



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

| | | |
|--|-------------------------------------|--|
| (51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01) | (45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자 | 2006년12월12일 10-0656126 2006년12월05일 |
|--|-------------------------------------|--|

| | | | |
|-------------|-------------------|-------------|-----------------|
| (21) 출원번호 | 10-2004-7004043 | (65) 공개번호 | 10-2004-0035835 |
| (22) 출원일자 | 2004년03월19일 | (43) 공개일자 | 2004년04월29일 |
| 심사청구일자 | 2004년03월19일 | | |
| 번역문 제출일자 | 2004년03월19일 | | |
| (86) 국제출원번호 | PCT/US2002/030135 | (87) 국제공개번호 | WO 2003/024971 |
| 국제출원일자 | 2002년09월20일 | 국제공개일자 | 2003년03월27일 |

(30) 우선권주장 60/323,625 2001년09월20일 미국(US)

(73) 특허권자 더 프록터 앤드 갬블 캄파니
 미국 오하이오 45202 신시내티 프록터 앤드 갬블 플라자 1

(72) 발명자 클라크마이클필립
 미국45140오하이오주러브랜드사우스스테이트루트4810563

 로퍼스웨일러매슈존
 미국45249오하이오주신시내티그린아버스레인4251

 중제인파-진
 미국45040오하이오주메이슨웨스트파운틴서클5747

 나처스마이클조지
 미국30022조지아주알파레타워터뷰트레일555

 데비스와나스
 미국45241오하이오주신시내티코벨우드드라이브11269

(74) 대리인 특허법인코리아나

심사관 : 강태현

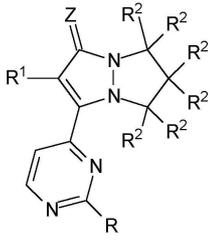
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 염증성 시토카인을 조절하는6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온

(57) 요약

본 발명은 염증성 시토카인의 세포외 방출을 예방할 수 있는 화합물에 관한 것으로서, 그의 모든 거울상 이성질체형 및 부분 입체 이성질체형과 제약적으로 허용가능한 염을 포함하는 본 화합물은 하기 화학식 I 을 가진다:

[화학식 I]



(여기서, R은 에테르 또는 아민을 포함하고;

R¹은:

- a) 치환 또는 비치환 아릴; 또는
- b) 치환 또는 비치환 헤테로아릴이고;

각각의 R² 단위는 독립적으로 하기:

- a) 수소;
- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_nR^8$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$;
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;

h) 2개의 R² 단위가 함께 카르보닐 단위를 형성할 수 있는 것; 및

i) 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R⁸, R^{9a}, R^{9b} 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 그의 혼합물이고; R^{9a} 및 R^{9b}는 함께 3 내지 7개의 원자를 포함하는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있으며; 2개의 R¹⁰ 단위는 함께 3 내지 7개의 원자를 포함하는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; j는 0 내지 5의 지수이며, n은 0 내지 5의 지수이고;

Z는 O, S, NR¹¹ 또는 NOR¹¹이며; R¹¹은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬임).

특허청구의 범위

청구항 1.

삭제

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

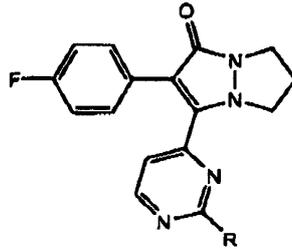
삭제

청구항 19.

삭제

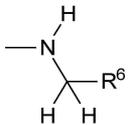
청구항 20.

하기 화학식을 가지며, 그의 모든 거울상 이성질체형 및 부분 입체 이성질체형과 제약적으로 허용가능한 염을 포함하는 화합물:

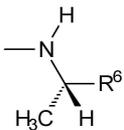


(여기서, R은:

a) 화학식 $-OR^3$ 을 가지는 단위 (여기서, R^3 은 페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 2-시아노페닐, 3-시아노페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 3-N-아세틸-아미노페닐, 2-메톡시페닐, 4-메톡시페닐 및 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일로 이루어진 군으로부터 선택됨);



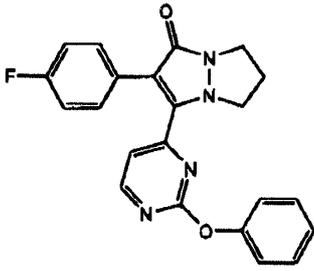
b) 화학식 $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{---N} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$ 을 가지는 단위 (여기서, R^6 은 수소, 메틸, 에틸, 비닐, 시클로프로필, 시클로헥실, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 1-히드록시-1-메틸에틸, 카르복시, 페닐, 4-플루오로페닐, 2-아미노페닐, 2-메틸페닐, 4-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-(프로판술포닐)페닐, 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일, 피리딘-2-일 및 피리딘-3-일로 이루어진 군으로부터 선택됨); 또는



c) 화학식 $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{---N} \\ | \\ \text{H}_3\text{C} \end{matrix}$ 을 가지는 단위 (여기서, R^6 은 수소, 메틸, 에틸, 비닐, 시클로프로필, 시클로헥실, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 1-히드록시-1-메틸에틸, 카르복시, 페닐, 4-플루오로페닐, 2-아미노페닐, 2-메틸페닐, 4-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-(프로판술포닐)페닐, 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일, 피리딘-2-일 및 피리딘-3-일로 이루어진 군으로부터 선택됨)로부터 선택된 단위이다).

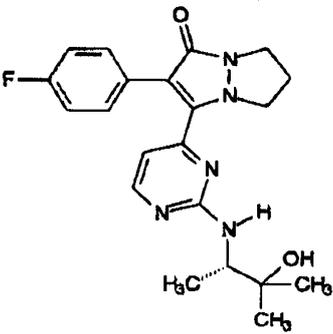
청구항 21.

하기 화학식을 가지는 화합물:



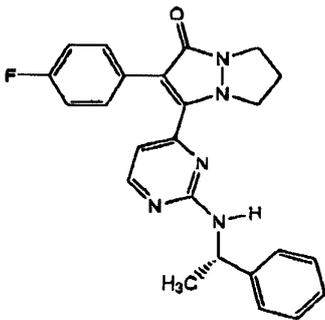
청구항 22.

하기 화학식을 가지는 화합물:



청구항 23.

하기 화학식을 가지는 화합물:



청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

삭제

청구항 30.

삭제

청구항 31.

삭제

청구항 32.

삭제

청구항 33.

삭제

청구항 34.

삭제

청구항 35.

삭제

청구항 36.

삭제

청구항 37.

삭제

청구항 38.

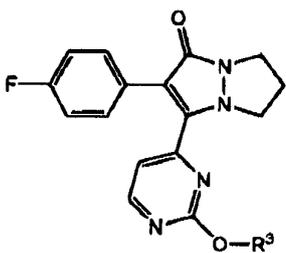
삭제

청구항 39.

삭제

청구항 40.

하기 화학식을 가지는 화합물:



(R³ 는 페닐 또는 수소 원자 대신 1 내지 5의 치환기가 있는 페닐, 상기 치환기는 각각 독립적으로 C₁-C₄ 알킬, 할로겐, 시아노, 및 C₁-C₄ 할로알킬로부터 선택되거나; R³ 는 피란 또는 피페리딘으로부터 선택되는 헤테로시클릭 고리임).

청구항 41.

삭제

청구항 42.

삭제

청구항 43.

삭제

청구항 44.

삭제

청구항 45.

삭제

청구항 46.

삭제

청구항 47.

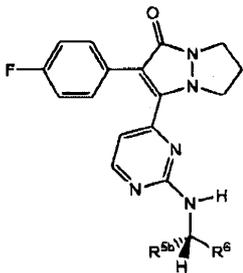
삭제

청구항 48.

삭제

청구항 49.

하기 화학식을 가지는 화합물:



(R^{5b}가 메틸이며; R⁶이 -OH, -NH₂, -CO₂H, -CO₂CH₃ 및 -CONH₂로 이루어진 군으로부터 선택되는 것임).

청구항 50.

삭제

청구항 51.

삭제

청구항 52.

하기로부터 선택되는 화합물:

2-(4-플루오로페닐)-3-(2-페녹시-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로-[1,2-a]피라졸-1-온;

N-(3-{4-[2-(4-플루오로페닐)-3-옥소-6,7-디히드로-3H,5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-일]-피리미딘-2-일옥시}-페닐)-아세트아미드;

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(2,4-디메틸페녹시)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로-[1,2-a]피라졸-1-온;

2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-페녹시-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로-[1,2-a]피라졸-1-온;

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(4-플루오로페녹시)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로-[1,2-a]피라졸-1-온;

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(2,6-디플루오로페녹시)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로-[1,2-a]피라졸-1-온;

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(2-플루오로페녹시)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로-[1,2-a]피라졸-1-온;
및

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(3-플루오로페녹시)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로-[1,2-a]피라졸-1-온.

청구항 53.

하기로부터 선택되는 화합물:

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(S)-(1-페닐에틸아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온;

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(N'-메틸-N'-페닐히드라지노)-피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온;

(R)-{4-[2-(4-플루오로페닐)-3-옥소-6,7-디히드로-3H,5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-일]-피리미딘-2-일아미노}-페닐아세트산 메틸 에스테르;

2-(4-플루오로페닐)-3-(2-벤질아미노피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온;

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(1-(S)-메틸에틸아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온;

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(알릴아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온;

2-(4-플루오로페닐)-3-{2-[1-(S)-(4-메틸페닐)에틸아미노]피리미딘-4-일}-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온;

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(1-(S)-시클로헥실-에틸아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온;

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(1-(R)-페닐에틸아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온;

- 2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(*tert*-부틸아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온;
- 2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(2-히드록시-1,2-디메틸프로필아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온;
- 2-(4-플루오로페닐)-3-[(2-시클로프로필아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온;
- 2-(4-플루오로페닐)-3-[(2-시클로프로필메틸)아미노피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온;
- 2-(4-플루오로페닐)-3-[(2-메톡시에틸아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온;
- 2-(4-플루오로페닐)-3-[(2-메톡시에틸아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온;
- 2-(4-플루오로페닐)-3-{2-[1-(*S*)-(4-플루오로페닐)에틸아미노]피리미딘-4-일}-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온; 및
- 2-(4-플루오로페닐)-3-{2-[(피리딘-3-일메틸)아미노]피리미딘-4-일}-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온.

청구항 54.

하기로부터 선택되는 화합물:

- 2-(4-플루오로페닐)-6-모르폴린-4-일-3-[2-(4-플루오로페녹시)-피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온;
- 6-디메틸아미노-2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(1-페닐에틸아미노)-피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온;
- 2-(4-플루오로페닐)-6-히드록시-3-(2-페녹시피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온;
- 모르폴린-4-카르복실산 6-(4-플루오로페닐)-5-옥소-7-(2-페녹시피리미딘-4-일)-2,3-디히드로-1*H*,5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-2-일 에스테르;
- 2-(4-플루오로페닐)-6-메톡시-3-[2-(2-(*S*)-메톡시-1-메틸에틸아미노)-피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온;
- 2-(4-플루오로페닐)-6-메틸렌-3-[2-(2-(*S*)-페닐-1-메틸에틸아미노)-피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온; 및
- 2-(4-플루오로페닐)-6-히드록시-6-히드록시메틸-3-(2-페녹시피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온.

청구항 55.

삭제

청구항 56.

삭제

명세서

기술분야

본 발명은 하나 이상의 인간 또는 고등 포유류 질환과 연관되는 염증성 시토카인의 세포외 방출을 억제하는 6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2a]피라졸-1-온에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2a]피라졸-1-온을 함유하는 조성물, 및 본 명세서에서 기술하는 질환과 연관되는 활성 성분인 것으로 여겨지는 효소를 예방, 감소 또는 그렇지 않으면 조절하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

인터류킨-1 (IL-1) 및 종양 괴사 인자-α(TNF-α)는 종종하여 "시토카인"으로 알려진 중요한 생물학적 물질에 속한다. 상기 분자는 감염 발생원(infectious agent)의 면역학적 인식과 연관된 염증성 반응을 매개하는 것으로 생각되고 있다.

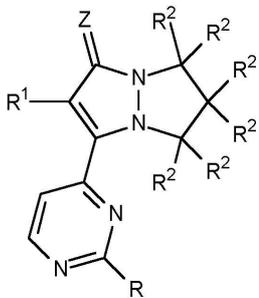
이러한 전-염증성(pro-inflammatory) 시토카인은 다수의 질환 또는 증후군, 특히 류마티스 관절염, 골관절염, 염증성 장 질환(IBS), 패혈성 쇼크, 심폐 기능 장애, 급성 호흡기 질환 및 악액질에서 중요한 매개체이며, 따라서 인간 질환의 진행 및 징후와 연관되어 있다고 제안되어 있다.

따라서, 시토카인을 생성하는 세포로부터의 시토카인의 방출을 차단, 감소, 조절, 완화 또는 예방할 수 있는 화합물 및 화합물을 함유하는 제약 조성물이 오랫동안 절실하게 필요하였다.

발명의 개요

본 발명은, 특정의 바이시클릭 피라졸론 및 그의 유도체가 놀랍게도 염증성 시토카인, 특히 인터류킨-1(IL-1) 및 종양 괴사 인자(TNF)의 세포로부터의 방출을 억제함으로써 본 명세서에 기술한 질환과 연관있는 활성 성분인 것으로 제시된 효소를 예방, 감소 또는 그렇지 않으면 조절하는 데에 효과적이라는 것을 밝혀냈다는 점에서 상기 필요성을 충족시킨다.

본 발명의 첫번째 태양은 하기 화학식을 가지며, 그의 모든 거울상 이성질체형 및 부분 입체 이성질체형과 제약적으로 허용가능한 염을 포함하는 화합물에 관한 것이다:



여기서, R은:

a) $-O[CH_2]_kR^3$; 또는

b) $-NR^{4a}R^{4b}$ 이고;

R^3 은 치환 또는 비치환 C_1-C_4 알킬, 치환 또는 비치환 히드록카르빌, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 아릴 또는 알킬렌아릴, 또는 치환 또는 비치환 헤테로아릴 또는 알킬렌헤테로아릴이며; 지수 k는 0 내지 5이고;

R^{4a} 및 R^{4b} 는 각각 독립적으로:

a) 수소; 또는

b) $-[C(R^{5a}R^{5b})]_mR^6$ 이며;

각각의 R^{5a} 및 R^{5b} 는 독립적으로 수소, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; C_1-C_4 의 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬, 또는 그의 혼합물이고; R^6 은 수소, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; 치환 또는 비치환 C_1-C_4 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클릭, 치환 또는 비치환 아릴, 또는 치환 또는 비치환 헤테로아릴이며; R^7 는 수소, 수용성 양이온, C_1-C_4 알킬, 또는 치환 또는 비치환 아릴이고; 지수 m 은 0 내지 5이며;

R^1 은:

a) 치환 또는 비치환 아릴; 또는

b) 치환 또는 비치환 헤테로아릴이고;

각각의 R^2 단위는 독립적으로 하기:

a) 수소;

b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_nR^8$;

c) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$;

d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;

e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$;

f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;

g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;

h) 2개의 R^2 단위가 함께 카르보닐 단위를 형성할 수 있는 것; 및

i) 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^8 , R^{9a} , R^{9b} 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 그의 혼합물이고; R^{9a} 및 R^{9b} 는 함께 3 내지 7개의 원자를 포함하는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있으며; 2개의 R^{10} 단위는 함께 3 내지 7개의 원자를 포함하는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; j 는 0 내지 5의 지수이며, n 은 0 내지 5의 지수이고;

Z 는 O, S, NR^{11} 또는 NOR^{11} 이며; R^{11} 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다.

본 발명의 다른 태양은 본 발명의 화합물을 인간 또는 고등 포유류에게 전달할 수 있는 제약 조성물에 있어서, 하기를 함유하는 조성물에 관한 것이다:

a) 유효량의 하나 이상의 본 발명에 따른 화합물; 및

b) 하나 이상의 제약적으로 허용가능한 부형제.

본 발명의 추가의 태양은 하나 이상의 염증성 시토카인 매개 또는 염증성 시토카인 조절 포유류 질환 또는 병(condition)의 조절 방법에 있어서, 인간 또는 고등 포유류에게 하나 이상의 본 발명에 따른 화합물을 함유하는 조성물을 유효량 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 태양은 정상적인 생리학적 조건 하에서 본 명세서에 기술된 화합물을 방출하는 본 발명의 화합물의 형태에 관한 것이다.

상기 및 기타 목적, 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 첨부된 청구의 범위를 읽음으로써 당업자에게 명백해질 것이다. 본 명세서에서의 모든 백분율, 비 및 비율은 달리 명시하지 않는 한 중량 기준이다. 모든 온도는 달리 명시하지 않는 한 섭씨(°C) 단위이다. 모든 인용 문헌은 관련 부분에서 본 명세서에 참고로 인용되며; 모든 문헌의 인용 사항은 본 발명과 관련하여 종래 기술로 인정된 것으로 해석되어서는 안된다.

발명의 상세한 설명

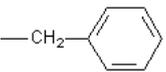
본 발명은 매우 다양한 질병, 질환 또는 증후군의 촉진, 원인 또는 징후에서 그 역할을 하는 특정의 시토카인, 특별히 염증성 시토카인의 세포외 방출을 매개, 조절 또는 그렇지 않으면 억제할 수 있는 화합물에 관한 것이다.

본 발명을 위하여, 본 명세서에서 "히드로카르빌"이라는 용어는 탄소 원자 및 수소 원자로 이루어지는 임의의 유기 단위 또는 부분으로서 정의된다. 히드로카르빌이라는 용어에는 본 명세서에서 이하에 설명되는 헤테로사이클이 포함된다. 다양한 비치환 비-헤테로시클릭 히드로카르빌 단위의 예로는 펜틸, 3-에틸옥타닐, 1,3-디메틸페닐, 시클로헥실, 시스-3-헥실, 7,7-디메틸바이시클로[2.2.1]-헵탄-1-일, 및 나프트-2-일을 들 수 있다.

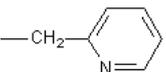
"히드로카르빌"의 정의 내에는 방향족(아릴) 및 비-방향족 카르보시클릭 고리가 포함되며, 그의 비제한적 예로는 시클로프로필, 시클로부타닐, 시클로펜타닐, 시클로헥산, 시클로헥세닐, 시클로헵타닐, 바이시클로-[0.1.1]-부타닐, 바이시클로-[0.1.2]-펜타닐, 바이시클로-[0.1.3]-헥사닐 (투자닐(thujanyl)), 바이시클로-[0.2.2]-헥사닐, 바이시클로-[0.1.4]-헵타닐 (카라닐), 바이시클로-[2.2.1]-헵타닐 (노르보라닐), 바이시클로-[0.2.4]-옥타닐 (카리요필레닐), 스피로펜타닐, 디시클로펜탄스피라닐, 데칼리닐, 페닐, 벤질, 나프틸, 인데닐, 2H-인데닐, 아줄레닐, 페난트릴, 안트릴, 플루오레닐, 아세나프틸레닐, 1,2,3,4-테트라히드로나프탈레닐 등을 들 수 있다.

"헤테로사이클"이라는 용어는 방향족(헤테로아릴) 및 비-방향족 헤테로시클릭 고리 둘 모두를 포함하는데, 그의 비제한적 예로는 각각이 치환되거나 비치환될 수 있는, 피롤릴, 2H-피롤릴, 3H-피롤릴, 피라졸릴, 2H-이미다졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 이속사졸릴, 옥사조일, 1,2,4-옥사디아졸릴, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 2H-피란-2-온-일, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피페라지닐, s-트리아지닐, 4H-1,2-옥사지닐, 2H-1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 모르폴리닐, 아제피닐, 옥세피닐, 4H-1,2-디아제피닐, 인데닐 2H-인데닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인돌릴, 벤족사졸릴, 2H-1-벤조피라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 2H-1,4-벤족사지닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 퀴녹살리닐, 푸라닐, 티오펜, 벤즈이미다졸릴 등을 들 수 있다.

"알킬렌아릴"이라는 용어로 정의되는 단위의 예로는 하기 화학식:



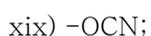
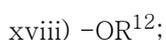
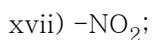
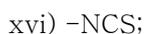
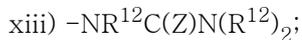
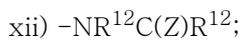
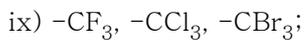
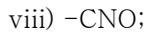
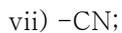
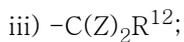
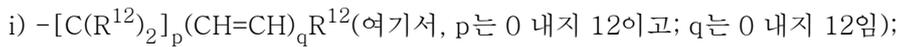
을 가지는 벤질 단위가 있는 반면, "알킬렌헤테로아릴"이라는 용어로 정의되는 단위의 예로는 하기 화학식:



을 가지는 2-피롤릴 단위가 있다.

