-4-(3-	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.81-3.98 (br m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.11-4.26 (m,

[0370]

				플루오로아세트리딘-1-일]-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘	2H), 5.17-5.37 (br m, 1H, JHF=57 Hz), 6.75 (t, JHF=56.0 Hz, 1H), 7.54 (br AB 사중선, J _{AB} =8 Hz, Δ _{VAB} =14 Hz, 4H), 7.76 (s, 1H), 8.23 (s, 1H); 414.5
55	실시예 5 ⁹			4-([² H ₆]아세트리딘-1-일)-1-메틸-3-[1-메틸-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1 <i>H</i> -피라졸-4-일]-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.94 (br s, 6H), 7.65 (br AB 사중선, J _{AB} =8.1 Hz, Δ _{VAB} =35 Hz, 4H), 7.75 (s, 1H), 8.16 (s, 1H); 420.6
56	방법 A			3-[5-(4-에틸페닐)-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일]-1-메틸-4-[(3 <i>S</i>)-3-(피페리딘-1-일)피롤리딘-1-일]-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘	0.66 분 ² ; 471.45
57	실시예 5 ¹⁰			3-[5-(4-에틸페닐)-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일]-1-메틸-4-[(3 <i>S</i>)-3-(피페리딘-1-일)피롤리딘-1-일]-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘, 포름에이트 염	1.20 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.51-1.63 (br m, 2H), 1.77-1.91 (br m, 4H), 2.15-2.32 (br m, 2H), 2.56-2.73 (br m, 4H), 2.78-2.96 (br m, 2H), 3.15-3.26 (br m, 1H), 3.31-3.47 (br m, 2H), 3.53-3.72 (br m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 7.14 (br d, J=8 Hz, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 7.69

[0371]

					(s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.32 (s, 1H); 471.3
58	실시예 5			1-메틸-N-(² H ₃)메틸-3-{1-메틸-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-4-일}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.56 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 7.70 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.20 (s, 1H); 391.2
59	실시예 1'			N,1-다이메틸-3-{1-메틸-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-4-일}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민	3.00 (d, J=4.9 Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.14-5.22 (br q, J=5 Hz, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.41 (br s, 1H); 388.1
60	실시예 1'			N-에틸-1-메틸-3-{1-메틸-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-4-일}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민	1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H), 3.46-3.55 (m, 2H), 3.97 (s, 6H), 5.16-5.24 (m, 1H), 7.54 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 7.67 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.38 (br s, 1H); 402.1

[0372]

1. 이러한 경우, 최종 단계를 마이크로파 조건 하에 수행하였다.

[0373]

2. HPLC 조건: 컬럼: 애질런트(Agilent) 프렉-C18 스텝라, 4.6 x 50 mm, 5 μm; 이동상 A: 중탄산 암모늄(10 mM), pH 8.2; 이동상 B: 아세트니트릴; 구배: 2.4분(선형 구배)에 걸친 0 내지 100%의 B; 유속: 3.75 mL/분.

[0374]

3. 문헌[A. B. Dounay *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1159-1163]에 기재된 바와 유사한 화학을 사용하여 1-(3급-부톡시카보닐)아제티딘-3-카복실산을 3급-부틸 3-[(2E)-3-(다이메틸아미노)프로프-2-엔오일]아제티딘-1-카복실레이트로 전환하였다. 메틸하이드라진과 반응시켜 필요한 피라졸 치환체를 수득하고, 이를 트라이플루오로아세트산과 탈보호시켜 3-(아제티딘-3-일)-1-메틸-1H-피라졸을 수득하였다.

[0375]

4. 3단계 절차를 통해 1-(다이페닐메틸)아제티딘-3-올을 1-(다이페닐메틸)아제티딘-3-아민으로 전환시켰다: 메실화, 이어서 나트륨 아자이드로 치환하고, 생성된 아자이드를 트라이페닐포스핀으로 환원시켰다. 메틸 클로로포름에이트로 카바메이트 형성한 후, 수산화 팔라듐 상에서의 수소화로 탈보호시켜 필요한 메틸 아제티딘-3-일 카바메이트를 수득하였다.

[0376]

5. HPLC 조건: 컬럼: 웰치(Welch) XB-C18 2.1 x 50 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 중의 0.0375% 트라이플루오로아세트산; 이동상 B: 아세트니트릴 중의 0.01875% 트라이플루오로아세트산; 구배: 0.60분에 걸쳐 1 내지 5%의 B, 이어서 3.40분에 걸쳐 5 내지 100%의 B; 유속: 0.8 mL/분.