"치환"이라는 용어가 본 명세서에서 두루 사용된다. 본 명세서에서 "치환"이라는 용어는 "히드로카르빌 부분의 1개의 수소 원자, 2개의 수소 원자 또는 3개의 수소 원자를 대체할 수 있는 부분 또는 단위를 포함하는 것"으로 정의된다. 또한 치환이라는 것은 2개의 인접한 탄소 상의 수소 원자를 대체하여 새로운 부분 또는 단위를 형성하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들

어, 단일 수소 원자 대체를 필요로 하는 치환 단위는 할로겐, 하이드록실 등을 포함한다. 2개의 수소 원자의 대체기는 카르보닐, 옥스이미노 등을 포함한다. 인접한 탄소 원자로부터의 2개의 수소 원자 대체기는 에폭시 등을 포함한다. 3개의 수소 대체기는 시아노 등을 포함한다. 에폭시드 단위는 인접한 탄소 상에서의 수소 원자의 대체를 필요로 하는 치환 단위의 예이다. 치환이라는 용어는 히드로카르빌 부분, 특히 방향족 고리, 알킬쇄가 치환기에 의해 대체되는 하나 이상의 수소 원자를 가질 수 있음을 나타내기 위하여 본 명세서에서 두루 사용된다. 부분이 "치환된" 것으로서 기술될 경우, 임의의 갯수의 수소 원자가 대체될 수 있다. 예를 들어, 4-히드록시페닐은 "치환된 방향족 카르보시클릭 고리"이고, (N,N-디메틸-5-아미노)옥타닐은 "치환 C₈ 알킬 단위"이고, 3-구아니디노프로필은 "치환 C₃ 알킬 단위" 이고, 2-카르복시피리디닐은 "치환 헤테로아릴 단위"이다. 하기는 히드로카르빌 단위가 "치환된" 것으로 기술될 경우 수소 원자의 대체기로 작용할 수 있는 단위의 비제한적 예이다.



xx) $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$;

xxi) $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, 및 그의 혼합물;

xxii) $-\text{SCN}$;

xxiii) $-\text{SO}_3\text{M}$;

xxiv) $-\text{OSO}_3\text{M}$;

xxv) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$;

xxvi) $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$;

xxvii) $-\text{P}(\text{O})\text{H}_2$;

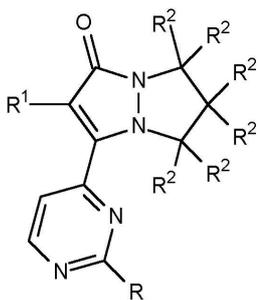
xxviii) $-\text{PO}_2$;

xxix) $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;

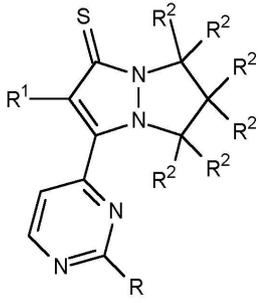
xxx) 및 그의 혼합물

(여기서, R^{12} 는 수소, 치환 또는 비치환 C_1 - C_{20} 의 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬, C_6 - C_{20} 아릴, C_7 - C_{20} 알킬렌아릴 또는 그의 혼합물이고; M은 수소 또는 염 형성 양이온이며; Z는 $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NR}^{11}$ 또는 그의 혼합물임). 적합한 염 형성 양이온은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 등을 포함한다.

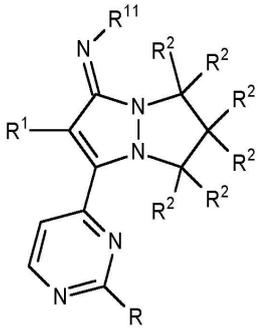
본 발명의 첫번째 태양은 하기 화학식을 가지는 화합물 2- R^1 -치환-3-(2-R-치환-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2a]피라졸-1-온에 관한 것이다:



본 발명의 두번째 태양은 하기 화학식을 가지는 화합물 2- R^1 치환-3-(2-R-치환-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2a]피라졸-1-티온에 관한 것이다:



본 발명의 세번째 태양은 하기 화학식을 가지는 화합물 2-R¹-치환-3-(2-R-치환-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2a]피리다졸-1-일리텐아민 및 그의 유도체에 관한 것이다:



R은 일반적인 골격의 피리미딘-4-일 부분의 2-위치에서의 치환기이며, 상기 R 단위는,

- a) 화학식 -O[CH₂]_kR³을 가지는 에테르; 또는
- b) 화학식 -NR^{4a}R^{4b}를 가지는 일차 또는 이차 아미노 단위이고;

여기서 R³은 치환 또는 비치환 C₁-C₄ 알킬, 치환 또는 비치환 시클릭 히드로카르빌, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 아릴 또는 알킬렌아릴, 또는 치환 또는 비치환 헤테로아릴 또는 알킬렌헤테로아릴이며; 지수 k는 0 내지 5이다.

하기는 본 발명에 따른 R 단위의 다양한 태양이며, 여기서 R은 화학식 -O[CH₂]_kR³을 가지는 에테르이다. 그러나, 조제자는 본 명세서에 예시된 재해석 및 실시예로 제한되지 않는다.

A) 화학식 -OR³(지수 k는 0이고, R³은 치환 또는 비치환 아릴임)을 가지는 에테르를 포함하는 R 단위.

- i) 이러한 태양의 하나의 R 재해석은 화학식 -OR³을 가지는 에테르를 포함하며 R³은 치환 또는 비치환 아릴이다. 상기 재해석은 페녹시, 2-플루오로페녹시, 3-플루오로페녹시, 4-플루오로페녹시, 2,4-디플루오로페녹시, 3-트리플루오로메틸 페녹시, 4-트리플루오로메틸페녹시, 2,4-트리플루오로메틸 페녹시 등의 R의 비제한적 예를 포함한다.
- ii) 이러한 태양의 다른 R 재해석은 화학식 -OR³을 가지는 에테르를 포함하며 R³은 치환 또는 비치환 아릴이다. 상기 재해석은 2-메틸페녹시, 3-메틸페녹시, 4-메틸페녹시, 2,4-디메틸페녹시, 2-시아노페녹시, 3-시아노페녹시, 4-시아노페녹시, 4-에틸페녹시 등의 비제한적 예를 포함한다.
- iii) 이러한 태양의 추가의 R 재해석은 화학식 -OR³을 가지는 에테르를 포함하며 R³은 치환 또는 비치환 아릴이다. 상기 재해석은 (2-메톡시)페녹시, (3-메톡시)페녹시, (4-메톡시)페녹시, 3-[(N-아세틸)아미노]페녹시, 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 등의 비제한적 예를 포함한다.

B) 화학식 $-OR^3$ (지수 k는 0이고, R^3 은 치환 또는 비치환 헤테로아릴임)을 가지는 에테르를 포함하는 R 단위.

i) 이러한 태양의 첫번째 R 재해석은 화학식 $-OR^3$ 을 가지는 에테르를 포함하며 R^3 은 비치환 헤테로아릴이다. 상기 재해석은 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일 등의 비제한적 예를 포함한다.

ii) 이러한 태양의 두번째 R 재해석은 화학식 $-OR^3$ 을 가지는 에테르를 포함하며 R^3 은 치환 헤테로아릴이다. 상기 재해석은 2-아미노피리미딘-4-일 등의 비제한적 예를 포함한다.

C) 화학식 $-OCH_2R^3$ (지수 k는 1이고, R^3 은 치환 또는 비치환 아릴임)을 가지는 에테르를 포함하는 R 단위.

i) 이러한 태양의 첫번째 R 재해석은 화학식 $-OCH_2R^3$ 을 가지는 에테르를 포함하며 R^3 은 치환 또는 비치환 헤테로아릴이다. 상기 재해석은 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 2-아미노피리미딘-4-일, 4-아미노피리미딘-6-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일 등의 비제한적 예를 포함한다.

ii) 이러한 태양의 두번째 R 재해석은 화학식 $-OCH_2R^3$ 을 가지는 에테르이며 R^3 은 치환 또는 비치환 알킬헤테로아릴-아릴이다. 상기 재해석은 피리딘-3-일에틸, (2-메틸-2-피리딘-3-일)에틸 등의 비제한적 예를 포함한다.

D) 화학식 $-OR^3$ (지수 k는 1이고, R^3 은 치환 또는 비치환 C_1-C_4 알킬임)을 가지는 에테르를 포함하는 R 단위.

i) 이러한 태양의 첫번째 R 재해석은 화학식 $-OR^3$ 을 가지는 에테르이며 R^3 은 비치환 C_1-C_4 의 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬이다. 상기 재해석은 메틸, 에틸, 이소프로필, (S)-1-메티프로필 등의 비제한적 예를 포함한다.

ii) 이러한 태양의 두번째 R 재해석은 화학식 $-OR^3$ 을 가지는 에테르이며 R^3 은 치환 C_1-C_4 의 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬이다. 상기 재해석은 2-메톡시에틸, (S)-1-메티-3-메티옥시프로필 등의 비제한적 예를 포함한다.

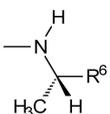
하기는 본 발명에 따른 R 단위의 다양한 태양이며, 여기서 R은 화학식 $-NR^{4a}R^{4b}$ 를 가지는 아민이고, R^{4a} 및 R^{4b} 는 각각 독립적으로 하기:

a) 수소; 또는

b) $-[C(R^{5a}R^{5b})]_mR^6$ 이며;

각각의 R^{5a} 및 R^{5b} 는 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_4 선형 또는 분지형, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; 시클릭 알킬, 또는 그의 혼합물이고; R^6 은 수소, 치환 또는 비치환 C_1-C_4 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클릭, 치환 또는 비치환 아릴, 또는 치환 또는 비치환 헤테로아릴; $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, 또는 $-CON(R^7)_2$ 이며, R^7 은 수소, 수용성 양이온, C_1-C_4 알킬, 또는 치환 또는 비치환 아릴이고; 지수 m은 0 내지 5이다. 그러나, 조제자는 본 명세서에 예시된 재해석 및 실시예로 제한되지 않는다.

A) R^{4a} 가 수소이고, R^{5a} 가 수소이며, R^{5b} 가 메틸인 카이랄 아미노기를 포함하며, 하기 화학식 및 표시된 입체화학을 가지는 R 단위:

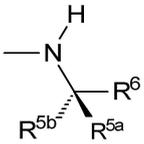


i) 이러한 태양의 첫번째 R 재해석은 치환 또는 비치환 페닐인 R⁶을 포함하는 아민이다. 상기 재해석은 (S)-1-메틸-1-페닐메틸아미노, (S)-1-메틸-1-(4-플루오로페닐)메틸아미노, (S)-1-메틸-1-(4-메틸페닐)메틸아미노, (S)-1-메틸-1-(4-메톡시페닐)메틸아미노, (S)-1-메틸-1-(2-아미노페닐)메틸아미노, (S)-1-메틸-1-(4-아미노페닐)메틸아미노 등의 비제한적 예를 포함한다.

ii) 이러한 태양의 두번째 R 재해석은 치환 또는 비치환 헤테로아릴인 R⁶을 포함하는 아민이다. 상기 재해석은 (S)-1-메틸-1-(피리딘-2-일)메틸아미노, (S)-1-메틸-1-(피리딘-3-일)메틸아미노, (S)-1-메틸-1-(피리딘-4-일)메틸아미노, (S)-1-메틸-1-(푸란-2-일)메틸아미노, (S)-1-메틸-1-(3-벤조[1,3]디옥솔-5-일)메틸아미노 등의 비제한적 예를 포함한다.

iii) 이러한 태양의 세번째 R 재해석은 C₁-C₄의 치환 또는 비치환 알킬인 R⁶을 포함하는 아민이다. 상기 재해석은 (S)-1-메틸프로필아미노, (S)-1-메틸-2-(메톡시)에틸아미노의 비제한적 예를 포함한다.

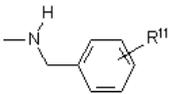
B) R^{4a}가 수소이고 R^{5a} 및 R^{5b}가 각각 C₁-C₄ 알킬인 카이랄 아미노기를 포함하며, R^{5a}, R^{5b} 및 R⁶이 동일하지 않을 경우 표시된 입체화학 및 하기 화학식을 가지는 R 단위:



i) 이러한 태양의 첫번째 R 재해석은 카이랄 중심을 가지지 않는 아민이며, 그의 비제한적 예로는 1,1-디메틸에틸아민, 1,1-디메틸벤질아민 등을 들 수 있다.

ii) 이러한 태양의 두번째 R 재해석은 치환 또는 비치환 C₁-C₄ 알킬인 R⁶을 포함하는 아민이다. 상기 재해석은 (S)-1-메틸-2-히드록시-2-메틸프로필아민, (S)-1-메틸-2-히드록시-2-메틸부틸아민 등의 비제한적 예를 포함한다.

C) R^{4a}가 수소이고, R^{4b}의 R^{5a} 및 R^{5b} 둘 모두가 수소이며 R⁶이 치환 또는 비치환 아릴인 알킬렌아릴 아민을 포함하며, 하기 화학식을 가지는 R 단위:

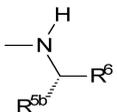


(여기서, R¹¹은 수소 또는 본 명세서에서 상기에 정의되어 있는 "치환된 단위"이다).

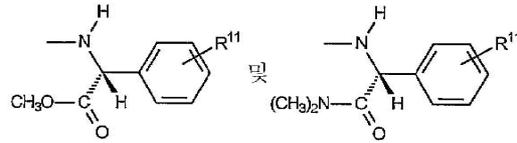
i) 이러한 태양의 첫번째 재해석은 벤질아미노, (2-아미노페닐)메틸아미노; (4-플루오로페닐)메틸아미노, (4-메톡시페닐)메틸아미노; (4-프로판술폰페닐)메틸아미노 등의 R 단위의 비제한적 예를 포함한다.

ii) 이러한 태양의 두번째 재해석은 (2-메틸페닐)메틸아미노; (3-메틸페닐)메틸아미노; (4-메틸페닐)메틸아미노 등의 R 단위의 비제한적 예를 포함한다.

D) R^{4a}가 수소이고, R^{4b}는 수소인 R^{5a}와 -CO₂R⁷ 또는 -CON(R⁷)₂인 R^{5b}를 포함하는 아민을 포함하며, 하기 화학식을 가지는 R 단위:

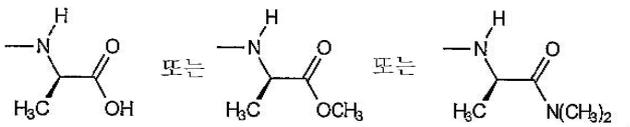


i) 이러한 태양의 첫번째 R 재해석은 치환 또는 비치환 페닐인 R⁶을 포함하는 아민이다. 이러한 재해석은 하기의 비제한적 예를 포함한다.



(여기서, R¹¹은 수소 또는 본 명세서에서 상기에 정의된 "치환기"이다).

ii) 이러한 태양의 두번째 R 재해석은 치환 또는 비치환 알킬인 R⁶을 포함하는 아민이다. 이러한 재해석은 하기의 비제한적 예를 포함한다.



R¹ 단위는 하기로부터 선택된다:

- a) 치환 또는 비치환 아릴; 또는
- b) 치환 또는 비치환 헤테로아릴.

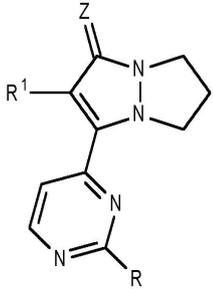
R¹ 단위의 첫번째 태양은 할로겐 치환 페닐 단위를 포함하는데, 그의 비제한적 예로는 4-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 4-클로로페닐 등을 들 수 있다.

각각의 R² 단위는 독립적으로 하기:

- a) 수소;
- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_nR^8$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$;
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
- h) 2개의 R² 단위가 함께 카르보닐 단위를 형성할 수 있는 것; 및
- i) 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되며;

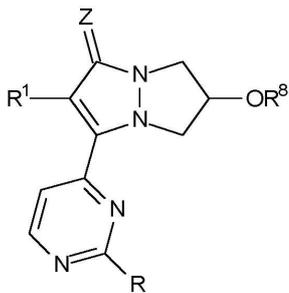
R^8 , R^{9a} , R^{9b} , 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_4 알킬, 또는 그의 혼합물이고; R^{9a} 및 R^{9b} 는 함께 3 내지 7개의 원자를 포함하는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있으며; 2개의 R^{10} 단위는 함께 3 내지 7개의 원자를 포함하는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고; j 는 0 내지 5의 지수이며, n 은 0 내지 5의 지수이다.

R^2 와 관련한 본 발명의 첫번째 태양은 하기 화학식을 가지는 골격을 포함한다:



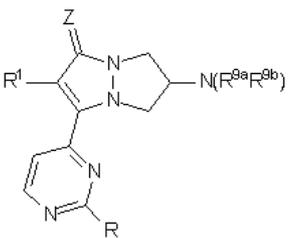
여기서, 각각의 R^2 단위는 수소이다.

두번째 태양은 하기 화학식을 가지는 골격에 관한 것이다:



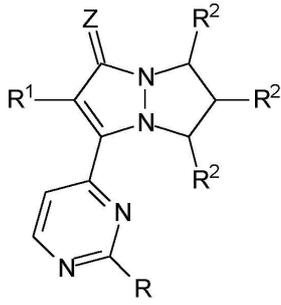
여기서, R^8 은 수소 또는 C_1 - C_4 알킬이다.

세번째 태양은 하기 화학식을 가지는 골격에 관한 것이다:



여기서, R^{9a} 및 R^{9b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이거나, R^{9a} 및 R^{9b} 는 함께 피페리딘 또는 모르폴린 고리를 형성할 수 있다.

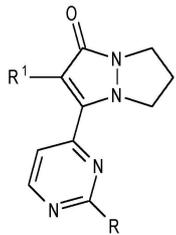
네번째 태양은 하기 화학식을 가지는 골격에 관한 것이다:



여기서, 하나의 R²는 -CO₂R¹⁰이고 다른 R² 단위는 수소이며; 하나의 R¹⁰은 수소 또는 메틸이다.

Z는 O, S, NR¹¹ 또는 NOR¹¹이며; R¹¹은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이다. Z 단위와 관련한 본 발명의 첫번째 태양은 2-R¹치환-3-(2-R-치환-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2a]피라졸-1-온을 제공하는 산소 원자를 포함하며, Z 단위에 관련한 두번째 태양은 2-R¹치환-3-(2-R-치환-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2a]피라졸-1-티온을 제공하는 황 원자를 포함하고, Z 단위와 관련한 본 발명의 세번째 태양은 NR¹¹ 단위를 포함함으로써 2-R¹치환-3-(2-R-치환-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2a]피라졸-1-일리덴아민 및 그의 유도체를 제공한다.

본 발명에 따른 첫번째 카테고리의 염증성 시토카인 방출 억제 화합물은 하기 화학식을 가지는 일반 골격을 가진다:



여기서, R 단위는 화학식 -OR³을 가지는 에테르이며, R¹ 및 R³은 하기 본 명세서의 표 I에 기술되어 있다.

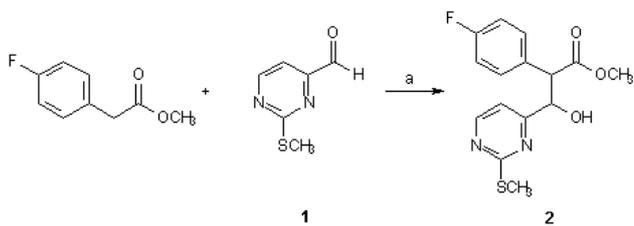
[표 I]

| 화합물 번호 | R ¹ | R |
|--------|----------------|------------------|
| 1 | 4-플루오로페닐 | 페녹시 |
| 2 | 4-플루오로페닐 | 2-플루오로페녹시 |
| 3 | 4-플루오로페닐 | 3-플루오로페녹시 |
| 4 | 4-플루오로페닐 | 4-플루오로페녹시 |
| 5 | 4-플루오로페닐 | 2,6-디플루오로페녹시 |
| 6 | 4-플루오로페닐 | 2-시아노페녹시 |
| 7 | 4-플루오로페닐 | 3-시아노페녹시 |
| 8 | 4-플루오로페닐 | 2-트리플루오로메틸페녹시 |
| 9 | 4-플루오로페닐 | 4-트리플루오로메틸페녹시 |
| 10 | 4-플루오로페닐 | N-메틸피페라딘-4-일 |
| 11 | 4-플루오로페닐 | 4-메틸페녹시 |
| 12 | 4-플루오로페닐 | 2,4-디메틸페녹시 |
| 13 | 4-플루오로페닐 | 3-N-아세틸아미노페녹시 |
| 14 | 4-플루오로페닐 | 피란-4-일옥시 |
| 15 | 4-플루오로페닐 | 4-메톡시페녹시 |
| 16 | 4-플루오로페닐 | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 |
| 17 | 2,4-디플루오로페닐 | 페녹시 |
| 18 | 2,4-디플루오로페닐 | 2-플루오로페녹시 |
| 19 | 2,4-디플루오로페닐 | 3-플루오로페녹시 |

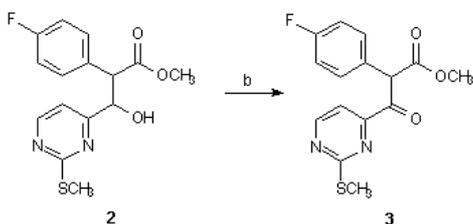
| | | |
|----|--------------|------------------|
| 20 | 2,4-디플루오로페닐 | 4-플루오로페녹시 |
| 21 | 2,4-디플루오로페닐 | 2,6-디플루오로페녹시 |
| 22 | 2,4-디플루오로페닐 | 2-시아노페녹시 |
| 23 | 2,4-디플루오로페닐 | 3-시아노페녹시 |
| 24 | 2,4-디플루오로페닐 | 2-트리플루오로메틸페녹시 |
| 25 | 2,4-디플루오로페닐 | 4-트리플루오로메틸페녹시 |
| 26 | 2,4-디플루오로페닐 | N-메틸피페라딘-4-일 |
| 27 | 2,4-디플루오로페닐 | 4-메틸페녹시 |
| 28 | 2,4-디플루오로페닐 | 2,4-디메틸페녹시 |
| 29 | 2,4-디플루오로페닐 | 3-N-아세틸아미노페녹시 |
| 30 | 2,4-디플루오로페닐 | 피란-4-일옥시 |
| 31 | 2,4-디플루오로페닐 | 4-메톡시페녹시 |
| 32 | 2,4-디플루오로페닐 | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 |
| 33 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 페녹시 |
| 34 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 2-플루오로페녹시 |
| 35 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 3-플루오로페녹시 |
| 36 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 4-플루오로페녹시 |
| 37 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 2,6-디플루오로페녹시 |
| 38 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 2-시아노페녹시 |
| 39 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 3-시아노페녹시 |
| 40 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 2-트리플루오로메틸페녹시 |
| 41 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 4-트리플루오로메틸페녹시 |
| 42 | 3-트리플루오로메틸페닐 | N-메틸피페라딘-4-일 |
| 43 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 4-메틸페녹시 |
| 44 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 2,4-디메틸페녹시 |
| 45 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 3-N-아세틸아미노페녹시 |
| 46 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 피란-4-일옥시 |
| 47 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 4-메톡시페녹시 |
| 48 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 |

이러한 카테고리를 포함하는 유사체 1-48과 그와 같은 기타 화합물은 본 명세서에서 하기에 개설되어 있는 절차에 의해 적합하게 제조될 수 있다. 하기 실시예에 있어서, R¹은 4-플루오로페닐이지만, 조제자는 본 절차에 적합한 임의의 출발 물질, 특히 메틸 페닐아세테이트, 메틸 4-클로로페닐-아세테이트 및 메틸 3-(트리플루오로메틸)페닐아세테이트를 적합하게 대용할 수 있다.

제I형 중간체에 있어서의 일반적인 방법



시약 및 조건: (a) LDA, THF; -78°C, 1시간.



시약 및 조건: (b) CrO_3 , CH_2Cl_2 ; 실온 16시간.

실시예

실시예 1

2-(4-플루오로페닐)-3-(2-메틸술팜닐-피리미딘-4-일)-3-옥소-프로피온산 메틸 에스테르(3)

하기는 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[H. Brederick 등., Chem. Ber., **97**, pp 3407-3417 (1964)]의 절차로부터 수정된 2-메틸술팜닐-피리미딘-4-카르브알데히드(1)의 제조 절차이다.

불활성 분위기 하에서 12 L의 3-목 플라스크에 N,N-디메틸-포름아미드 디메틸 아세틸(801 g) 및 피루브산 알데히드 디메틸 아세탈(779 g)을 충전시켰다. 혼합물을 18시간 동안 가열 환류시키며, 그동안 온도는 약 109°C 에서 약 80°C 로 감소시켰다. 용액을 냉각시키고 메탄올(4 L)을 첨가하여 조 잔류물을 용해시켰다. 이어서 용액을 20°C 로 냉각시키고 티오우레아(892 g, 11.7 mol)를 첨가했다. 혼합물을 약 15분 동안 교반시킨 후, 용액 온도를 18 - 28°C 범위로 유지하면서 소듐 메톡시드(741 g, 13.7 mol)를 1시간에 걸쳐 4등분하여 첨가했다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반시키고, 20°C 로 냉각시키고, 이어서 반응 온도를 17 - 29°C 의 범위로 유지하면서 메틸 요오다이드(2 kg)를 1.25시간에 걸쳐 첨가했다. 교반을 실온에서 18시간 동안 계속했다. 용액을 40 토르에서 35°C 에서 가열함으로써 메탄올 및 미반응 메틸 요오다이드를 제거하여 약 4.46 kg의 질은 잔류물을 생성하고 이를 14 L의 물과 5 L의 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 물 분획을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 유기층을 합하고 또한 진공 하에 농축시켜 685 g의 오일을 수득하고 이를 실리카 상에서 정제하여 522 g의 4-디메톡시메틸-2-메틸술팜닐-피리미딘을 수득했다.

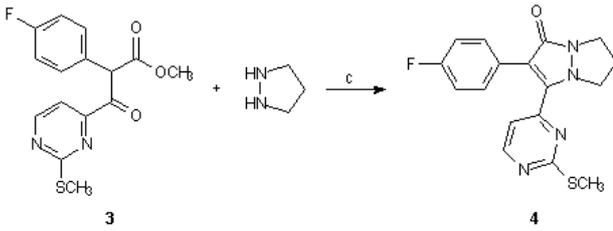
이어서 상기에서 수득된 디메틸 아세탈을 1 M HCl 중에 60°C 에서 3시간 동안 가열함으로써 유리 알데히드(free aldehyde)로 가수분해시켰다. 에틸 아세테이트를 사용한 증화를 위한 작업로 생성물을 추출하여 347 g의 조 생성물을 수득하고 이를 실리카 상에서 정제하여 401 g의 2-메틸술팜닐-피리미딘-4-카르브알데히드(1)를 수득했다.

2-(4-플루오로페닐)-3-(2-메틸술팜닐-피리미딘-4-일)-3-히드록시프로피온산 메틸 에스테르(2)의 제조: THF(70 mL) 중 리튬 디소프로필아미드(21.4 mL의 THF 중 2M 용액, 42.8 mmol)의 저온(-78°C) 용액에 THF(30 mL) 중 메틸 4-플루오로페닐-아세테이트(6.0 g, 35.7 mmol)의 용액을 적가했다. 이 용액을 -78°C 에서 1시간 동안 교반시킨 후 THF(30 mL) 중 2-메틸술팜닐-피리미딘-4-카르브알데히드(1)(6.0 g, 39.3 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가했다. 교반을 -78°C 에서 45분 동안 계속하고, 이어서 반응 용액을 수성 포화 NH_4Cl 에 부어 반응을 켄칭(quenching)했다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기상을 합하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 상에서 (33% EtOAc/헥산) 정제하여 8.7 g(76%)의 목적 생성물을 부분 입체 이성질체의 혼합물(1:1)로 수득했다.

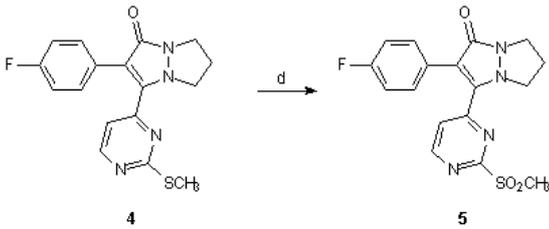
2-(4-플루오로페닐)-3-(2-메틸술팜닐-피리미딘-4-일)-3-옥소-프로피온산 메틸 에스테르(3)의 제조: CH_2Cl_2 (300 mL) 중 CrO_3 의 현탁물에 피리딘을 첨가했다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 격렬하게 교반시켰다. CH_2Cl_2 중 상기에서 제조한 조 2-(4-플루오로페닐)-3-(2-메틸술팜닐-피리미딘-4-일)-3-히드록시프로피온산 메틸 에스테르(2)의 용액(50 mL)을 크롬 현탁물에 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시키고, 에테르(1 L)로 희석시키고 셀라이트(Celite) 패드를 통하여 여과시켰다. 여과액을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 상에서 (25% EtOAc/헥산) 정제하여 3.7 g(43% 수율)의 목적 생성물을 황색 고체로 수득했다.

하기 실시예는 피라졸리딘을 이용한 6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온 고리 시스템의 형성에 관한 것이지만, 조제자는 치환 시클릭 히드라진 시약을 이용하여 수소가 아닌 R^2 고리 단위를 가지는 다른 골격, 특히 3-메틸피라졸리딘을 성취할 수 있다.

제II형 중간체에 있어서의 일반적인 방법



시약 및 조건: (c) 피리딘; 90°C, 16시간.



시약 및 조건: (d) 옥손(Oxone)[®], MeOH/THF/H₂O; 실온 1시간.

실시예 2

2-(4-플루오로페닐)-3-(2-메탄술폰닐-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온(5)

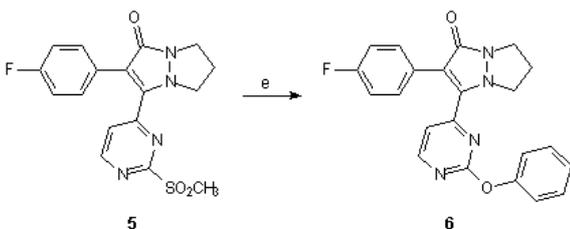
2-(4-플루오로페닐)-3-(2-메틸술폰닐-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온(4)의 제조:
 피리딘(100 mL) 중 피라졸리딘(7.8 g, 54.16 mmol)의 용액에 2-(4-플루오로페닐)-3-(2-메틸술폰닐-피리미딘-4-일)-3-옥소-프로피온산 메틸 에스테르(3)(11.5 g, 36.1 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 90°C 로 가열했다. 용매를 진공 하에 제거하고 생성된 잔류물을 실리카 상에서 (100% EtOAc, 이어서 10% MeOH/EtOAc) 정제하여 3.9 g (37% 수율)의 목적 생성물을 황색 고체로 수득했다.

2-(4-플루오로페닐)-3-(2-메탄술폰닐-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온(5)의 제조:
 THF:메탄올(56 mL의 1:1 혼합물) 중 2-(4-플루오로페닐)-3-(2-메틸술폰닐-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온(4)(1.3 g, 3.8 mmol)의 용액에 물(42 mL) 중 옥손[®] (포타슘 퍼옥시모노술포이트)(9.34 g, 15.2 mmol)의 용액을 적가했다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 수성 NaHCO₃으로 희석시키고 에틸 아세테이트로 3회 추출했다. 유기층을 합하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 목적 생성물을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용했다.

하기는 제II형 중간체 화합물을 카테고리 I의 염증성 시토카인 방출 억제제의 제조에 이용할 수 있는 절차이다.

실시예 3

2-(4-플루오로페닐)-3-(2-페녹시-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로-[1,2-a]피라졸-1-온(6)



시약 및 조건: (e) 페놀, NaH, THF, 1.5시간 실온.

2-(4-플루오로페닐)-3-(2-페녹시-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로-[1,2-a]피라졸-1-온(6)의 제조:
 THF(5 mL) 중 페놀(0.66 g, 7.08 mmol)의 용액에 NaH(0.24 g, 5.91 mmol), 이어서 THF(2 mL) 중 본 발명에서 상기에서 제조한 조 2-(4-플루오로페닐)-3-(2-메탄술폰닐-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온(5)(0.25 g, 0.67 mmol)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반시키고, 수성 NaHCO₃으로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 2회 추출했다. 유기층을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 실리카 상에서 (100% EtOAc, 이어서 10% MeOH/EtOAc) 정제하여 0.35 g(38% 수율)의 목적 생성물을 황색 고체로 제공했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 2H), 7.40 (ddd, *J* = 5.4, 5.4 Hz, 2H), 7.35-7.22 (m, 3H), 7.10 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H); HRMS: C₂₂H₁₈FN₄O₂ (M + H)⁺의 이론치: 389.1414; 실측치: 389.1407. 본 화합물은 표 I의 유사체 1에 해당한다.

카테고리 I의 첫번째 태양으로부터의 하기 화합물은 본 명세서에서 상기한 절차로 제조할 수 있다.

N-(3-(4-[2-(4-플루오로-페닐)-3-옥소-6,7-디히드로-3H,5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-일]-피리미딘-2-일옥시)-페닐)-아세트아미드; ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.17 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 5.1 Hz, 6.92-6.80 (m, 1H), 3.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.06 (s, 3H); HRMS: C₂₄H₂₀FN₅O₃ (M + H)⁺의 이론치: 446.1628; 실측치: 446.1606.

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(2,4-디메틸페녹시)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로-[1,2-a]피라졸-1-온; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (dd, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.14-7.00 (m, 5H), 6.88 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); HRMS: C₂₄H₂₁FN₄O₂ (M + H)⁺의 이론치: 417.1727; 실측치: 417.1727.

2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-페녹시-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로-[1,2-a]피라졸-1-온; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.60-7.46 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.01 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.91-6.83 (m, 2H), 4.09 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H); MS (M + H)⁺ 407.2.

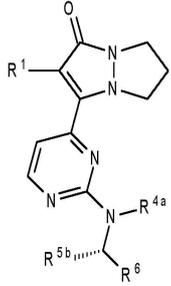
2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(4-플루오로페녹시)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로-[1,2-a]피라졸-1-온; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.21-7.10 (m, 5H), 6.91 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.42-4.35 (m, 2H), 4.10-4.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.71 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H); MS (M + H)⁺ 406.9.

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(2,6-디플루오로페녹시)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로-[1,2-a]피라졸-1-온; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.15-7.07 (m, 5H), 6.98 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.70 (dt, *J* = 8.2, 8.2 Hz, 2H); MS (M + H)⁺ 425.2.

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(2-플루오로페녹시)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로-[1,2-a]피라졸-1-온; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.41-7.23 (m, 6H), 7.11 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.00 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.66 (dt, *J* = 8.2, 8.2 Hz, 2H); MS (M + H)⁺ 407.2.

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(3-플루오로페녹시)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로-[1,2-a]피라졸-1-온;
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.49–7.38 (m, 3H), 7.11 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.04–6.98 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.66 (dt, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 2H); MS (M + H)⁺ 406.9.

본 발명에 따른 카테고리 I의 염증성 시토카인 방출 억제 화합물의 두번째 태양은 하기 화학식을 가지는 일반 골격을 가진다:



여기서, R 단위는 화학식 -NR^{4a}[CHR^{5b}]R⁶을 가지는 아민이며, R¹, R^{4a}, R^{5b} 및 R⁶은 본 명세서의 하기 표 II에 기술되어 있다. R^{5b}의 입체화학은 R^{5b} 또는 R⁶이 수소가 아닐 경우 나타내어지는 형태이다.

[표 II-1]

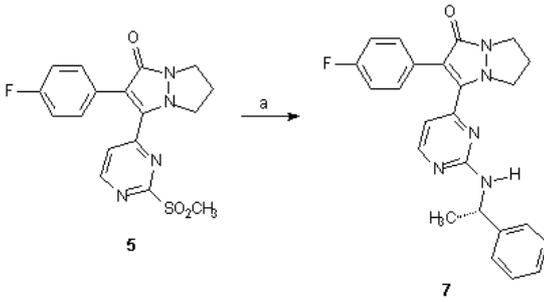
| 화합물 번호 | R ¹ | R ^{4a} | R ^{5b} | R ⁶ |
|--------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| 49 | 4-플루오로페닐 | H | H | 페닐 |
| 50 | 4-플루오로페닐 | H | H | 4-플루오로페닐 |
| 51 | 4-플루오로페닐 | H | H | 2-아미노페닐 |
| 52 | 4-플루오로페닐 | H | H | 2-메틸페닐 |
| 53 | 4-플루오로페닐 | H | H | 4-메틸페닐 |
| 54 | 4-플루오로페닐 | H | H | 4-메톡시페닐 |
| 55 | 4-플루오로페닐 | H | H | 4-(프로판술폰닐)페닐 |
| 56 | 4-플루오로페닐 | H | H | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 |
| 57 | 4-플루오로페닐 | H | H | 피리딘-2-일 |
| 58 | 4-플루오로페닐 | H | H | 피리딘-3-일 |
| 59 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | 페닐 |
| 60 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | 4-플루오로페닐 |
| 61 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | 2-아미노페닐 |
| 62 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | 2-메틸페닐 |
| 63 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | 4-메틸페닐 |
| 64 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | 4-메톡시페닐 |
| 65 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | 4-(프로판술폰닐)페닐 |

[표 II-2]

| 화합물 번호 | R ¹ | R ^{4a} | R ^{5b} | R ⁶ |
|--------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| 66 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 |
| 67 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | 피리딘-2-일 |
| 68 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | 피리딘-3-일 |

| | | | | |
|-----|--------------|---|----|--------------------|
| 69 | 4-플루오로페닐 | H | H | H |
| 70 | 4-플루오로페닐 | H | H | 메틸 |
| 71 | 4-플루오로페닐 | H | H | 에틸 |
| 72 | 4-플루오로페닐 | H | H | 비닐 |
| 73 | 4-플루오로페닐 | H | H | 시클로프로필 |
| 74 | 4-플루오로페닐 | H | H | 시클로헥실 |
| 75 | 4-플루오로페닐 | H | H | 메톡시메틸 |
| 76 | 4-플루오로페닐 | H | H | 메톡시메틸 |
| 77 | 4-플루오로페닐 | H | H | 1-히드록시-1-메틸에틸 |
| 78 | 4-플루오로페닐 | H | H | -CO ₂ H |
| 79 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | H |
| 80 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | 메틸 |
| 81 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | 에틸 |
| 82 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | 비닐 |
| 83 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | 시클로프로필 |
| 84 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | 시클로헥실 |
| 85 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | 메톡시메틸 |
| 86 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | 메톡시메틸 |
| 87 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | 1-히드록시-1-메틸에틸 |
| 88 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | -CO ₂ H |
| 89 | 3-트리플루오로메틸페닐 | H | 메틸 | 페닐 |
| 90 | 3-트리플루오로메틸페닐 | H | 메틸 | 4-플루오로페닐 |
| 91 | 3-트리플루오로메틸페닐 | H | 메틸 | 2-아미노페닐 |
| 92 | 3-트리플루오로메틸페닐 | H | 메틸 | 2-메틸페닐 |
| 93 | 3-트리플루오로메틸페닐 | H | 메틸 | 4-메틸페닐 |
| 94 | 3-트리플루오로메틸페닐 | H | 메틸 | 4-메톡시페닐 |
| 95 | 3-트리플루오로메틸페닐 | H | 메틸 | 4-(프로판술포닐)페닐 |
| 96 | 3-트리플루오로메틸페닐 | H | 메틸 | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 |
| 97 | 3-트리플루오로메틸페닐 | H | 메틸 | 피리딘-2-일 |
| 98 | 3-트리플루오로메틸페닐 | H | 메틸 | 피리딘-3-일 |
| 99 | 3-트리플루오로메틸페닐 | H | 메틸 | H |
| 100 | 3-트리플루오로메틸페닐 | H | 메틸 | 메틸 |
| 101 | 3-트리플루오로메틸페닐 | H | 메틸 | 에틸 |
| 102 | 3-트리플루오로메틸페닐 | H | 메틸 | 비닐 |
| 103 | 3-트리플루오로메틸페닐 | H | 메틸 | 시클로프로필 |
| 104 | 3-트리플루오로메틸페닐 | H | 메틸 | 시클로헥실 |
| 105 | 3-트리플루오로메틸페닐 | H | 메틸 | 메톡시메틸 |
| 106 | 3-트리플루오로메틸페닐 | H | 메틸 | 메톡시메틸 |
| 107 | 3-트리플루오로메틸페닐 | H | 메틸 | 1-히드록시-1-메틸에틸 |
| 108 | 3-트리플루오로메틸페닐 | H | 메틸 | -CO ₂ H |

화합물(5)과 같은 중간체를 편리한 출발 지점으로 이용하여 이러한 카테고리의 기술 사항 내에 포함되는 유사체 49-108 및 기타 유사체를 본 명세서에서 하기에 개시한 절차로 적합하게 제조할 수 있다. 하기 실시예에 있어서, R¹은 4-플루오로페닐이지만, 조제자는 본 절차에 적합한 임의의 출발 물질, 특히 메틸 페닐아세테이트, 메틸 4-클로로페닐-아세테이트 및 메틸 3-(트리플루오로메틸)페닐아세테이트를 적합하게 대응할 수 있다.



시약 및 조건: (a) (S)-(-)- α -메틸벤질아민, 톨루엔, 140°C, 12시간.

실시예 4

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(S)-(1-페닐에틸아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온(7)

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(S)-(1-페닐에틸아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온(7)의 제조: 본 발명에서 상기에서 제조한 조 2-(4-플루오로페닐)-3-(2-메탄술포닐-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온(5)(0.86 g, 2.3 mmol) 및 (S)-(-)- α -메틸-벤질 아민(10.5 mL, 81.6 mmol)의 용액을 톨루엔(18 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 12시간 동안 140°C 로 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공하에 제거했다. 생성된 잔류물을 실리카 상에서 (1:1 EtOAc/헥산) 정제하여 표 II의 유사체 59에 해당하는 목적 생성물을 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 7H), 7.04 (ddd, *J* = 9.0, 6.9, 2.1 Hz, 2H), 6.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.68 (bd s, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.97 (dt, *J* = 7.5, 7.5, 7.5 Hz, 2H), 2.45 (bd s, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H); HRMS: C₂₄H₂₂FN₅O (M + H)⁺의 이론치: 416.1887; 실측치: 416.1897.

카테고리 I의 두번째 태양으로부터의 하기 화합물을 본 명세서에서 상기한 절차로 제조할 수 있다.

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(N'-메틸-N'-페닐히드라지노)-피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.85 (t, 7.8 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 3.39 (s, 3H), 2.48-2.33 (m, 2H); MS (M + H)⁺ 417.2.