[0377]

6. 3급-부틸 3-[(2E)-3-(다이메틸아미노)프로프-2-엔오일]아제티딘-1-카복실레이트(각주 3 참조)를 하이드록실아민과 반응시켜 3급-부틸 3-(1,2-옥사졸-5-일)아제티딘-1-카복실레이트를 수득하였다. 트라이플루오로아세트산으로 탈보호시켜 필요한 5-(아제티딘-3-일)-1,2-옥사졸을 수득하였다.

[0378]

7. HPLC 조건: 컬럼: 웰치 XB-C18 2.1 x 50 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 중의 0.0375% 트라이플루오로아세트산; 이동상 B: 아세트니트릴 중의 0.01875% 트라이플루오로아세트산; 구배: 0.50분에 걸쳐 10% B, 이어서 3.50분에 걸쳐 10 내지 100%의 B; 유속: 0.8 mL/분.

[0379]

8. 절대 입체화학은 일시적으로 할당되었다.

[0380]

9. 문헌[M. E. Jung and Y. M. Choi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6729-6730]의 화학을 사용하여 1-(다이페닐메틸)(²H₅)아제티딘-3-일 메탄설포네이트를 2-[클로로(²H₂)메틸](²H₃)옥시란으로부터 제조하였다. 메탄설포네이트 잔기의 치환을 N,N-다이메틸포름아마이드 중에서 고온에서 나트륨 보로듀테라이드로 처리하여 1-

[0381]

(다이페닐메틸)(²H₆)아세티딘을 수득하고, 이를 탈보호시켜 필요한 (2,2,3,3,4,4-²H₆)아세티딘을 수득하였다.

- [0382] 10. 물 및 0.225% 포름산을 함유한 아세토니트릴로 이루어진 HPLC 구배 시스템을 사용하여 최종 정제를 수행하였으므로 포름에이트 염으로서 이 화합물을 수득하였다.
- [0383] 실시예 AA: PDE2 분석 및 데이터
- [0384] 화학식 I의 화합물(화학식 Ia, Ib 또는 Ic 중 임의의 하나의 화합물 포함)은 PDE2 활성의 조절 또는 억제에 유용하다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 다른 PDE 수용체 아형에 비해 선택적인 PDE2 조절제 또는 억제제이다. 따라서, 이러한 본 발명의 화합물은 포유동물, 바람직하게는 인간의 중추 신경계 질환 또는 증상, 예컨대 인지 장애, 정신분열증 및 치매의 예방 및/또는 치료에 유용하다.
- [0385] 본원에 사용된 용어 "PDE2를 억제하는"은, PDE2 활성화를 방지하거나 또는 이를 치료적으로 유의하게 감소시키는 것을 의미한다. 당업자는, 화합물이 PDE2 활성을 억제하는지를 용이하게 결정할 수 있다. 예컨대, PDE2 억제를 산정하기 위해 편리하게 사용될 수 있는 분석법은, 본원에 전체로 인용된 미국 특허 출원 공보 제 2006/0154931 호(USSN 11/326,221; 2006년 7월 13일 공개)에서 확인할 수 있다. 일반적으로, 물질이 약 10 μM 이하, 바람직하게는 약 0.1 μM 이하의 IC₅₀을 갖는 경우 이는 PDE2 활성을 효과적으로 억제하는 것으로 고려된다.
- [0386] "선택적 PDE2 억제제"는, 예컨대 물질이 PDE2 활성을 억제하는 능력과 다른 PDE 과로부터의 PDE 효소를 억제하는 능력을 비교함에 의해 확인될 수 있다. 예컨대, 물질은 PDE1A, PDE1B, PDE1C, PDE3A, PDE3B, PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D, PDE5, PDE6, PDE7, PDE8, PDE9, PDE10 및 PDE11 활성뿐만 아니라 PDE2 활성을 억제하는 능력에 대해 분석될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 선택적 PDE2 억제제는 임의의 다른 PDE 효소의 억제에서 갖는 K_i의 약 1/10 이하인 PDE2 억제에 대한 K_i 값을 갖는 본 발명의 화합물이다. 즉, 상기 화합물은, 임의의 다른 PDE 효소의 억제에 필요한 농도의 약 1/10 이하의 농도에서 동일한 정도로 PDE2 활성을 억제한다.
- [0387] SPA 기법에 의한 재조합 인간 PDE2A3 억제의 측정
- [0388] 본 분석에서, 인간 전장(full-length) PDE2A3 효소에 대한 시험 물질의 활성을, 아머삼 TRKQ7100 설명서(지이 헬스케어(GE Healthcare), 미국 일리노이주 얼링톤 하이츠 소재)로부터 변형된 [³H]-cGMP 섬광 근접 분석법(SPA)을 이용하여 측정하였다. PDE2A3 단백질을, 이 태그(항-FLAG M2, 시그마 알드리치, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)에 대한 표준 친화도 정제 절차를 이용하여 sf21 곤충 세포의 FLAG 정제로부터 수득하였다. 간략하게, SPA 분석법을, 사이클릭 뉴클레오타이드 cGMP에 비해 선형 뉴클레오타이드 GMP에 우선적으로 결합하는 PDE SPA 이트륨 실리케이트 비드(퍼킨 엘머 RPNQ0024; 퍼킨 엘머 인코포레이티드(PerkinElmer, Inc.), 미국 메사추세츠주 윌탐 소재)를 사용하여 수행하였다. ³H-GMP 생성물을 왈락 마이크로베타(Wallac MicroBeta) 섬광 계수기를 사용하여 검출하였다. 반응 시간을 기질의 10 내지 20%가 효소에 의해 가수분해되는 시간량에 대해 선택하였다.
- [0389] 상기 분석을, 본 발명의 대표적 화합물을 시험하기 전에, PDE2-선택적 문헌 화합물인 에리트르-9-(2-하이드록시-3-논일)아데닌(EHNA) 및 대조군으로서의 BAY 60-7550을 사용하여 입증하였다(문헌[Podzuweit *et al.*, *Isozyme selective inhibition of cGMP-stimulated cyclic nucleotide phosphodiesterases by erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenine*, Cell Signal, 7(7):733-8, 1995], [Boess *et al.*, *Inhibition of phosphodiesterase 2 increases neuronal cGMP, synaptic plasticity and memory performance*, Neuropharmacology, 47(7):1081-92, 2004]). 수득된 IC₅₀ 값은 문헌 값의 3X 내였다(EHNA의 경우 1.7 μM 및 BAY 60-7550의 경우 4.66 μM). PDE 활성의 억제에 대한 상기 화합물들의 상응하는 IC₅₀ 값을 비-선형 회귀법에 의한 농도-효과 곡선으로부터 결정하였다.

[0390] [표 2]

실시에 번호	PDE2A3 IC ₅₀ (nM) 또는 % 억제 달리 지시되지 않는 한 2 내지 5의 측정의 기하 평균
실시에 1	< 6.79
실시에 2	316 nM 에서 31% 억제 ^a
실시에 3	< 1.31
실시에 4	9.54
실시에 5	131 ^a
실시에 6	5.25
실시에 7	< 5.84
실시에 8	3.16
실시에 9	1.64 ^b
실시에 10	6.33
실시에 11	4.29
실시에 12	7.08
실시에 13	3.10
실시에 14	4.47
실시에 15	9.89
실시에 16	9.87
실시에 17	5.48
실시에 18	9.34

[0391]

실시에 19	< 2.87
실시에 20	3.59
실시에 21	9.47
실시에 22	9.89
실시에 23	< 2.11
실시에 24	5.37
실시에 25	2.70
실시에 26	5.14
실시에 27	2.98
실시에 28	4.25
실시에 29	2.47
실시에 30	5.63
실시에 31	1.52
실시에 32	2.58
실시에 33	3.41
실시에 34	< 8.44
실시에 35	1.67 ^b
실시에 36	1.43 ^b
실시에 37	8.93
실시에 38	5.55
실시에 39	6.44
실시에 40	3.50
실시에 41	4.20
실시에 42	8.60
실시에 43	7.43
실시에 44	6.83
실시에 45	5.89
실시에 46	6.27
실시에 47	2.16
실시에 48	5.39
실시에 49	9.01 ^a
실시에 50	9.72
실시에 51	7.23
실시에 52	4.36
실시에 53	1.06 ^a

[0392]

실시에 54	7.95 ^a
실시에 55	1.48
실시에 56	316 nM 에서 31% 억제 ^a
실시에 57	N.D. ^c
실시에 58	27.0
실시에 59	13.7
실시에 60	126

- a. 단일 측정
- b. 7 내지 8의 측정의 기하 평균
- c. 측정되지 않음

[0393]

[0394]

실시에 BB: CYP3A 분석 및 데이터

[0395]