(R)-{4-[2-(4-플루오로페닐)-3-옥소-6,7-디히드로-3H,5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-일]-피리미딘-2-일아미노}-페닐아세트산 메틸 에스테르; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 7.54-7.24 (m, 7H), 7.04 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.65-5.58 (m, 2H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78-3.68 (m, 2H), 1.67 (m, 2H); MS (M + H)⁺ 460.0.

2-(4-플루오로페닐)-3-(2-벤질아미노피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.45-7.29 (m, 9H), 7.06 (dd, *J* = 9.0, 8.4 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.80-3.65 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 2H); MS (M + H)⁺ 402.1.

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(1-(S)-메틸에틸아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 7.46-7.40 (m, 2H), 7.05 (dt, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 2H), 6.38 (dd, *J* = 4.8, 3.0 Hz, 1H), 5.11 (bd s, 1H), 4.13-3.96 (m, 5H), 2.73 (dt, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 2H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); HRMS: C₂₀H₂₂FN₅O (M + H)⁺의 이론치: 368.1886; 실측치: 386.1880.

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(알릴아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.20 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 9.0, 5.4 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.00 (dddd, *J* = 7.2, 7.2, 7.2, 5.1 Hz, 1H), 5.45 (bd s, 1H), 5.28 (dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1H), 5.20 (dd, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 6H), 2.71 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H); HRMS: C₁₉H₁₈FN₅O (M + H)⁺의 이론치: 352.1573; 실측치: 352.1582.

2-(4-플루오로페닐)-3-{2-[1-(*S*)-(4-메틸페닐)에틸아미노]피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.15 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.7, 5.7 Hz, 2H), 7.28-7.27 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.41 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 4H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); HRMS: C₂₅H₂₄FN₅O (M + H)⁺의 이론치: 430.2043; 실측치: 430.2057.

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(1-(*S*)-시클로헥실-에틸아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.16 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 9.0, 5.7 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.37 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.12 (bd s, 1H), 4.14-4.02 (m, 4H), 3.99-3.92 (m, 1H), 2.73 (dt, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 2H), 1.88-1.63 (m, 4H), 1.54-1.40 (m, 1H), 1.28-1.03 (m, 6H), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); HRMS: C₂₄H₂₈FN₅O (M + H)⁺의 이론치: 421.2279; 실측치: 421.2264.

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(1-(*R*)-페닐에틸아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.11 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.43-7.23 (m, 7H), 7.05 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.43 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.16-3.94 (m, 2H), 2.58-2.38 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); MS (M + H)⁺ 416.0.

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(*tert*-부틸아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.11 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 6.9, 3.3 Hz, 2H), 7.08 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 4H), 2.77 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H); MS (M + H)⁺ 368.1

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(2-히드록시-1,2-디메틸프로필아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.99 (m, 1H), 7.40 (dd, *J* = 9.0, 5.7 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.24-4.10 (m, 5H), 2.83 (dt, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 2H), 1.51-1.36 (m, 9H); MS (M + H)⁺ 398.1.

2-(4-플루오로페닐)-3-[(2-시클로프로필아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.17 (m, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.15 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.77 (dt, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 2H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.71-0.66 (m, 2H); MS (M + H)⁺ 352.0.

2-(4-플루오로페닐)-3-[(2-시클로프로필메틸)아미노]피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.17 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.07 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.55 (bd s, 1H), 4.15-4.05 (m, 4H), 3.31 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.78 (dt, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 2H), 1.18 (m, 1H), 0.60 (m, 2H), 0.30 (m, 2H); MS (M + H)⁺ 366.0.

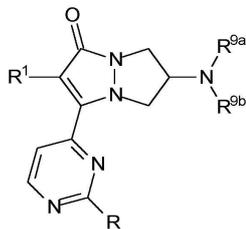
2-(4-플루오로페닐)-3-[(2-메톡시에틸아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.20-4.03 (m, 4H), 3.68-3.41 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 2.74 (dt, J = 6.9, 6.9 Hz, 2H); MS (M + H)⁺ 370.0.

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(2-메톡시-1-(S)-메틸에틸아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.1, 5.4 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.13 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.72 (dt, J = 6.9, 6.9 Hz, 2H), 1.30 (s, 3H); MS (M + H)⁺ 384.0.

2-(4-플루오로페닐)-3-{2-[1-(S)-(4-플루오로페닐)에틸아미노]피리미딘-4-일}-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.18-3.98 (m, 2H), 2.61-2.45 (m, 2H), 1.64 (d, J = 6.9 Hz, 3H); MS (M + H)⁺ 433.9.

2-(4-플루오로페닐)-3-{2-[(피리딘-3-일메틸)아미노]피리미딘-4-일}-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온; ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8.69-8.51 (m, 2H), 8.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.77 (bd s, 1H), 4.69 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.62 (dt, J = 8.7, 8.7 Hz, 2H); MS (M + H)⁺ 403.1.

본 발명에 따른 두번째 카테고리의 염증성 시토카인 방출 억제 화합물은 하기 화학식을 가지는 일반 골격을 가진다:



여기서, R 단위는 화학식 -OR³을 가지는 에테르이며 R^{9a} 및 R^{9b}는 함께 본 명세서의 하기 표 III에 기술한 고리를 형성한다.

[표 III-1]

| 화합물 번호 | R ¹ | R ³ | R ^{9a} /R ^{9b} 고리 |
|--------|----------------|----------------|-------------------------------------|
| 109 | 4-플루오로페닐 | 페녹시 | 모르폴리닐 |
| 110 | 4-플루오로페닐 | 2-플루오로페녹시 | 모르폴리닐 |
| 111 | 4-플루오로페닐 | 3-플루오로페녹시 | 모르폴리닐 |
| 112 | 4-플루오로페닐 | 4-플루오로페녹시 | 모르폴리닐 |
| 113 | 4-플루오로페닐 | 2,6-디플루오로페녹시 | 모르폴리닐 |
| 114 | 4-플루오로페닐 | 2-시아노페녹시 | 모르폴리닐 |
| 115 | 4-플루오로페닐 | 3-시아노페녹시 | 모르폴리닐 |
| 116 | 4-플루오로페닐 | 2-트리플루오로메틸페녹시 | 모르폴리닐 |
| 117 | 4-플루오로페닐 | 4-트리플루오로메틸페녹시 | 모르폴리닐 |
| 118 | 4-플루오로페닐 | 2-메틸페녹시 | 모르폴리닐 |
| 119 | 4-플루오로페닐 | 4-메틸페녹시 | 모르폴리닐 |
| 120 | 4-플루오로페닐 | 2,4-디메틸페녹시 | 모르폴리닐 |
| 121 | 4-플루오로페닐 | 3-N-아세틸아미노페녹시 | 모르폴리닐 |

| | | | |
|-----|----------|------------------|----------|
| 122 | 4-플루오로페닐 | 2-메톡시페녹시 | 모르폴리닐 |
| 123 | 4-플루오로페닐 | 4-메톡시페녹시 | 모르폴리닐 |
| 124 | 4-플루오로페닐 | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 | 모르폴리닐 |
| 125 | 4-플루오로페닐 | 페녹시 | 피페리딘-1-일 |
| 126 | 4-플루오로페닐 | 2-플루오로페녹시 | 피페리딘-1-일 |
| 127 | 4-플루오로페닐 | 3-플루오로페녹시 | 피페리딘-1-일 |
| 128 | 4-플루오로페닐 | 4-플루오로페녹시 | 피페리딘-1-일 |
| 129 | 4-플루오로페닐 | 2,6-디플루오로페녹시 | 피페리딘-1-일 |
| 130 | 4-플루오로페닐 | 2-시아노페녹시 | 피페리딘-1-일 |
| 131 | 4-플루오로페닐 | 3-시아노페녹시 | 피페리딘-1-일 |
| 132 | 4-플루오로페닐 | 2-트리플루오로메틸페녹시 | 피페리딘-1-일 |
| 133 | 4-플루오로페닐 | 4-트리플루오로메틸페녹시 | 피페리딘-1-일 |
| 134 | 4-플루오로페닐 | 2-메틸페녹시 | 피페리딘-1-일 |
| 135 | 4-플루오로페닐 | 4-메틸페녹시 | 피페리딘-1-일 |

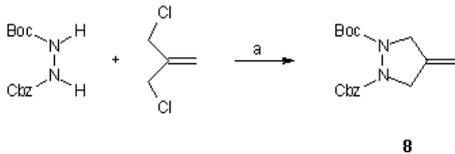
[표 III-2]

| 화합물 번호 | R ¹ | R ³ | R ^{9a} /R ^{9b} 고리 |
|--------|----------------|------------------|-------------------------------------|
| 136 | 4-플루오로페닐 | 2,4-디메틸페녹시 | 피페리딘-1-일 |
| 137 | 4-플루오로페닐 | 3-N-아세틸아미노페녹시 | 피페리딘-1-일 |
| 138 | 4-플루오로페닐 | 2-메톡시페녹시 | 피페리딘-1-일 |
| 139 | 4-플루오로페닐 | 4-메톡시페녹시 | 피페리딘-1-일 |
| 140 | 4-플루오로페닐 | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 | 피페리딘-1-일 |
| 141 | 4-플루오로페닐 | 페녹시 | 피페라진-1-일 |
| 142 | 4-플루오로페닐 | 2-플루오로페녹시 | 피페라진-1-일 |
| 143 | 4-플루오로페닐 | 3-플루오로페녹시 | 피페라진-1-일 |
| 144 | 4-플루오로페닐 | 4-플루오로페녹시 | 피페라진-1-일 |
| 145 | 4-플루오로페닐 | 2,6-디플루오로페녹시 | 피페라진-1-일 |
| 146 | 4-플루오로페닐 | 2-시아노페녹시 | 피페라진-1-일 |
| 147 | 4-플루오로페닐 | 3-시아노페녹시 | 피페라진-1-일 |
| 148 | 4-플루오로페닐 | 2-트리플루오로메틸페녹시 | 피페라진-1-일 |
| 149 | 4-플루오로페닐 | 4-트리플루오로메틸페녹시 | 피페라진-1-일 |
| 150 | 4-플루오로페닐 | 2-메틸페녹시 | 피페라진-1-일 |
| 151 | 4-플루오로페닐 | 4-메틸페녹시 | 피페라진-1-일 |
| 152 | 4-플루오로페닐 | 2,4-디메틸페녹시 | 피페라진-1-일 |
| 153 | 4-플루오로페닐 | 3-N-아세틸아미노페녹시 | 피페라진-1-일 |
| 154 | 4-플루오로페닐 | 2-메톡시페녹시 | 피페라진-1-일 |
| 155 | 4-플루오로페닐 | 4-메톡시페녹시 | 피페라진-1-일 |
| 156 | 4-플루오로페닐 | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 | 피페라진-1-일 |
| 157 | 4-플루오로페닐 | 페녹시 | 피롤리딘-1-일 |
| 158 | 4-플루오로페닐 | 2-플루오로페녹시 | 피롤리딘-1-일 |
| 159 | 4-플루오로페닐 | 3-플루오로페녹시 | 피롤리딘-1-일 |
| 160 | 4-플루오로페닐 | 4-플루오로페녹시 | 피롤리딘-1-일 |
| 161 | 4-플루오로페닐 | 2,6-디플루오로페녹시 | 피롤리딘-1-일 |
| 162 | 4-플루오로페닐 | 2-시아노페녹시 | 피롤리딘-1-일 |
| 163 | 4-플루오로페닐 | 3-시아노페녹시 | 피롤리딘-1-일 |
| 164 | 4-플루오로페닐 | 2-트리플루오로메틸페녹시 | 피롤리딘-1-일 |
| 165 | 4-플루오로페닐 | 4-트리플루오로메틸페녹시 | 피롤리딘-1-일 |
| 166 | 4-플루오로페닐 | 2-메틸페녹시 | 피롤리딘-1-일 |
| 167 | 4-플루오로페닐 | 4-메틸페녹시 | 피롤리딘-1-일 |
| 168 | 4-플루오로페닐 | 2,4-디메틸페녹시 | 피롤리딘-1-일 |
| 169 | 4-플루오로페닐 | 3-N-아세틸아미노페녹시 | 피롤리딘-1-일 |

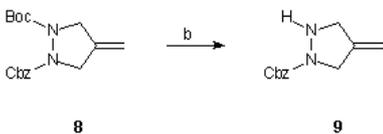
| | | | |
|-----|----------|------------------|----------|
| 170 | 4-플루오로페닐 | 2-메톡시페녹시 | 피롤리딘-1-일 |
| 171 | 4-플루오로페닐 | 4-메톡시페녹시 | 피롤리딘-1-일 |
| 172 | 4-플루오로페닐 | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 | 피롤리딘-1-일 |

하기는 본 발명에 따른 카테고리 II의 첫번째 태양에 속하는 화합물의 제조 방법이다. 제1 단계는 제III형 중간체를 이용하여 R¹ 단위(본 실시예에서는 4-플루오로페닐)를 분자 내로 도입하는 것을 포함한다. 화합물(11)과 같은 중간체 케톤을 다음 순서에서 사용하여, 선택된 아미노 단위를 피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온 고리 시스템의 6-위치에 도입할 수 있다.

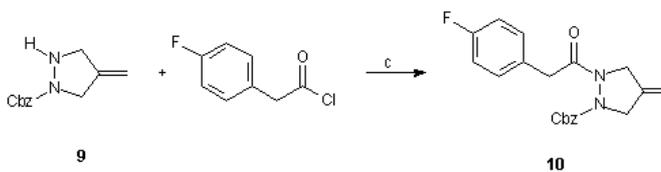
제III형 중간체에 있어서의 일반적인 방법



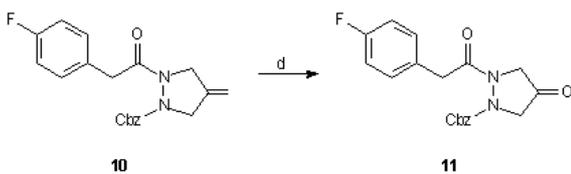
시약 및 조건: (a) NaH, DMF, 실온, 12시간



시약 및 조건: (b) SOCl₂, MeOH, 0°C 내지 실온, 18시간



시약 및 조건: (c) NaOH, CH₂Cl₂/물, 실온 18시간.



시약 및 조건: (d) O₃, CH₂Cl₂, DMS; -78°C 내지 실온 18시간.

실시예 5

2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-옥소-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르(11)

4-메틸렌피라졸리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2- tert -부틸 에스테르(8)의 제조: DMF(80 mL) 중 NaH(3.81 g, 95.4 mmol)의 현탁물에 DMF(20 mL) 중 N-Cbz-N'-Boc-히드라진(12.1 g, 45.4 mmol)의 용액을 적가했다. 반응 혼합물을 약 20분 동안 교반시키고, 3-클로로-2-클로로메틸-프로펜(5.8 mL, 50 mmol)을 적가하고, TLC로 분석시 반응이 완료될 때까지, 대략 12시간 동안 반응물을 실온에서 교반시켰다. 반응 용액을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 수층을 용매로 수회 더 추출했다. 합한 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 목적 생성물을 투명한 오일로 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용했다.

4-메틸렌-피라졸리딘-1-카르복실산 1-벤질 에스테르(9)의 제조: 0℃ 에서 메탄올(300 mL) 중 조 4-메틸렌피라졸리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-*tert*-부틸 에스테르(8)(30 g)의 용액에 티오닐 클로라이드를 적가했다. 반응물을 실온으로 가온하고 추가로 18시간 동안 교반시켰다. 진공 하에 반응물을 농축시켜 정치시 결정화하는 황색 오일을 수득하여 23 g(97% 수율)의 목적 생성물을 HCl 염으로 제공했다.

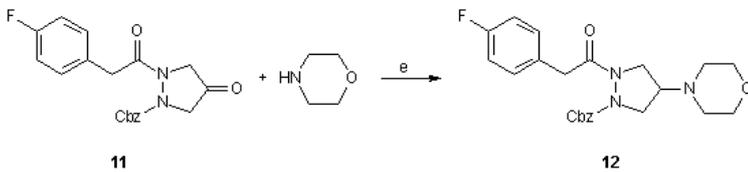
2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-메틸렌-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르(10)의 제조: 신속하게 교반시키면서 수산화나트륨(0.12 g, 3 mmol)을 1:2의 물/메틸렌 클로라이드 용액(30 mL)에 용해시키고 이어서 실온에서 4-메틸렌-피라졸리딘-1-카르복실산 1-벤질 에스테르(9)(0.62 g, 2.8 mmol)를 첨가했다. (4-플루오로페닐)아세틸 클로라이드 (0.39 mL, 4.2 mmol)를 첨가하고, 반응물을 18시간 동안 교반시킨 후 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석시키고 층들을 분리시켰다. 수성층을 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 유기층을 합하고, 건조시키고, 여과시켰다. 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 실리카 상에서 (1:3의 에틸 아세테이트/헥산) 정제하여 0.54 g(62 % 수율)의 목적 생성물을 제공했다.

2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-옥소-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르(11)의 제조: -78℃ 에서 오존 기체로 메틸렌 클로라이드(15 mL) 중 2-[2-(4-플루오로페닐)-아세틸]-4-메틸렌-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (10)(0.28 g, 0.8 mmol)의 용액에 거품을 내어 상기 용액이 청색을 보유하도록 했다. 오존원을 제거하고, 디메틸 술폭시드 (0.23 mL)를 첨가하고, 반응 용액을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고 생성된 오일을 실리카 상에서 (1:3의 에틸 아세테이트/헥산) 정제하여 0.15 g(53 % 수율)의 목적 생성물을 투명한 오일로 수득했다.

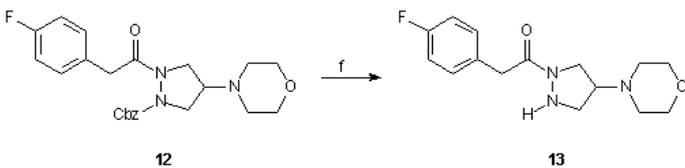
하기 실시예에 개선했 바와 같이 제III형의 합성 중간체, 예를 들어 화합물(11)을 목적하는 6-위치의 아미노 부분의 도입을 위한 주형으로 사용할 수 있다.

제IV형 중간체에 있어서의 일반적인 방법:

카테고리 II의 유사체의 첫번째 태양을 포함하는 화합물의 골격 내로의 6-아미노 단위의 도입.



시약 및 조건: (e) Na(OAc)₃BH, HOAc, THF; 실온 12시간.



시약 및 조건: (f) H₂; Pd/C, MeOH.

실시예 6

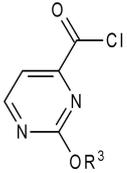
2-(4-플루오로페닐)-1-(4-모르폴린-4-일-피라졸리딘-1-일)-에탄온(13)

2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-모르폴린-4-일-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르(12)의 제조: 실온에서 THF 중 2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-옥소-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르(11)(0.14 g, 0.4 mmol) 및 모르폴린(0.038 mL, 0.43 mmol)의 용액에 Na(OAc)₃BH(0.125 g, 0.6 mmol) 및 HOAc(0.022 mL, 0.4 mmol)를 첨가했다. 이 용액을 12시간 동안 교반시키고 이어서 디에틸 에테르와 NaHCO₃ 사이에 분배시켰다. 수성층을 에테르로 수회 추

출하고, 유기층을 합하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 투명한 오일을 수득하고 이를 에테르에 재용해시키고 1당량의 에테르성 HCl을 첨가하고 백색 고체를 형성시켰다. 이 고체를 여과로 수집하고 100 mg (60% 수율)의 목적 생성물을 HCl 염으로 분리했다.

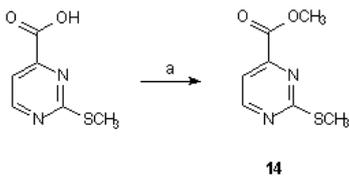
2-(4-플루오로페닐)-1-(4-모르폴린-4-일-피라졸리딘-1-일)-에탄온(13)의 제조: 2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-모르폴린-4-일-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 HCl 염(12)(100 mg, 0.2 mmol)을 메탄올에 용해시키고 Pd/C(5 mg)를 첨가했다. 이어서 용액을 파르(Parr®) 수소화 장치에서 3일 동안 수소화한 후 촉매를 여과로 제거하고 여과액을 진공 하에 농축시켜 55 mg(81% 수율)의 목적 생성물을 황갈색 고체로 수득했다.

일단 선택된 6-아미노 단위가 2-R¹-치환-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온 골격 상의 적소에 존재하면, 선택된 R 단위를 포함하는 최종 유사체의 절편을 수렴성 합성 단계를 이용하여 어셈블링할 수 있다. 이 단계는 하기 화학식:

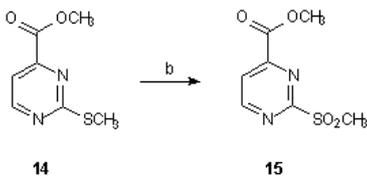


을 가지는 제V형 중간체 화합물을 사용함으로써 목적하는 -OR³ 단위를 골격 내로 도입시키며, 상기 제V형 중간체는 본 명세서의 하기 방법에 개시한 절차에 따라 제조할 수 있다.

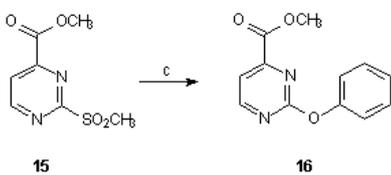
제V형 중간체에 있어서의 일반적인 방법



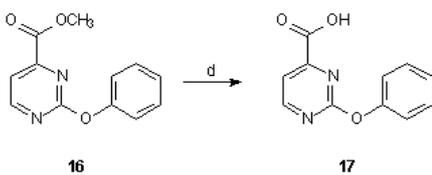
시약 및 조건: (a) SOCl₂, MeOH; 실온 12시간.



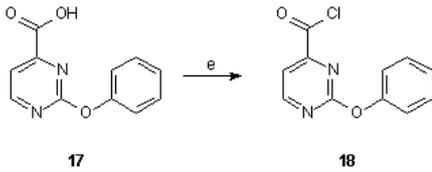
시약 및 조건: (b) 옥손®, MeOH/THF/H₂O; 실온 12시간.



시약 및 조건: (c) 페놀, NaH, THF; 실온 12시간.



시약 및 조건: (d) NaOH MeOH/H₂O; 실온 1.5시간.



시약 및 조건: (e) 옥살릴 클로라이드, CH₂Cl₂/DMF; 실온 2시간.

실시예 7

2-페녹시-피리미딘-4-카르보닐 클로라이드(18)

2-메틸술폰파닐-피리미딘-4-카르복실산 메틸 에스테르(14)의 제조: 메탄올(200 mL) 중 2-메틸술폰파닐-피리미딘-4-카르복실산(15 g, 88 mmol)의 현탁물에 티오닐 클로라이드(25 mL)를 적가했다. 이 용액을 실온으로 가온하고 12시간 동안 교반시켰다. 이어서 용액을 진공 하에 농축시키고 남아있는 황색 고체를 메틸렌 클로라이드에서 처리하고 재농축시켜 19 g (97% 수율)의 목적 생성물의 HCl 염을 백색 고체로 수득했다.

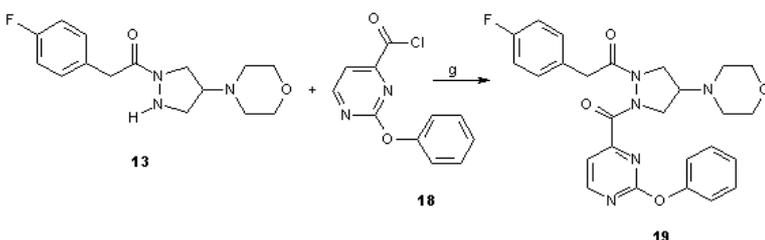
2-메탄술폰파닐-피리미딘-4-카르복실산 메틸 에스테르(15)의 제조: 0℃ 에서 옥손[®] (211.7 g, 344 mmol) 수용액(1 L)을 1:1의 메탄올/THF(1 L) 중 2-메틸-술폰파닐-피리미딘-4-카르복실산 메틸 에스테르(14)(19 g, 86.1 mmol)의 용액에 적가했다. 반응 용액을 실온으로 가온하고 1.5시간 동안 교반시켰다. 생성된 현탁물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에 분배시켰다. 수성상을 NaOH의 첨가로 알칼리성으로 만들고 용매로 재추출했다. 합한 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 18.4 g의 목적 생성물을 황색 오일로 수득했다.

2-페녹시-피리미딘-4-카르복실산 메틸 에스테르(16)의 제조: 실온에서 NaH(3.5의 60% 현탁물, 87.4 mmol)를 THF(100 mL) 중 페놀(8.23 g, 87.4 mmol)의 용액에 첨가했다. 2-메탄술폰파닐-피리미딘-4-카르복실산 메틸 에스테르(15)(6.3 g, 29.1 mmol)를 THF(60 mL)에 용해시키고 페놀 용액에 적가했다. 반응물을 12시간 동안 교반시키고 이어서 포화수성 NH₄Cl의 첨가로 반응을 쉐킹했다. 수성상을 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 합한 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 조 오일을 수득하고, 이를 실리카 상에서 (2:3의 에틸 아세테이트/헥산) 정제하여 1.72 g(25% 수율)의 목적 생성물을 백색 고체로 수득했다.

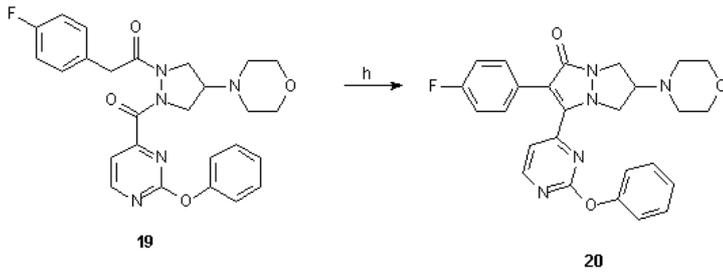
2-페녹시-피리미딘-4-카르복실산(17)의 제조: 실온에서 메탄올(50 mL) 중 2-페녹시-피리미딘-4-카르복실산 메틸 에스테르(16)(1.72 g, 74.8 mmol)의 용액에 50% NaOH 용액(10 mL)을 첨가했다. 1.5시간 동안 교반시킨 후 용매를 진공 하에 제거하고 남아있는 수성상을 에틸 아세테이트로 추출했다. 이어서 수성상을 진한 HCl로 조심스럽게 산성화하고, 형성되는 백색 고체를 에틸 아세테이트로 2회 추출할 수 있다. 유기층을 합하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 0.95 g (60% 수율)의 목적 생성물을 백색 고체로 수득했다.

2-페녹시-피리미딘-4-카르보닐 클로라이드(18)의 제조: 몇 방울의 DMF를 포함하는 메틸렌 클로라이드(10 mL) 중 2-페녹시-피리미딘-4-카르복실산(17)(0.19 g, 0.89 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드(0.1 mL)를 첨가했다. 이 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시키고 진공 하에 농축시켜 목적 생성물을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용했다.

본 발명에 따른 카테고리 II의 유사체의 첫번째 태양을 포함하는 화합물의 마지막 제조 순서는 본 명세서에서 하기에 개시한 절차로 성취할 수 있다. 본 절차는, 첫번째 절반은 예를 들어 중간체(13)에서와 같이 선택된 R¹ 단위 및 6-위치의 아미노 단위를 포함하며, 반면, 두번째 절반은 예를 들어 중간체(18)에서와 같이 이미 피리미딘 고리에 도입된 최종 R 단위를 포함하는 수렴성 단계가 관여된다.



시약 및 조건: (g) NaOH: CH₂Cl₂/물, 실온 12시간.



시약 및 조건: (h) NaH, DMF; 0°C, 2시간.

실시예 8

2-(4-플루오로페닐)-6-모르폴린-4-일-3-(2-페녹시-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온(20)

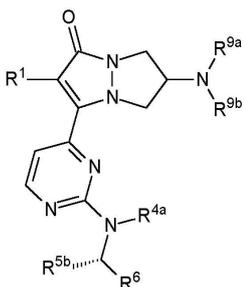
2-(4-플루오로페닐)-1-[4-모르폴린-4-일-2-(2-페녹시-피리미딘-4-카르보닐)피라졸리딘-1-일]에탄온(19)의 제조: 실온에서 메틸렌 클로라이드(1.5 mL) 중 2-페녹시피리미딘-4-카르보닐 클로라이드(18)(0.07 g, 0.28 mmol)를, NaOH (0.0112 g, 0.28 mmol)를 포함하는 2:5의 물/CH₂Cl₂ 용액(7 mL) 중 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-모르폴린-4-일-피라졸리딘-1-일)에탄온(13)(0.06 g, 0.18 mmol)의 현탁물에 적가했다. 이 용액을 18시간 동안 교반시키고, 추가의 2:5의 물/CH₂Cl₂로 희석시켰다. 층들을 분리시키고 수성상을 추가의 메틸렌 클로라이드로 추출했다. 유기층을 합하고, 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켜 황갈색 고체를 수득하고 이를 예비 HPLC로 정제하여 0.021 g(23% 수율)의 목적 생성물을 유성 고체로 제공했다.

2-(4-플루오로페닐)-6-모르폴린-4-일-3-(2-페녹시-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온(20)의 제조: 0°C 에서 DMF(10 mL) 중 2-(4-플루오로페닐)-1-[4-모르폴린-4-일-2-(2-페녹시-피리미딘-4-카르보닐)피라졸리딘-1-일]에탄온(19)(0.2 g, 0.4 mmol)의 용액에 NaH(0.024 g, 0.6 mmol)를 첨가하고 생성된 용액을 2 시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 물로 추출하고, 건조시키고, 재농축시켜 37 mg(20% 수율)의 목적 생성물을 황색 고체로 수득했다.

카테고리 II의 첫번째 태양으로부터의 하기 화합물은 본 명세서에서 상기한 절차로 제조할 수 있다.

2-(4-플루오로페닐)-6-모르폴린-4-일-3-[2-(4-플루오로페녹시)-피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.61 (s, 4H), 2.58 (s, 4H), 3.70-3.99 (m, 4H), 4.23-4.25 (m, 1H), 6.94 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.10 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 7.26-7.41 (m, 6H), 8.50 (d, 1H, J = 5.1 Hz). ESI⁺ MS: m/z (상대적 강도) 491.9 (100, M⁺ + H). C₂₆H₂₃F₂N₅O₃·0.5H₂O의 분석 이론치: C, 62.39; H, 4.83; N, 13.99. 실측치: C, 62.02; H, 4.38; N, 13.62.

카테고리 II의 유사체의 두번째 태양은 하기 화학식을 가지는 화합물에 관한 것이다:



여기서, R은 화학식에서 표시된 바와 같은 아미노 단위이다. 표 IV의 유사체는 화학식 -NHC(HR^{5b})R⁶을 가지는 R 단위를 포함하며, 여기서 R^{4a}는 수소이고, R¹, R^{5a}, R⁶, R^{9a} 및 R^{9b}는 본 명세서에 기술되어 있다.

[표 IV-1]

| 화합물 번호 | R ¹ | R ^{5b} | R ⁶ | R ^{9a} | R ^{9b} |
|--------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 173 | 4-플루오로페닐 | H | 페닐 | H | H |
| 174 | 4-플루오로페닐 | H | 4-플루오로페닐 | H | H |
| 175 | 4-플루오로페닐 | H | 2-아미노페닐 | H | H |
| 176 | 4-플루오로페닐 | H | 2-메틸페닐 | H | H |

[표 IV-2]

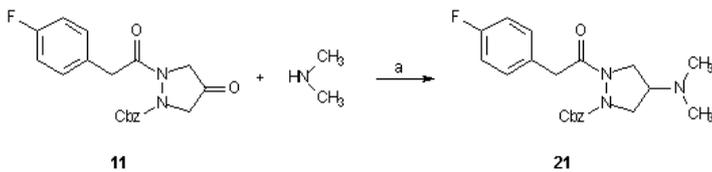
| 화합물 번호 | R ¹ | R ^{5b} | R ⁶ | R ^{9a} | R ^{9b} |
|--------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 177 | 4-플루오로페닐 | H | 4-메틸페닐 | H | H |
| 178 | 4-플루오로페닐 | H | 4-메톡시페닐 | H | H |
| 179 | 4-플루오로페닐 | H | 4-(프로판술폰닐)페닐 | H | H |
| 180 | 4-플루오로페닐 | H | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 | H | H |
| 181 | 4-플루오로페닐 | H | 피리딘-2-일 | H | H |
| 182 | 4-플루오로페닐 | H | 피리딘-3-일 | H | H |
| 183 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 페닐 | H | H |
| 184 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 4-플루오로페닐 | H | H |
| 185 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 2-아미노페닐 | H | H |
| 186 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 2-메틸페닐 | H | H |
| 187 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 4-메틸페닐 | H | H |
| 188 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 4-메톡시페닐 | H | H |
| 189 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 4-(프로판술폰닐)페닐 | H | H |
| 190 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 | H | H |
| 191 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 피리딘-2-일 | H | H |
| 192 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 피리딘-3-일 | H | H |
| 193 | 4-플루오로페닐 | H | 페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 194 | 4-플루오로페닐 | H | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 195 | 4-플루오로페닐 | H | 2-아미노페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 196 | 4-플루오로페닐 | H | 2-메틸페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 197 | 4-플루오로페닐 | H | 4-메틸페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 198 | 4-플루오로페닐 | H | 4-메톡시페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 199 | 4-플루오로페닐 | H | 4-(프로판술폰닐)페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 200 | 4-플루오로페닐 | H | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 | 메틸 | 메틸 |
| 201 | 4-플루오로페닐 | H | 피리딘-2-일 | 메틸 | 메틸 |
| 202 | 4-플루오로페닐 | H | 피리딘-3-일 | 메틸 | 메틸 |
| 203 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 204 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 205 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 2-아미노페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 206 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 2-메틸페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 207 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 4-메틸페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 208 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 4-메톡시페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 209 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 4-(프로판술폰닐)페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 210 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 | 메틸 | 메틸 |
| 211 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 피리딘-2-일 | 메틸 | 메틸 |
| 212 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 피리딘-3-일 | 메틸 | 메틸 |

| | | | | | |
|-----|----------|----------------------------------|----------|---|---|
| 213 | 4-플루오로페닐 | -CO ₂ CH ₃ | 페닐 | H | H |
| 214 | 4-플루오로페닐 | -CO ₂ CH ₃ | 4-플루오로페닐 | H | H |
| 215 | 4-플루오로페닐 | -CO ₂ CH ₃ | 2-아미노페닐 | H | H |

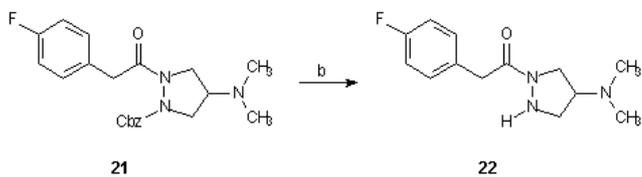
[표 IV-3]

| 화합물 번호 | R ¹ | R ^{5b} | R ⁶ | R ^{9a} | R ^{9b} |
|--------|----------------|----------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 216 | 4-플루오로페닐 | -CO ₂ CH ₃ | 2-메틸페닐 | H | H |
| 217 | 4-플루오로페닐 | -CO ₂ CH ₃ | 4-메틸페닐 | H | H |
| 218 | 4-플루오로페닐 | -CO ₂ CH ₃ | 4-메톡시페닐 | H | H |
| 219 | 4-플루오로페닐 | -CO ₂ CH ₃ | 4-(프로판술포닐)페닐 | H | H |
| 220 | 4-플루오로페닐 | -CO ₂ CH ₃ | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 | H | H |
| 221 | 4-플루오로페닐 | -CO ₂ CH ₃ | 피리딘-2-일 | H | H |
| 222 | 4-플루오로페닐 | -CO ₂ CH ₃ | 피리딘-3-일 | H | H |
| 223 | 4-플루오로페닐 | -CO ₂ CH ₃ | 페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 224 | 4-플루오로페닐 | -CO ₂ CH ₃ | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 225 | 4-플루오로페닐 | -CO ₂ CH ₃ | 2-아미노페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 226 | 4-플루오로페닐 | -CO ₂ CH ₃ | 2-메틸페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 227 | 4-플루오로페닐 | -CO ₂ CH ₃ | 4-메틸페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 228 | 4-플루오로페닐 | -CO ₂ CH ₃ | 4-메톡시페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 229 | 4-플루오로페닐 | -CO ₂ CH ₃ | 4-(프로판술포닐)페닐 | 메틸 | 메틸 |
| 230 | 4-플루오로페닐 | -CO ₂ CH ₃ | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 | 메틸 | 메틸 |
| 231 | 4-플루오로페닐 | -CO ₂ CH ₃ | 피리딘-2-일 | 메틸 | 메틸 |
| 232 | 4-플루오로페닐 | -CO ₂ CH ₃ | 피리딘-3-일 | 메틸 | 메틸 |

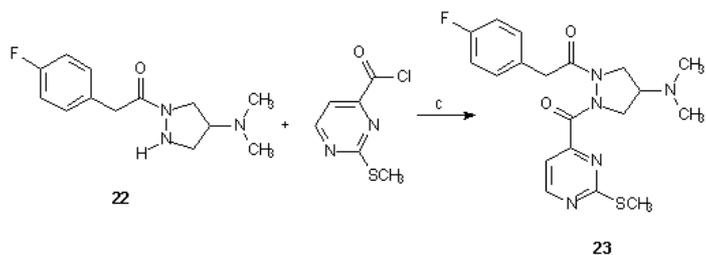
R이 아미노 단위인 카테고리 II의 유사체의 두번째 태양을 포함하는 화합물은 본 명세서에서 하기에 개시한 방법으로 공통의 중간체(11)로 출발하여 제조할 수 있다. 하기의 예에 있어서 R^{9a} 및 R^{9b}는 각각 메틸이며 R은 (S)-(1-페닐)에틸아미노이다.



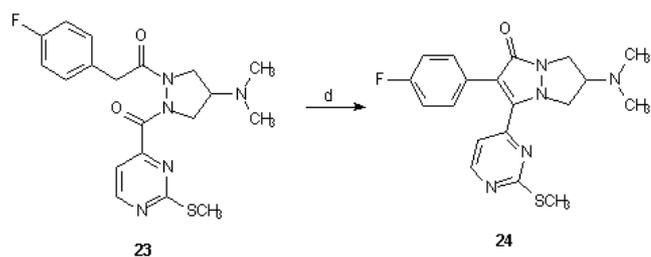
시약 및 조건: (a) Na(OAc)₃BH, HOAc, THF; 실온 12시간.



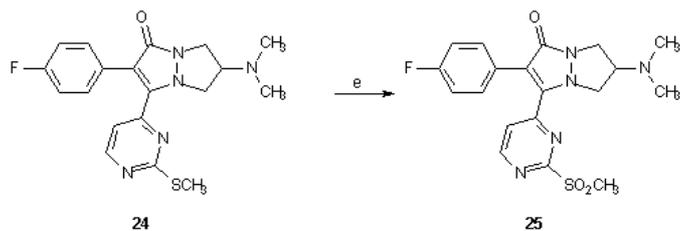
시약 및 조건: (b) H₂; Pd/C, MeOH.



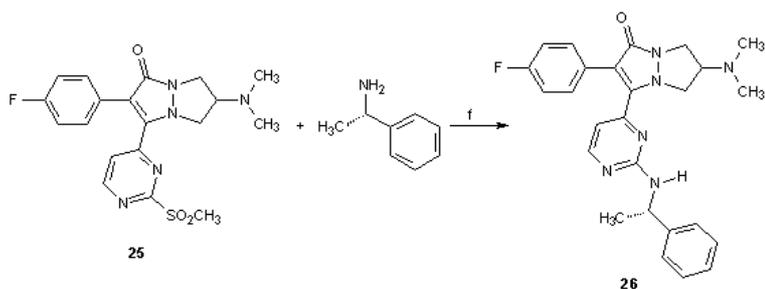
시약 및 조건: (c) NaOH; CH₂Cl₂/물, 실온 12시간.



시약 및 조건: (d) NaH, DMF; 0°C 내지 실온, 2시간.



시약 및 조건: (e) 옥손[®], MeOH/THF/H₂O; 실온 12시간.



시약 및 조건: (f) 톨루엔, 140°C, 12시간.

실시예 9

6-디메틸아미노-2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(1-페닐에틸아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5 H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온(26)

4-디메틸아미노-2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르(21)의 제조: 실온에서 THF 중 2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-옥소-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르(11)(3.6 g, 10 mmol) 및 디메틸아민(10 mL의 2M 용액, 20 mmol)의 용액에 Na(OAc)₃BH(3.1 g, 15 mmol) 및 HOAc(0.6 g, 10 mmol)를 첨가했다. 이

용액을 12시간 동안 교반시키고 이어서 디에틸 에테르와 NaHCO₃ 사이에 분배시켰다. 수성층을 에테르로 수회 추출하고, 유기층을 합하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 투명한 오일을 수득하고 이를 에테르에 재용해시키고 1당량의 에테르 성 HCl을 첨가하고 백색 고체를 형성시켰다. 이 고체를 여과로 수집하여 목적 생성물을 HCl 염으로 수득했다.

1-(4-디메틸아미노-피라졸리딘-1-일)-2-(4-플루오로페닐)-에탄온(22)의 제조: 4-디메틸아미노-2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-피라졸리딘-1-카복실산 벤질 에스테르의 HCl 염(21)(4.22 g, 10 mmol)을 메탄올에 용해시키고 Pd/C (100 mg)를 첨가했다. 이어서 이 용액을 파르[®] 수소화 장치에서 18시간 동안 수소화한 후 촉매를 여과로 제거하고 여과액을 진공 하에 농축시켜 목적 생성물을 수득했다.

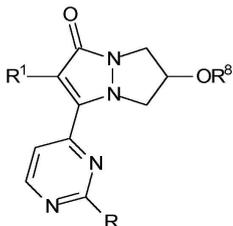
1-[4-디메틸아미노-2-(2-메틸술폰닐-피리미딘-4-카르보닐)-피라졸리딘-1-일]-2-(4-플루오로페닐)-에탄온(23)의 제조: 디클로로메탄(20 mL) 중 1-(4-디메틸아미노-피라졸리딘-1-일)-2-(4-플루오로페닐)-에탄온(22)(2.5 g, 10 mmol)의 용액에 2-메틸술폰닐-피리미딘-4-카르보닐 클로라이드(3.7 g, 20 mmol)를 첨가하고 이어서 1.0 N의 수산화 나트륨 수용액(35 mL)을 적가했다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 격렬하게 교반시켰다. 반응물을 디클로로메탄(100 mL)으로 희석시키고 물(100 mL)로 세척했다. 수성층을 디클로로메탄(100 mL)으로 다시 추출했다. 합한 유기층을 포화 중탄산나트륨 수용액(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을 실리카 상에서 (1:1의 핵산/에틸 아세테이트 내지 100% 에틸 아세테이트) 정제하여 목적 생성물을 수득했다.