적합한 CYP3A 분석, 예컨대 문헌[Walsky and Obach, "Validated Assays For Human Cytochrome P450 Activities," *Drug Metabolism And Disposition*, Vol. 32, No 6, pp 647-660, 2004]에 기재된 분석을 화학식 Id의 화합물의 CYP3A4의 IC₅₀ 및 CYP3A5의 IC₅₀을 측정하는 데 사용할 수 있다. 화학적 억제 표현형, 2단계 시

간 의존적인 불활성화 동적 평가에 대한 화학식 Id의 화합물을 사용하는 실용적인 방법을 만들었다. 단시간 동안 IC₈₅에 대한 CYP3A4를 불활성화시키기 위한 화학식 Id의 화합물의 능력으로 인하여, 또한 추가의 비회색되지 않은 방법(하기 참조)은 낮은 클리어런스를 갖지만, 대사 작용에 대한 CYP3A5 기여도의 평가를 요구하는 화합물에 적용이 가능하다. 시간 의존적 실험은 3개의 다리, 즉 화학식 Id의 화합물을 갖는 다리, 활성 기준을 만들기 위한 비히클 대조군 다리 및 마지막으로 경쟁적 팬-CYP3A 억제제로서 케토코나졸[CAS 이름: 65277-42-1; 화학적 이름: 1-[4-(4-((2R,4S)-2-(2,4-다이클로로페닐)-2-(1H-이미다졸-1-일메틸)-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시}페닐)피페라진-1-일]에탄-1-온]을 사용한 다리로 이루어져 있다. 화학식 Id의 화합물 및 비히클 다리에서, 평가의 첫 번째 단계는 불활성화 반응으로 이루어져 있는데, 이때 CYP3A5(즉, CYP3A5^{*1/*1}, CYP3A5^{*1/*3}, CYP3A5^{*3/*3})에 대한 단일 도너 유전자형으로부터의 인간 간 마이크로솜 또는 다중 개별 도너로부터의 간 마이크로솜을 화학식 Id의 화합물 또는 비히클에 첨가하였다. 37°C에서 5분 동안 평형을 위해 전배양한 후, 불활성화 반응을 NADPH 재생 시스템(0.01 mL, 10 mM, 최종 농도: MgCl₂(1 mM)의 존재 하에 칼륨 포스페이트 완충 용액(100 mM) 중의 글루코오스-6-포스페이트(5 mM), NADP⁺(1 mM) 및 글루코오스-6-포스페이트 탈수소화제(1 U/mL); 또는 NADPH(1 mM))으로 시작하고, 이를 화학식 Id의 화합물 및 비히클 대조군 다리에 옮겼다. 5분 동안 배양한 후, 불활성화 또는 비히클 대조군 반응으로부터의 분취액을 취하고, 활성의 측정에 대한 CYP3A 기질에 첨가하였다. 시험 화합물에 대한 기저 CYP3A 기여도를 만들기 위하여, 케토코나졸을 경쟁적 팬-억제제로서 사용하였다. 이어서, 이를 CYP3A4 특이적 억제제 결과와 비교하였고 차이는 영향받지 않은 잔여 CYP3A5 활성으로 간주되었다. 또한, 유사한 방법을 사용하여 비회색된 불활성화 반응에서 낮은 클리어런스 시험 화합물로 화학식 Id의 화합물의 능력을 시험하였다. 케토코나졸 연구에서, 케토코나졸(100 μM)을 CYP3A5 유전형의 단일 도너 HLM 및 CYP3A 기질의 간 마이크로솜에 도입하고, 5분 동안 전배양한 후 NADPH 재생 시스템 또는 NADPH를 첨가하여 반응을 개시하였다. 활성을 CYP3A 기질의 소비 및/또는 대사 산물의 생성을 모니터링하여 측정하였다.

[0396] [표 3]

실시예 번호	CYP3A4 IC ₅₀ (μM); 미다졸람	CYP3A5 IC ₅₀ (μM); 미다졸람	접힘 선택도
2	0.06532	9.692	148
5 6	0.0397	23.46	887

[0397]

[0398] [표 4]

실시예 번호	CYP3A4 IC ₅₀ (μM); 테스토테론	CYP3A5 IC ₅₀ (μM); 테스토테론	접힘 선택도
2	0.122	20.93	172
5 6	0.0710	66.96	598

[0399]

[0400] 본원에 기재된 것 외에 본 발명의 다양한 개질물이 상기 명세서로부터 당업자에게 명백할 것이다. 또한, 이러한 개질물은 첨부된 특허청구범위의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다. 본원에 인용된 각각의 참조 문헌(모든 특허, 특허 출원, 학술지 논문, 서적 및 임의의 다른 출판물 포함) 전체가 본원에 참고로 인용된다.