6-디메틸아미노-2-(4-플루오로페닐)-3-(2-메틸술폰닐-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5 H-피라졸로[1,2- a]피라졸-1-온(24)의 제조: 1-[4-디메틸아미노-2-(2-메틸술폰닐-피리미딘-4-카르보닐)-피라졸리딘-1-일]-2-(4-플루오로페닐)-에탄온(23)(4.0 g, 10 mmol)을 THF(75 mL)에 용해시켰다. 이어서 -30℃에서 상기 용액을 캐놀러를 통하여 NaH(0.440 g의 광유 중 60% 분산물, 11 mmol)의 현탁물에 적가했다. 반응물을 점차적으로 3시간에 걸쳐 0℃로 가온했다. 반응을 NH₄Cl(포화 수용액)(15 mL)로 킨칭했다. 혼합물을 실온에서 교반시키고, 이어서 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 테트라히드로푸란(250 mL)으로 희석시키고 혼합물을 셀라이트(Celite)를 통하여 여과시켰다. 여과액을 진공 하에 농축시켜 오일을 생성했다. 조 생성물을 실리카 상에서 (100% 에틸 아세테이트 내지 5%, 10%, 20%의 메틸 알콜/에틸 아세테이트) 정제하여 목적 생성물을 수득했다.

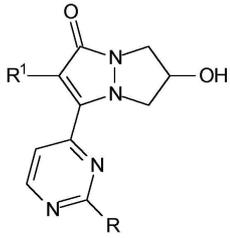
6-디메틸아미노-2-(4-플루오로페닐)-3-(2-메탄술폰닐-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5 H-피라졸로[1,2- a]피라졸-1-온(25)의 제조: THF:메탄올(150 mL의 1:1 혼합물) 중 6-디메틸아미노-2-(4-플루오로페닐)-3-(2-메틸술폰닐-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온(24)(3.9 g, 10 mmol)의 용액에 물(100 mL) 중 옥손[®] (포타습 퍼옥시모노소르비트) (24.3 g, 39.5 mmol)의 용액을 적가했다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 수성 NaHCO₃으로 희석시키고 에틸 아세테이트로 3회 추출했다. 유기층을 합하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 목적 생성물을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용했다.

6-디메틸아미노-2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(1-(S)-페닐에틸아미노)-피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5 H-피라졸로[1,2- a]피라졸-1-온(26)의 제조: 본 명세서에서 상기한 바와 같이 제조한 조 6-디메틸아미노-2-(4-플루오로페닐)-3-(2-메탄술폰닐-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온(25)(4.2 g, 10 mmol) 및 (S)-(-)-α-메틸-벤질 아민(45.2 mL, 351 mmol)을 톨루엔(100 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 12시간 동안 140℃로 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공 하에 제거했다. 생성된 잔류물을 실리카 상에서 (1:1의 EtOAc/핵산) 정제하여 목적 생성물을 수득했다.

본 발명에 따른 카테고리 III의 염증성 시토카인 방출 억제 화합물은 하기 화학식:



을 가지는 일반 골격을 가지며, 그의 첫번째 태양은 하기 화학식:



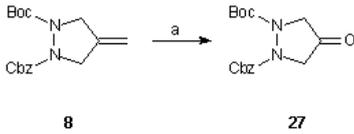
을 가지는 에테르 유사체에 관한 것인데, 여기에서 R 및 R¹ 단위는 본 명세서의 하기 표 IV에 정의되어 있다.

[표 IV]

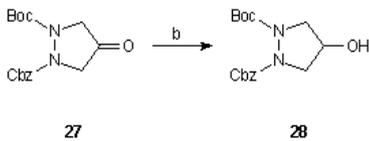
| 화합물 번호 | R ¹ | R |
|--------|----------------|------------------|
| 233 | 4-플루오로페닐 | 페녹시 |
| 234 | 4-플루오로페닐 | 2-플루오로페녹시 |
| 235 | 4-플루오로페닐 | 3-플루오로페녹시 |
| 236 | 4-플루오로페닐 | 4-플루오로페녹시 |
| 237 | 4-플루오로페닐 | 2,6-디플루오로페녹시 |
| 238 | 4-플루오로페닐 | 2-시아노페녹시 |
| 239 | 4-플루오로페닐 | 3-시아노페녹시 |
| 240 | 4-플루오로페닐 | 2-트리플루오로메틸페녹시 |
| 241 | 4-플루오로페닐 | 4-트리플루오로메틸페녹시 |
| 242 | 4-플루오로페닐 | 2-메틸페녹시 |
| 243 | 4-플루오로페닐 | 4-메틸페녹시 |
| 244 | 4-플루오로페닐 | 2,4-디메틸페녹시 |
| 245 | 4-플루오로페닐 | 3-N-아세틸아미노페녹시 |
| 246 | 4-플루오로페닐 | 2-메톡시페녹시 |
| 247 | 4-플루오로페닐 | 4-메톡시페녹시 |
| 248 | 4-플루오로페닐 | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 |
| 249 | 3-플루오로페닐 | 페녹시 |
| 250 | 3-플루오로페닐 | 2-플루오로페녹시 |
| 251 | 3-플루오로페닐 | 3-플루오로페녹시 |
| 252 | 3-플루오로페닐 | 4-플루오로페녹시 |
| 253 | 3-플루오로페닐 | 2,6-디플루오로페녹시 |
| 254 | 3-플루오로페닐 | 2-시아노페녹시 |
| 255 | 3-플루오로페닐 | 3-시아노페녹시 |
| 256 | 3-플루오로페닐 | 2-트리플루오로메틸페녹시 |
| 257 | 3-플루오로페닐 | 4-트리플루오로메틸페녹시 |
| 258 | 3-플루오로페닐 | 2-메틸페녹시 |
| 259 | 3-플루오로페닐 | 4-메틸페녹시 |
| 260 | 3-플루오로페닐 | 2,4-디메틸페녹시 |
| 261 | 3-플루오로페닐 | 3-N-아세틸아미노페녹시 |
| 262 | 3-플루오로페닐 | 2-메톡시페녹시 |
| 263 | 3-플루오로페닐 | 4-메톡시페녹시 |
| 264 | 3-플루오로페닐 | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 |
| 265 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 페녹시 |
| 266 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 2-플루오로페녹시 |
| 267 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 3-플루오로페녹시 |
| 268 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 4-플루오로페녹시 |
| 269 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 2,6-디플루오로페녹시 |
| 270 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 2-시아노페녹시 |
| 271 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 3-시아노페녹시 |
| 272 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 2-트리플루오로메틸페녹시 |
| 273 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 4-트리플루오로메틸페녹시 |

| | | |
|-----|--------------|------------------|
| 274 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 2-메틸페녹시 |
| 275 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 4-메틸페녹시 |
| 276 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 2,4-디메틸페녹시 |
| 277 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 3-N-아세틸아미노페녹시 |
| 278 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 2-메톡시페녹시 |
| 279 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 4-메톡시페녹시 |
| 280 | 3-트리플루오로메틸페닐 | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 |

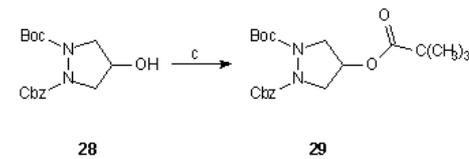
카테고리 III의 화합물의 첫번째 태양을 포함하는 화합물은 중간체(8)를 편리한 출발 물질로 이용하여 하기에 개시된 방법으로 제조할 수 있다.



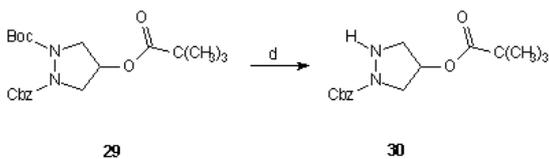
시약 및 조건: (a) O₃, CH₂Cl₂, THF; -78°C 20분, 실온 12시간.



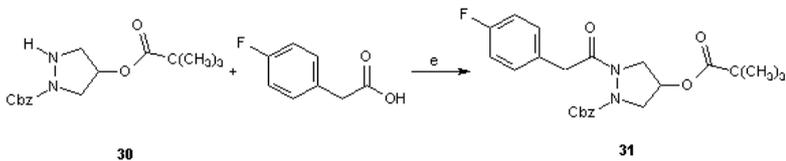
시약 및 조건: (b) BH₃:DMS, THF; -78°C 40분.



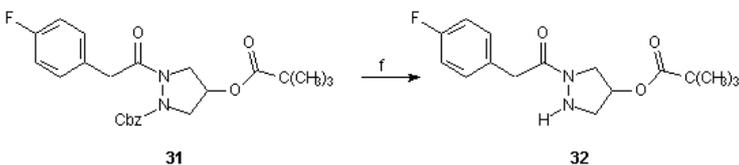
시약 및 조건: (c) (CH₃)₃CCOCl, 피리딘, DMAP; 실온 12시간.



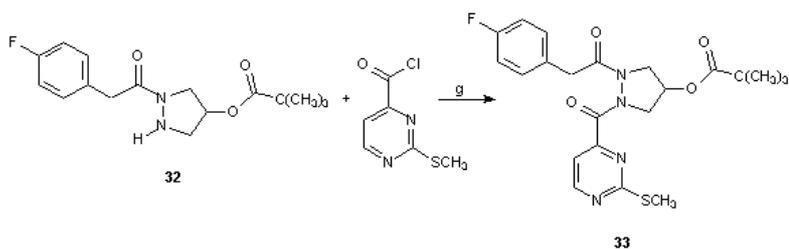
시약 및 조건: (d) SOCl₂, MeOH; 0°C 내지 실온, 12시간.



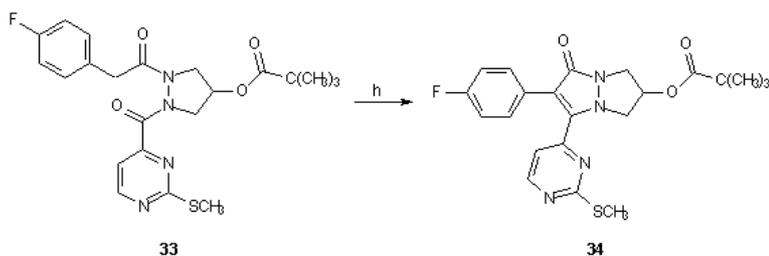
시약 및 조건: (e) Et₃N, 0°C; RCO₂H, 실온; EDCl, CH₂Cl₂; 0°C 내지 실온, 12시간.



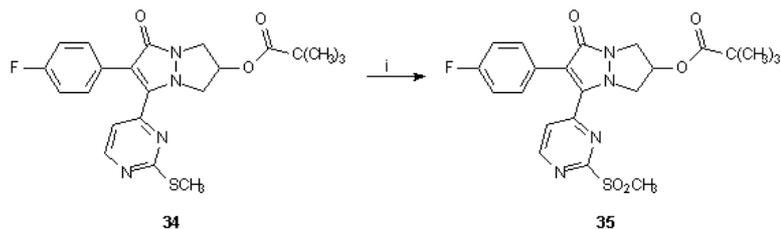
시약 및 조건: (f) H₂; Pd/C, MeOH; 실온 6시간.



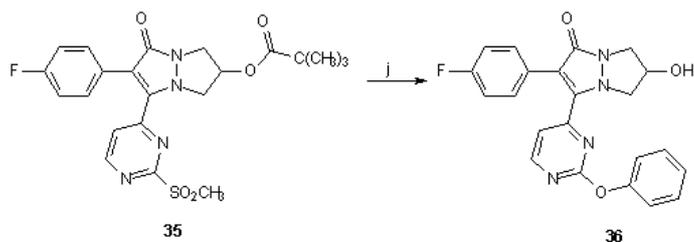
시약 및 조건: (g) NaOH; CH₂Cl₂/물, 실온 12시간.



시약 및 조건: (h) NaH, DMF; 0°C 내지 실온, 3시간.



시약 및 조건: (i) 옥손[®], MeOH/THF/H₂O; 실온 12시간.



시약 및 조건: (j) 페놀, 염기, 0°C 내지 실온, 1시간.

실시예 10

2-(4-플루오로페닐)-6-히드록시-3-(2-페녹시피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5 H-피라졸로[1,2- a]피라졸-1-온 (36)

4-옥소-피라졸리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2- tert -부틸 에스테르(27)의 제조: 4-메틸렌-피라졸리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-tert-부틸 에스테르(8)(23.9 g, 75.1 mmol)를 디클로로메탄(200 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 -78°C 로 냉각시키고 산소로 5분 동안 퍼징(purged)했다. 오존 기체를 용액에 통과시켜 용액에서 짙은 청색이 지속되게 했다(대략 20분). 용액을 산소 및 아르곤으로 퍼징하고, 이어서 40 mL의 디메틸설파이드를 충전시켰다. 냉각

조를 제거하고, 용액을 주위 온도에서 12시간 동안 교반시켰다. 이어서 반응 용액을 진공 하에 농축시키고 생성된 오일을 실리카 상에서 (3:1 내지 2:1의 헥산/에틸 아세테이트) 정제하여 13.5 g(56% 수율)의 목적 생성물을 점착성의 투명한 오일로 수득했다.

4-히드록시피라졸리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-tert-부틸 에스테르(28)의 제조: 4-옥소-피라졸리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-tert-부틸 에스테르(27)(5.0 g, 15.6 mmol)을 테트라히드로푸란(150 mL)에 용해시키고 용액을 -78°C 로 냉각시켰다. 에테르 중 보란-디메틸 술파이드 복합체의 5.0 M 용액(6.24 mL, 31.2 mmol)을 주사기를 통하여 적가했다. -78°C 에서의 40분 후, 포화 염화암모늄 수용액(20 mL)을 서서히 첨가함으로써 반응을 켜었다. 냉각조를 제거하고, 혼합물을 격렬하게 교반시키면서 주위 온도로 가온했다. 용매를 진공 하에 제거하고 잔류물을 디클로로메탄(200 mL)으로 희석시켰다. 혼합물을 물(150 mL) 및 포화 중탄산나트륨 수용액(150 mL), 물 및 염수로 세척했다. 합한 수성층을 디클로로메탄(200 mL), 물(150 mL), NaCl(포화)(200 mL)로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 4.66 g(93% 수율)의 목적 생성물을 투명한 점착성 오일로 수득했다.

4-(2,2-디메틸프로피오닐옥시)피라졸리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-tert-부틸 에스테르(29)의 제조: 4-히드록시피라졸리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-tert-부틸 에스테르(28)(1.42 mg, 4.40 mmol)를 피리딘(22 mL)에 용해시켰다. 4-디메틸아미노-피리딘(10 mg), 이어서 트리메틸아세틸 클로라이드(1.63 mL, 13.2 mmol)를 첨가했다. 반응물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반시켰다. 이어서 흐린 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 백색 잔류물을 수득했다. 디클로로메탄(75 mL)을 잔류물에 첨가하고 혼합물을 1.0 N의 염산(75 mL) 수용액으로 세척했다. 수성층을 디클로로메탄(75 mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 포화 NaHCO₃ 수용액(75 mL), 물(75 mL), 염수(75 mL)로 세척하고, 이어서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득했다. 조 생성물을 실리카 상에서 (4:1 내지 1:1의 헥산/에틸 아세테이트) 정제하여 1.76 g(98% 수율)의 목적 생성물을 투명한 점착성 오일로 수득했다.

4-(2,2-디메틸프로피오닐옥시)피라졸리딘-1-카르복실산 1-벤질 에스테르(30)의 제조: 4-(2,2-디메틸프로피오닐옥시)피라졸리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-tert-부틸 에스테르(29)(1.76 g, 4.33 mmol)를 메탄올(40 mL)에 용해시키고 이 용액을 0°C 로 냉각시켰다. 티오닐 클로라이드(3.16 mL, 43.3 mmol)를 적가하고 반응물을 실온으로 가온하고 12시간 동안 교반을 계속했다. 반응 용액을 진공 하에 농축시켜 1.45 g(98% 수율)의 목적 생성물을 HCl 염으로 회백색 고체로서 수득했다.

2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-(2,2-디메틸프로피오닐옥시)-피라졸리딘-1-카르복실산 1-벤질 에스테르(31)의 제조: 4-(2,2-디메틸프로피오닐옥시)-피라졸리딘-1-카르복실산 1-벤질 에스테르(30)(1.45 g, 4.23 mmol)를 디클로로메탄(21 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 0°C 로 냉각시키고 트리에틸아민(1.30 mL, 9.31 mmol)을 주사기를 통하여 적가했다. 냉각조를 제거하고, 반응물을 실온으로 가온하고 20분 동안 교반을 계속했다. 4-플루오로페닐아세트산(848 mg, 5.50 mmol)을 첨가했다. 5분 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 캐놀러를 통하여 0°C 에서 유지한 디클로로메탄(21 mL) 중 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 염화수소의 용액으로 옮겼다. 반응물을 교반시키고 점차적으로 12시간에 걸쳐 실온으로 가온했다. 반응물을 5%의 Na₂CO₃ 수용액 50 mL로 2회 세척했다. 합한 수성층을 디클로로메탄(50 mL)으로 수회 추출하고 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 상에서 (2:1 내지 1:1의 헥산/에틸 아세테이트) 정제하여 1.71 g(91% 수율)의 목적 생성물을 백색 고체로 수득했다.

2,2-디메틸-프로피온산 1-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-피라졸리딘-4-일 에스테르(32)의 제조: 2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-(2,2-디메틸프로피오닐옥시)-피라졸리딘-1-카르복실산 1-벤질 에스테르(31)(1.71 g, 3.86 mmol)를 메탄올(40 mL)에 용해시켰다. 플라스크에 질소를 흘려 보내고 10%의 탄소 상의 팔라듐(300 mg)으로 충전시켰다. 반응 플라스크를 1기압의 수소 기체 하에서 실온에서 6시간 동안 격렬하게 교반시켰다. 플라스크에 질소를 흘려 보내고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 행구면서 셀라이트 패드를 통하여 여과시켰다. 여과액을 진공 하에 농축시켜 1.18 g(98% 수율)의 목적 생성물을 황갈색 고체로 수득했다.

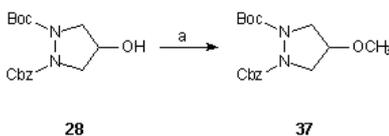
2,2-디메틸-프로피온산 1-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-2-(메틸술파닐-피리미딘-4-카르보닐)-피라졸리딘-4-일 에스테르(33)의 제조: 디클로로메탄(3 mL) 중 2,2-디메틸-프로피온산 1-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-피라졸리딘-4-일 에스테르(32)(427 mg, 1.79 mmol)의 용액에 2-메틸술파닐-피리미딘-4-카르보닐 클로라이드(676 mg, 3.58 mmol)를 첨가하고, 이어서 1.0 N의 수산화나트륨 수용액(6 mL)을 적가했다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 격렬하게 교반시켰다. 반응물을 디클로로메탄(25 mL)으로 희석시키고 물(25 mL)로 세척했다. 수성층을 디클로로메탄(25 mL)으로 다시 추출했다. 합한 유기층을 포화 중탄산나트륨 수용액(25 mL) 및 염수(25 mL)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을 실리카 상에서 (1:1의 헥산/에틸 아세테이트 내지 100% 에틸 아세테이트) 정제하여 464 mg(96.6% 수율)의 목적 생성물을 갈색의 점착성 오일로 수득했다.

2,2-디메틸-프로피온산 6-(4-플루오로페닐)-7-(2-메틸술파닐-피리미딘-4-일)-5-옥소-2,3-디히드로-1H,5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-2-일 에스테르(34)의 제조: 2,2-디메틸-프로피온산 1-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-2-(메틸술파닐-피리미딘-4-카르보닐)-피라졸리딘-4-일 에스테르(33)(300 mg, 0.651 mmol)를 THF(6 mL)에 용해시켰다. 이어서 -30°C 에서 이 용액을 캐놀러를 통하여 NaH(29 mg의 광유 중 60% 분산물, 0.716 mmol)의 현탁물에 적가했다. 반응물을 점차적으로 3시간에 걸쳐 0°C 로 가온했다. 반응을 NH₄Cl(포화 수용액)(1 mL)로 켄칭했다. 혼합물을 실온에서 교반시키고, 이어서 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 테트라히드로푸란(50 mL)으로 희석시키고, 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과시켰다. 여과액을 진공 하에 농축시켜 오렌지색 오일을 생성했다. 조 생성물을 실리카 상에서 (100% 에틸 아세테이트 내지 5%, 10%, 20%의 메틸 알콜/에틸 아세테이트) 정제하여 87 mg(30% 수율)의 목적 생성물을 황색 고체로 수득했다.

2,2-디메틸-프로피온산 6-(4-플루오로페닐)-7-(2-메탄-술폰닐-피리미딘-4-일)-5-옥소-2,3-디히드로-1H,5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-2-일 에스테르(35)의 제조: 2,2-디메틸-프로피온산 6-(4-플루오로페닐)-7-(2-메틸술파닐-피리미딘-4-일)-5-옥소-2,3-디히드로-1H,5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-2-일 에스테르(34)(96 mg, 0.217 mmol)를 클로로포름(2 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 0°C 로 냉각시키고 클로로포름(3 mL) 중 3-클로로퍼벤조산(117 mg의 ~77%의 순도의 것, 0.521 mmol)의 용액을 황색 현탁물에 적가했다. 반응물을 0°C 에서 3시간 동안, 이어서 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 황색의 반응 용액을 NaHSO₃(포화 수용액) 15 mL로 2회 세척했다. 층들을 분리시키고 수성층을 클로로포름 15 mL로 2회 추출했다. 합한 유기층을 NaHCO₃(포화 수용액)(20 mL)으로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 50 mg(48% 수율)의 목적 생성물을 황색 오일로 수득했다.

2-(4-플루오로페닐)-6-히드록시-3-(2-페녹시피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5 H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온(36)의 제조: 0°C 에서 THF(1 mL) 중 2,2-디메틸-프로피온산 6-(4-플루오로페닐)-7-(2-메탄-술폰닐-피리미딘-4-일)-5-옥소-2,3-디히드로-1H,5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-2-일 에스테르(35)(50 mg, 0.105 mmol)의 용액을 THF 중 소듐 페놀레이트의 용액(1 mL) 내로 서서히 캐놀레이션했다. 냉각조를 제거하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응을 NH₄Cl(포화 수용액)(500 μl)로 켄칭했다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트(15 mL)에서 희석 처리했다. 이 용액을 물(20 mL) 및 5%의 수성 Na₂CO₃(20 mL)으로 세척했다. 합한 수성층을 에틸 아세테이트(25 mL) 및 염수(20 mL)로 추출하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 상에서 (100% 에틸 아세테이트 내지 5%, 10%, 20%의 메틸 알콜/에틸 아세테이트) 정제하여 9 mg(21% 수율)의 목적 생성물을 황색 고체로 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.41 (br s, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.76 (dd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H); HRMS *m/z* C₂₂H₁₈FN₄O₃ (MH⁺)의 이론치: 405.1363, 실측치: 405.1365.

본 절차는 R⁸이 C₁-C₄ 알킬인 카테고리 III의 유사체의 첫번째 태양의 제조에 사용할 수 있다. 조제자는 하기 절차로 중간체(28)를 제IV형의 중간체, 예를 들어 메톡시 유사체(37)로 전환시킴으로써 카테고리 III의 6-알콕시 고리 유사체를 어셈블링할 수 있다.



시약 및 조건: CH₃I, Ag₂O; DMF; 압소, 실온 12시간.

실시에 11

4-메톡시피라졸리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2- tert -부틸 에스테르(37)의 제조: 4-메톡시피라졸리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2- tert -부틸 에스테르(28)(2.55 g, 7.91 mmol)를 디메틸포름아미드(40 mL)에 용해시켰다. 메틸 요오다이드(1.97 mL, 31.6 mmol), 이어서 산화은(3.67 g, 15.8 mmol)을 첨가했다. 플라스크를 호일로 덮고 빛의 부재 하에 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 에테르(150 mL)에 부었다. 이 혼합물을 실온에서 격렬하게 교반시키고 셀라이트 패드를 통하여 여과시켰다. 여과액을 물 150 mL로 2회, 그리고 염수(150 mL)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켜 2.58 g(97% 수율)의 목적 생성물을 황색의 투명한 오일로 수득했다.

카테고리 III의 유사체의 두번째 태양은 $-(CH_2)_3CO_2R^{10}$; $-(CH_2)_3OCO_2R^{10}$; $-(CH_2)_3CON(R^{10})_2$; 및 $-(CH_2)_3OCON(R^{10})_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 카르보닐 단위를 포함하는 피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온 고리 시스템의 6-위치에서 R^2 치환기를 가지는 골격에 관한 것이며, 여기서, R^{10} 은 본 명세서에서 상기에 정의한 것과 동일하다. 카테고리 III의 두번째 태양에 따른 유사체의 비제한적 예는 하기 화학식을 가진다:

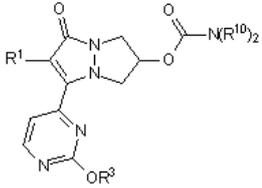


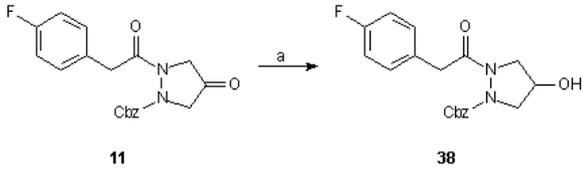
표 VII에는 2개의 R^{10} 단위가 함께 고리를 형성하는 본 발명의 이러한 태양의 예가 예시되어 있다.

[표 VII]

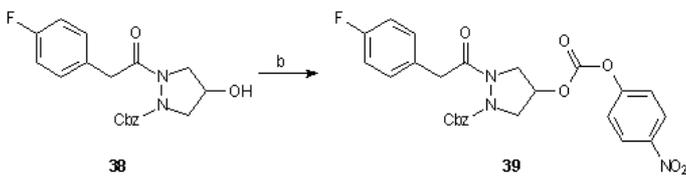
| 화합물 번호 | R^1 | R^3 | R^{10} 고리 |
|--------|----------|------------------|-------------|
| 281 | 4-플루오로페닐 | 페닐 | 모르폴린-1-일 |
| 282 | 4-플루오로페닐 | 4-플루오로페닐 | 모르폴린-1-일 |
| 283 | 4-플루오로페닐 | 2-아미노페닐 | 모르폴린-1-일 |
| 284 | 4-플루오로페닐 | 2-메틸페닐 | 모르폴린-1-일 |
| 285 | 4-플루오로페닐 | 4-메틸페닐 | 모르폴린-1-일 |
| 286 | 4-플루오로페닐 | 4-메톡시페닐 | 모르폴린-1-일 |
| 287 | 4-플루오로페닐 | 4-(프로판술폰)페닐 | 모르폴린-1-일 |
| 288 | 4-플루오로페닐 | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 | 모르폴린-1-일 |
| 289 | 4-플루오로페닐 | 피리딘-2-일 | 모르폴린-1-일 |
| 290 | 4-플루오로페닐 | 피리딘-3-일 | 모르폴린-1-일 |
| 291 | 4-플루오로페닐 | 페닐 | 피페리딘-1-일 |
| 292 | 4-플루오로페닐 | 4-플루오로페닐 | 피페리딘-1-일 |
| 293 | 4-플루오로페닐 | 2-아미노페닐 | 피페리딘-1-일 |
| 294 | 4-플루오로페닐 | 2-메틸페닐 | 피페리딘-1-일 |
| 295 | 4-플루오로페닐 | 4-메틸페닐 | 피페리딘-1-일 |
| 296 | 4-플루오로페닐 | 4-메톡시페닐 | 피페리딘-1-일 |
| 297 | 4-플루오로페닐 | 4-(프로판술폰)페닐 | 피페리딘-1-일 |
| 298 | 4-플루오로페닐 | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 | 피페리딘-1-일 |
| 299 | 4-플루오로페닐 | 피리딘-2-일 | 피페리딘-1-일 |
| 300 | 4-플루오로페닐 | 피리딘-3-일 | 피페리딘-1-일 |
| 301 | 4-플루오로페닐 | 페닐 | 피페라진-1-일 |
| 302 | 4-플루오로페닐 | 4-플루오로페닐 | 피페라진-1-일 |
| 303 | 4-플루오로페닐 | 2-아미노페닐 | 피페라진-1-일 |
| 304 | 4-플루오로페닐 | 2-메틸페닐 | 피페라진-1-일 |
| 305 | 4-플루오로페닐 | 4-메틸페닐 | 피페라진-1-일 |
| 306 | 4-플루오로페닐 | 4-메톡시페닐 | 피페라진-1-일 |
| 307 | 4-플루오로페닐 | 4-(프로판술폰)페닐 | 피페라진-1-일 |
| 308 | 4-플루오로페닐 | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 | 피페라진-1-일 |
| 309 | 4-플루오로페닐 | 피리딘-2-일 | 피페라진-1-일 |
| 310 | 4-플루오로페닐 | 피리딘-3-일 | 피페라진-1-일 |

본 명세서에서 상기한 바와 같이, 카테고리 III의 첫번째 태양 내에 포함되는 화합물의 제조 절차는 -OR³ 단위를 골격에 추가하는 단계, 예를 들어 **35**의 화합물을 **36**의 화합물로 전환시키는 동일한 단계 중에 O-보호 단위, 특히 -C(O)C(CH₃)₃을 제거하는 최종 단계를 포함한다. 두번째 태양의 유사체에 있어서, 하기에 개설했던 절차를 사용하여 6-위치의 R² 단위 중 하나가 카테고리 III의 두번째 태양 하에 본 명세서에서 기술한 카르보닐 단위인 유사체를 제조했다.

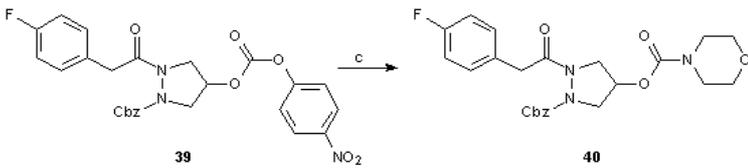
하기 방법은 본 명세서에서 상기한 바와 같이 제조한 중간체(**11**)로 시작한다.



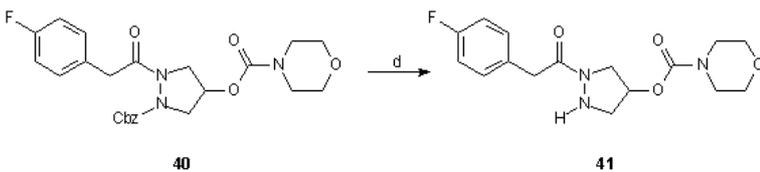
시약 및 조건: (a) BH₃:DMS, THF; -78°C 1시간.



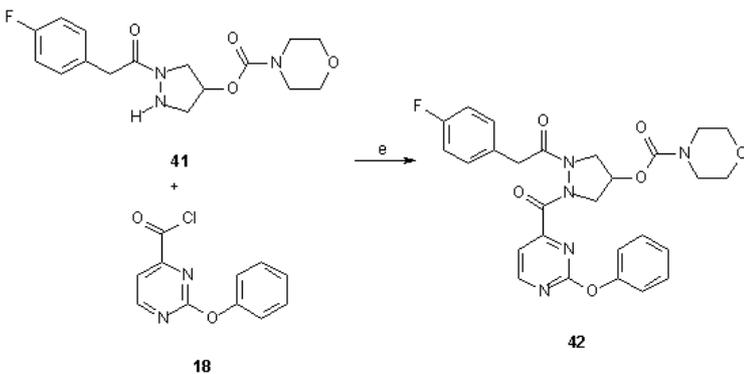
시약 및 조건: (b) *p*-니트로페닐 클로로포름에이트, CH₂Cl₂, 피리딘, 0°C 1시간, 실온 12시간.



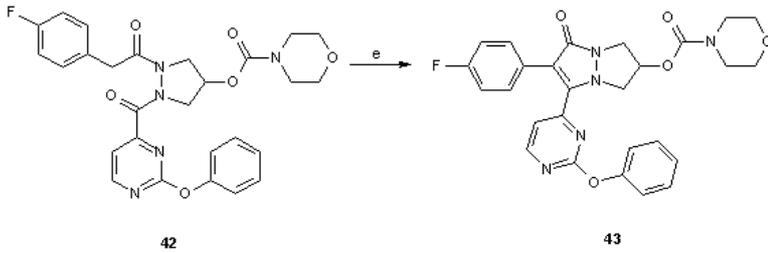
시약 및 조건: (c) 모르폴린, CH₂Cl₂, 실온 1.5시간.



시약 및 조건: (d) H₂, Pd/C; MeOH; 실온 2.5시간.



시약 및 조건: (e) 1N NaOH, CH₂Cl₂.



시약 및 조건: (e) NaH, THF, DMF; -10°C 1시간, 0°C 2시간.

실시예 12

모르폴린-4-카르복실산 6-(4-플루오로페닐)-5-옥소-7-(2-페녹시피리미딘-4-일)-2,3-디히드로-1*H*,5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-2-일 에스테르(43)

2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-히드록시-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르(38)의 제조: 2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-옥소-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르(11)(1.0 g, 2.81 mmol)를 THF(30 mL)에 용해시키고, 이 용액을 -78°C 로 냉각시켰다. 에테르(1.2 mL, 5.61 mmol) 중 5.0 M의 보란-디메틸 술폰아이드 복합체의 용액을 적가했다. -78°C 에서의 1시간 후, NH₄Cl(포화 수용액)(10 mL)을 서서히 첨가함으로써 반응을 켜쳤다. 이어서 냉각조를 제거하고, 혼합물을 격렬하게 교반시키면서 실온으로 가온했다. THF를 진공 하에 제거하고 잔류물을 물(50 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 100 mL로 2회 추출하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 황색 오일을 생성하고, 이를 실리카 상에서 (1:1 내지 1:2의 헥산/에틸 아세테이트 내지 100% 에틸 아세테이트) 정제하여 731 mg(73% 수율)의 투명한 점착성 오일로서 수득했다.

2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-(4-니트로-페녹시카르보닐옥시)-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르(39)의 제조: 2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-히드록시-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르(38)(366 mg, 1.02 mmol)을 디클로로메탄(10 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 0°C 로 냉각시키고 *p*-니트로페닐 클로로포르메이트(411 mg, 2.04 mmol)를 한번에 첨가했다. 이 용액을 0°C 에서 교반시키고, 피리딘(198 μL, 2.45 mmol)을 첨가했다. 교반을 0°C 에서 1시간, 이어서 실온에서 12시간 동안 계속했다. 반응물을 물(40 mL)로 희석시키고 디클로로메탄(40 mL)으로 추출했다. 유기층을 0.5 N NaOH 40 mL로 2회 세척했다. 합한 수성층을 디클로로메탄(30 mL)으로 다시 추출했다. 합한 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 상에서 (3:1 내지 2:1 내지 1:1의 헥산/에틸 아세테이트) 정제하여 462 mg(86% 수율)의 목적 생성물을 백색 발포체로 수득했다.

모르폴린-4-카르복실산 1-벤질옥시카르보닐-2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-피라졸리딘-4-일 에스테르(40)의 제조: 2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-(4-니트로-페녹시카르보닐옥시)-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르(39)(462 mg, 0.882 mmol)를 디클로로메탄(9 mL)에 용해시켰다. 모르폴린(770 μL, 8.82 mmol)을 첨가하면 반응물은 즉시 연한 황색으로 된다. 실온에서 1.5시간 동안 교반시킨 후, 반응물을 디클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고 5%의 Na₂CO₃ 용액 20 mL로 2회 세척했다. 합한 수성층을 디클로로메탄(20 mL)으로 추출하고, 유기층을 합하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 414 mg의 목적 생성물을 투명한 오일로 수득했다.

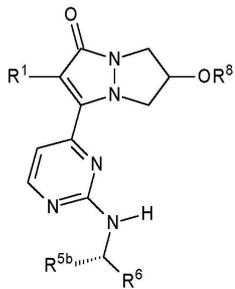
모르폴린-4-카르복실산 1-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-피라졸리딘-4-일 에스테르(41)의 제조: 모르폴린-4-카르복실산 1-벤질옥시카르보닐-2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-피라졸리딘-4-일 에스테르(40)(512 mg, 1.09 mmol)을 메탄올(10 mL)에 용해시키고, 플라스크에 질소를 흘려보내고, 이어서 플라스크에 10%의 탄소 상의 팔라듐(103 mg)을 충전시켰다. 반응 혼합물을 격렬하게 교반시키고, 실온에서 1기압에서 2.5시간 동안 수소화했다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과시키고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 헹구고 진공 하에 농축시켜 354 mg의 목적 생성물을 백색 분말로 수득했다.

모르폴린-4-카르복실산 1-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-2-(2-페녹시피리미딘-4-카르보닐)-피라졸리딘-4-일 에스테르(42)의 제조: 모르폴린-4-카르복실산 1-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-피라졸리딘-4-일 에스테르(41)(354 mg, 1.05 mmol) 및 2-페녹시피리미딘-4-카르보닐 클로라이드(18)(345 mg, 1.47 mmol)를 디클로로메탄(2 mL)에 용해시켰다. 격렬하게 교반시키면서 실온에서 1.0 N NaOH(3 mL)를 적가했다. 반응을 12시간 동안 진행시킨 후 추가의 산 클로라이드(18)를 첨가하고 3시간 동안 교반을 계속했다. 추가의 산 클로라이드(18)(83 mg)를 첨가하고 추가로 12시간 동안 교

반을 계속했다. 그 후 반응물을 디클로로메탄(50 mL)으로 희석시키고 물(50 mL)로 세척했다. 합한 유기층을 NaHCO₃(포화)(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 갈색 오일을 생성했다. 조 물질을 실리카 상에서 (100% 에틸 아세테이트 내지 5% 메틸 알콜/에틸 아세테이트) 정제하여 348 mg(61% 수율)의 목적 생성물을 점착성 오일로 수득했다.

모르폴린-4-카르복실산 6-(4-플루오로페닐)-5-옥소-7-(2-페녹시피리미딘-4-일)-2,3-디히드로-1 H,5 H-피라졸로[1,2- a]피라졸-2-일 에스테르(43)의 제조; 디메틸포름아미드(3 mL) 중 모르폴린-4-카르복실산 1-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-2-(2-페녹시피리미딘-4-카르보닐)-피라졸리딘-4-일 에스테르(42)(154 mg, 0.287 mmol)의 용액을 -10℃ 의 테트라히드로푸란(3 mL) 중 수소화나트륨(16.4 mg의 광유 중 60% 분산물, 0.410 mmol)의 현탁물에 적가했다. -10℃ 에서의 1시간 후, 반응물을 2시간 동안 0℃ 로 가온했다. 이어서 포화 NH₄Cl(400 μl)을 서서히 첨가함으로써 오렌지색 용액을 켜쳤다. 냉각조를 제거하고, 용액을 실온으로 가온했다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 THF(25 mL)에 용해시키고 셀라이트 패드를 통하여 여과시켰다. 여과액을 진공 하에 농축시키고 잔류물을 예비 HPLC로 정제하여 47 mg(32% 수율)의 목적 생성물을 황색 고체로 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.46 (d, *J*= 4.9 Hz, 1H), 7.47-7.18 (m, 9H), 7.08 (t, *J*= 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, *J*= 4.9 Hz, 1H), 5.66 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.02 (d, *J*= 12.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J*= 12.9, 5.1 Hz, 1H), 3.79-3.30 (m, 8H); HRMS *m/z* C₂₇H₂₅FN₅O₅ (MH⁺)의 이론치: 518.1840, 실측치:518.1815.

카테고리 III의 유사체의 세번째 태양은 하기 화학식을 가지는 아미노 유사체에 관한 것이다:



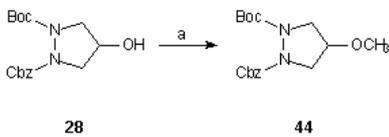
여기서, R 단위는 화학식 -NH[CHR^{5b}]R⁶을 가지는 아민이며, R¹, R^{5b}, R⁶ 및 R⁸ 은 본 명세서의 하기 표 VIII에 기술되어 있다.

[표 VIII]

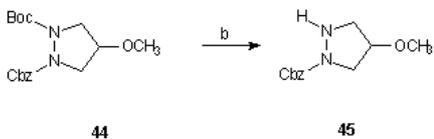
| 화합물 번호 | R ¹ | R ^{5b} | R ⁶ | R ⁸ |
|--------|----------------|-----------------|------------------|----------------|
| 311 | 4-플루오로페닐 | H | 페닐 | 메틸 |
| 312 | 4-플루오로페닐 | H | 4-플루오로페닐 | 메틸 |
| 313 | 4-플루오로페닐 | H | 2-아미노페닐 | 메틸 |
| 314 | 4-플루오로페닐 | H | 2-메틸페닐 | 메틸 |
| 315 | 4-플루오로페닐 | H | 4-메틸페닐 | 메틸 |
| 316 | 4-플루오로페닐 | H | 4-메톡시페닐 | 메틸 |
| 317 | 4-플루오로페닐 | H | 4-(프로판술폰)페닐 | 메틸 |
| 318 | 4-플루오로페닐 | H | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 | 메틸 |
| 319 | 4-플루오로페닐 | H | 피리딘-2-일 | 메틸 |
| 320 | 4-플루오로페닐 | H | 피리딘-3-일 | 메틸 |
| 321 | 4-플루오로페닐 | H | H | 메틸 |
| 322 | 4-플루오로페닐 | H | 메틸 | 메틸 |
| 323 | 4-플루오로페닐 | H | 에틸 | 메틸 |
| 324 | 4-플루오로페닐 | H | 비닐 | 메틸 |
| 325 | 4-플루오로페닐 | H | 시클로프로필 | 메틸 |
| 326 | 4-플루오로페닐 | H | 시클로헥실 | 메틸 |
| 327 | 4-플루오로페닐 | H | 메톡시메틸 | 메틸 |

| | | | | |
|-----|----------|----|--------------------|----|
| 328 | 4-플루오로페닐 | H | 메톡시메틸 | 메틸 |
| 329 | 4-플루오로페닐 | H | 1-히드록시-1-메틸에틸 | 메틸 |
| 330 | 4-플루오로페닐 | H | -CO ₂ H | 메틸 |
| 331 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 페닐 | 메틸 |
| 332 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 4-플루오로페닐 | 메틸 |
| 333 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 2-아미노페닐 | 메틸 |
| 334 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 2-메틸페닐 | 메틸 |
| 335 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 4-메틸페닐 | 메틸 |
| 336 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 4-메톡시페닐 | 메틸 |
| 337 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 4-(프로판술폰닐)페닐 | 메틸 |
| 338 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 | 메틸 |
| 339 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 피리딘-2-일 | 메틸 |
| 340 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 피리딘-3-일 | 메틸 |
| 341 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | H | 메틸 |
| 342 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 메틸 | 메틸 |
| 343 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 에틸 | 메틸 |
| 344 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 비닐 | 메틸 |
| 345 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 시클로프로필 | 메틸 |
| 346 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 시클로헥실 | 메틸 |
| 347 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 메톡시메틸 | 메틸 |
| 348 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 메톡시에틸 | 메틸 |
| 349 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | 1-히드록시-1-메틸에틸 | 메틸 |
| 350 | 4-플루오로페닐 | 메틸 | -CO ₂ H | 메틸 |

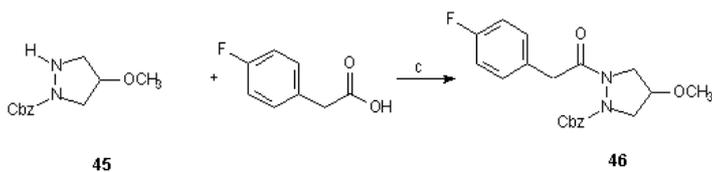
본 발명의 카테고리 III의 세번째 태양을 포함하는 유사체는 중간체(28)로 시작하여 본 명세서에서 하기에 개설했던 절차를 사용하여 제조할 수 있다.



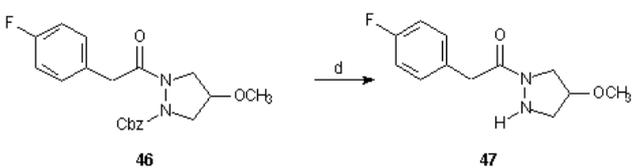
시약 및 조건: (a) CH₃I, Ag₂O, DMF, 암소, 실온, 12시간.



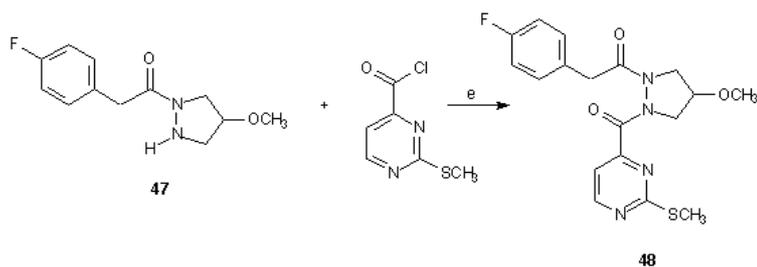
시약 및 조건: (b) SOCl₂, MeOH; 0°C 내지 실온, 12시간.



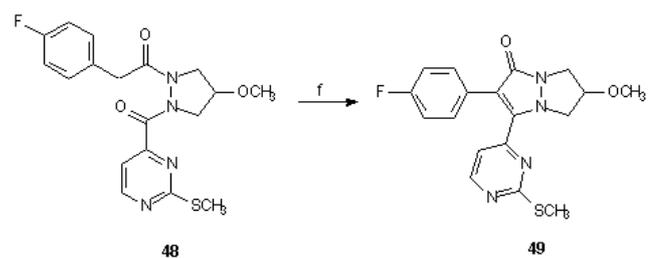
시약 및 조건: (c) RCOCl, NaOH; 실온, 6시간.



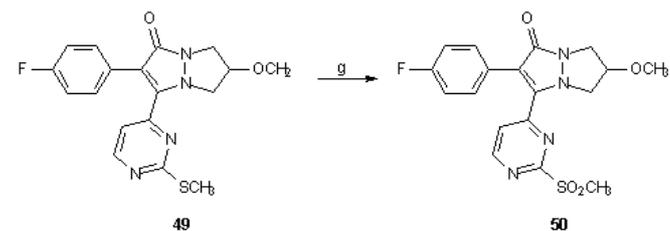
시약 및 조건: (d) H₂; Pd/C, MeOH; 실온, 3시간.



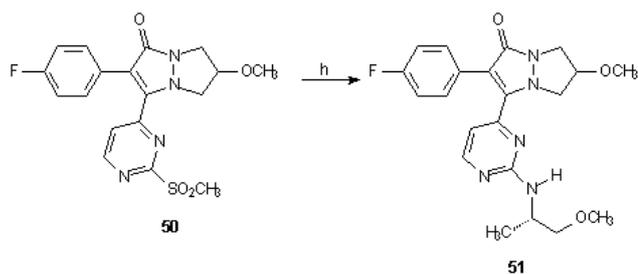
시약 및 조건: (e) NaOH; CH₂Cl₂/물, 실온 4시간.



시약 및 조건: (h) NaH, DMF; 0°C 내지 실온, 2시간.



시약 및 조건: (g) *m*-클로로퍼벤조산; CH₂Cl₂; 실온 30분.



시약 및 조건: (h) 톨루엔; 120°C 2시간.

실시예 13

2-(4-플루오로페닐)-6-메톡시-3-[2-(2-(S)-메톡시-1-메틸에틸아미노)-피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5 H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온 (51)

2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-메톡시-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르(44)의 제조: 2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-히드록시-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르(28)(2.55 g, 7.91 mmol)를 디메틸포름아미드(40 mL)에 용해시켰다. 메틸 요오다이드(1.97 mL, 31.6 mmol), 이어서 산화은(3.67 g, 15.8 mmol)을 첨가했다. 플라스크를

호일로 덮고 빛의 부재 하에 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 에테르(150 mL)에 부었다. 이 혼합물을 실온에서 격렬하게 교반시키고 셀라이트 패드를 통하여 여과시켰다. 여과액을 물 150 mL로 2회 및 염수(150 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켜 2.58 g(97% 수율)의 목적 생성물을 황색의 투명한 오일로 수득했다.

2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-(4-메톡시)-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르(45)의 제조: 2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-메톡시-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르(44)(2.57 g, 7.64 mmol)를 메틸 알콜(75 mL)에 용해시키고 이 용액을 0°C 로 냉각시켰다. 티오닐 클로라이드(5.58 mL, 76.4 mmol)를 적가하고 실온에서 밤새 반응물을 가온했다. 반응 용액을 진공 하에 농축시켜 2.07 g(99% 수율)의 목적 생성물을 HCl 염으로 회백색 고체로서 수득했다.

2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-메톡시-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르(46)의 제조: 2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-(4-메톡시)-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르(45)(8.81 g, 32.3 mmol)를 디클로로메탄(150 mL)에 용해시켰다. 4-플루오로페닐아세틸 클로라이드(5.31 g, 38.8 mmol), 이어서 0.5 N의 수산화나트륨 수용액(150 mL)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 격렬하게 교반시켰다. 반응물을 디클로로메탄(200 mL)으로 희석시키고 물(200 mL)로 세척했다. 수성층을 디클로로메탄 200 mL로 2회 추출했다. 합한 유기층을 5%의 탄산나트륨 수용액(250 mL) 및 염수(250 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 12.0 g의 목적 생성물을 점착성의 황갈색 오일로 수득했다.

2-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시-피라졸리딘-1-일)-에탄온(47)의 제조: 2-[2-(4-플루오로페닐)아세틸]-4-메톡시-피라졸리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르(46)(12.0g, 32.2 mmol)를 메틸 알콜(300 mL)에 용해시켰다. 플라스크에 질소를 흘려보내고 10%의 탄소 상의 팔라듐(1.2 g)을 충전시켰다. 반응 혼합물을 1기압의 수소 기체 하에서 실온에서 3시간 동안 격렬하게 교반시켰다. 플라스크에 질소를 흘려 보내고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 행구면서 셀라이트 패드를 통하여 여과시켰다. 여과액을 진공 하에 농축시켜 7.67 g의 목적 생성물을 점착성의 투명한 오일로 수득했다.

2-(4-플루오로페닐)-1-[4-메톡시-2-(2-메틸술폰파닐-피리미딘-4-카르보닐)피라졸리딘-1-일]-에탄온(48)의 제조: 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시-피라졸리딘-1-일)-에탄온(47)(7.67 g, 32.2 mmol) 및 2-메틸술폰파닐-피리미딘-4-카르보닐 클로라이드(9.11 g, 48.3 mmol)를 디클로로메탄(150 mL)에 용해시켰다. 0.5 N의 수산화나트륨 수용액(150 mL)을 첨가 깔때기를 통하여 끊임없이 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 4시간 동안 격렬하게 교반시켰다. 반응물을 5%의 탄산나트륨 수용액(1 L)으로 희석시켰다. 이 혼합물을 디클로로메탄 200 mL로 6회 추출했다. 합한 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 적색 오일을 생성했다. 조 물질을 실리카 상에서 (1:1 내지 1:3의 헥산/에틸 아세테이트 내지 100% 에틸 아세테이트) 정제하여 10.3 g의 목적 생성물을 갈색의 점착성 오일로 수득했다.

2-(4-플루오로페닐)-6-메톡시-3-(2-메틸술폰파닐-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5 H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온(49)의 제조: 1:1의 디메틸포름아미드/테트라히드로푸란(30 mL) 중 2-(4-플루오로페닐)-1-[4-메톡시-2-(2-메틸술폰파닐-피리미딘-4-카르보닐)피라졸리딘-1-일]-에탄온(48)(2.04 g, 5.22 mmol)의 용액을 0°C 의 디메틸포름아미드(60 mL) 중 수산화나트륨(230 mg의 광유 중 60% 분산물, 5.75 mmol)의 현탁물에 적가했다. 0°C 에서의 2시간 후, 포화 염화암모늄 수용액(5 mL)을 서서히 첨가함으로써 밝은 적색 용액을 케칭했다. 냉각조를 제거하고, 용액을 실온으로 가온했다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트(175 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액(150 mL)으로 세척했다. 수성층을 에틸 아세테이트 75 mL로 4회 추출했다. 합한 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 상에서 (100% 에틸 아세테이트 내지 5%, 10%, 20%의 메틸 알콜/에틸 아세테이트) 정제하여 1.1 g(57% 수율)의 목적 생성물을 오렌지색 오일로 수득했다.

2-(4-플루오로페닐)-6-메톡시-3-(2-메탄술폰파닐-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5 H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온(50)의 제조: 2-(4-플루오로페닐)-6-메톡시-3-(2-메틸술폰파닐-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온(49)(1.10 g, 2.95 mmol)을 디클로로메탄(60 mL)으로 희석시켰다. 3-클로로퍼벤조산(662 mg의 ~77% 순도의 것, 2.95 mmol)을 황색 현탁물에 모두 동시에 첨가했다. 20분 후에, 추가의 3-클로로퍼벤조산(240 mg, 1.07 mmol)을 첨가했다. 10분 후에, 투명한 황색의 반응 용액을 10%의 중아황산나트륨 수용액(60 mL)에 부었다. 층들을 분리시키고 수성층을 디클로로메탄 50 mL로 2회 추출했다. 합한 유기층을 포화 중탄산나트륨 수용액 50 mL로 2회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 948 mg의 해당하는 술폰시드와 술폰의 혼합물을 황색 고체로 수득했다. 이를 다음 단계에서 그대로 사용했다.

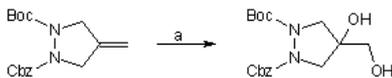
2-(4-플루오로페닐)-6-메톡시-3-[2-(2-(S)-메톡시-1-메틸에틸아미노)-피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5 H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온(51)의 제조: 2-(4-플루오로페닐)-6-메톡시-3-(2-메탄술폰파닐-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,2-a]피라졸-1-온 혼합물(50)(948 mg, 2.44 mmol) 및 (S)-2-아미노-1-메톡시프로판(652 mg, 7.32 mmol)을 톨루엔(16 mL)으로 희석시켰다. 이 혼합물을 2시간 동안 120°C 로 가열했다. 오렌지색 용액을 실온으로 냉

각시킨 후 진공 하에 농축시켜 오렌지색 잔류물을 생성시켰다. 조 생성물을 실리카 상에서 (5% 내지 10%의 메틸 알콜/디클로로메탄) 정제하여 550 mg의 목적 생성물을 형광성의 황색 고체로 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.8, 5.5 Hz, 2 H), 7.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.39 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.30-4.02 (m, 5H), 3.45 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); HRMS *m/z* C₂₁H₂₅FN₅O₃ (MH⁺)의 이론치: 414.1941, 실측치: 414.1945.

6-메틸렌 단위를 포함하는 중간체(10)를 사용하여, 본 명세서에서 상기에 개시한 것과 동일한 절차를 사용하여 하기 유사체를 제조할 수 있다:

2-(4-플루오로페닐)-6-메틸렌-3-[2-(2-(S)-페닐-1-메틸에틸아미노)-피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로 [1,2-*a*]피라졸-1-온(52); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.60 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 4.52 (dd, 2H, *J* = 15.9, 24 Hz), 5.08-5.15 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.38 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.22-7.42 (m, 8H), 8.16 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz). HRMS: C₂₅H₂₂FN₅O의 정확한 질량: 428.1887 (M⁺ + H), 실측치: 428.1871.

또한 본 명세서의 하기 방법에 따라 표준 조건 하에 OsO₄를 사용하여 중간체(10)를 산화시켜 중간체(53)를 수득할 수 있는데:



이는 하기 화합물의 제조에 사용될 수 있다:

2-(4-플루오로페닐)-6-히드록시-6-히드록시메틸-3-(2-페녹시피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로 [1,2-*a*] 피라졸-1-온(54); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 3.41-3.52 (m, 2H), 3.72-3.86 (m, 3H), 3.94 (d, 1H, *J* = 11.1Hz), 5.23 (t, 1H, *J* = 5.7 Hz), 5.71 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.18-7.34 (m, 5H), 7.40-7.50 (m, 4H), 8.69 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz). ESI⁻ MS: *m/z* (상대적 강도) 435.32 (100, M⁺ + H) C₂₃H₁₉FN₄O₄ · 0.5H₂O의 분석 이론치: C, 62.30; H, 4.55; N, 12.63. 실측치: C, 62.33; H, 4.13; N, 12.41.

본 명세서에서 상기에 개시한 절차 또는 그의 변형법으로 제조할 수 있는 본 발명의 다른 화합물에는 하기가 포함된다.

2-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-(2-페녹시-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로-[1,2-*a*]피라졸-1-온;

2-(4-플루오로페닐)-3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일옥시)피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로-[1,2-*a*]피라졸-1-온;

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(3-플루오로페녹시)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로-[1,2-*a*]피라졸-1-온;

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(2,4-디메틸페녹시)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로-[1,2-*a*]피라졸-1-온;

2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(2-페녹시-피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로-[1,2-*a*]피라졸-1-온;

2-(4-플루오로페닐)-3-[2-(4-클로로페녹시)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로-[1,2-*a*]피라졸-1-온;

2-(4-플루오로페닐)-3-{2-[1-(*R,S*)-(4-플루오로페닐)에틸아미노]피리미딘-4-일}-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로 [1,2-*a*]피라졸-1-온;

2-{4-[2-(4-플루오로페닐)-3-옥소-6,7-디히드로-3*H*,5*H*-피라졸로 [1,2-*a*] 피라졸-1-일]-피리미딘-2-일아미노}-프로피온산;

2-(4-[2-(4-플루오로페닐)-3-옥소-6,7-디히드로-3*H*,5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-일]-피리미딘-2-일아미노)-*N,N*-디메틸 프로피온아미드;

2-(4-플루오로페닐)-3-(2-([1,3,4]티아디아졸-2-일아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온;

2-(4-플루오로페닐)-3-{2-[(피리딘-2-일메틸)아미노]피리미딘-4-일}-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온;

2-(4-플루오로페닐)-3-[(2-메톡시프로필아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온;

2-(4-플루오로페닐)-3-{2-[(푸란-2-일메틸)아미노]피리미딘-4-일}-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온;

2-(4-플루오로페닐)-3-{2-[(3-벤조[1,3]디옥솔-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온;

2-(4-플루오로페닐)-3-{2-[(1-(프로판-1-술포닐)피페리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일]-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온};

2-(4-플루오로페닐)-3-{2-(4-메톡시벤질아미노)아미노]피리미딘-4-일}-6,7-디히드로-5*H*-피라졸로[1,2-*a*]피라졸-1-온;

본 발명의 유사체(화합물)는 조제자가 본 명세서에서 명백하게 예시되어 있지 않은 유사체의 제조에 있어서의 합리적인 합성 전략을 적용하는 것을 돕기 위하여 여러 카테고리로 배열된다. 카테고리의 배열은 본 명세서에서 기술한 임의의 대상 조성물의 효능 증가 또는 감소를 암시하지는 않는다.

본 명세서에서 상기에 열거 및 기술되어 있는 화합물은 다수의 경우에 있어서 1 마이크로몰(mM) 미만의 수준에서 활성 (본 명세서에서 하기되어 있는 세포 기반 분석에서의 IC₅₀ 또는 본 명세서에 참고된 활성)을 나타내는 것으로 밝혀졌다.

본 발명의 화합물은 세포로부터의 염증성 시토카인 생성을 효과적으로 차단할 수 있어 하나 이상의 시토카인의 세포의 방출과 관련된 하나 이상의 질환 또는 증후군이 완화, 경감, 조절, 감소, 지연 또는 예방되게 한다. 염증성 질환은 하기 비제한적 예와 관련된 것을 포함한다:

i) 인터류킨-1 (IL-1): 많은 질환, 특히 류마티스 관절염, 골관절염, 그리고 연결 조직 손상과 관련한 기타 질환과 연관있는 분자로 생각된다.

ii) 시클록시게나제-2 (COX-2): 시토카인 방출 억제제는, 시토카인에 의해 증가되는 것으로 밝혀진 유도성 COX-2 발현의 억제제로 제안되어 있다. 문헌[M. K. O'Banion 등., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **89**, 4888 (1998)].

iii) 종양 괴사 인자-α(TNF-α): 이러한 전-염증성(pro-inflammatory) 시토카인은 다수의 질환 또는 증후군, 특히 류마티스 관절염, 골관절염, 염증성 장질환(IBS), 패혈성 쇼크, 심폐 기능 장애, 급성 호흡기 질환 및 악액질에서 중요한 매개체로 제안되어 있다.

조제자가 치료하고자 하는 각각의 질환 또는 병은 치료 수준을 달성하기 위하여 본 명세서에 기술된 화합물의 상이한 수준 또는 양을 필요로 할 수 있다. 조제자는 당업자에게 알려져 있는 임의의 공지된 시험 절차로 상기 양을 결정할 수 있다.

본 발명은 또한 인간 또는 고등 포유류의 정상적인 생리학적 조건 하에서 본 명세서에 기술된 화합물을 방출하는 본 발명의 화합물의 형태에 관한 것이다. 이러한 태양의 하나의 재해석은 본 명세서에 기술된 유사체의 제약적으로 허용가능한 염을 포함한다. 전달 양식, 부형제 등과의 적합성을 위하여, 조제자는 본 발명의 유사체의 하나의 염 형태를 다른 것에 우선하여 선택할 수 있는데, 이는 본 발명의 화합물 그 자체가 본 명세서에 기술된 질환 진행을 완화시키는 활성 화합종이기 때문이다.

이러한 태양과 관련된 것은 본 발명의 유사체의 "전구약(pro-drug)" 형태의 다양한 전구체이다. 본 명세서에 기술된 시토카인 활성화에 대하여 그 자체가 활성을 갖지 않지만 대신에 인간 또는 고등 포유류의 신체로 전달될 경우 신체의 정상적인 기능에 의해, 특히 위, 혈청에 존재하는 효소에 의해 촉진되며 부모 유사체(parent analog)를 방출하는 화학 반응을 겪게 되는 본 발명의 유사체의 형태인 화학종으로서 본 발명의 화합물을 제형화하는 것이 바람직할 수 있다. "전구약"이라는 용어는 생체 내에서 활성 약제로 전환되는 상기 화학종과 관련된다.

제형

또한 본 발명은 본 발명에 따른 염증성 시토카인 방출 억제 화합물을 함유하는 조성물 또는 제형에 관한 것이다. 일반적으로, 본 발명의 조성물은 하기를 함유한다:

- a) 염증성 시토카인의 방출을 억제하는 데에 효과적인 유효량의 본 발명에 따른 하나 이상의 바이시클릭 피라졸론 및 그의 유도체와;
- b) 하나 이상의 제약적으로 허용가능한 부형제.

본 발명의 목적에 있어서, "부형제" 및 "담체" 라는 용어는 본 발명의 기술에 있어서 서로 바꾸어서 두루 사용되며, 상기 용어는 본 명세서에서 "안전하며 유효한 제약 조성물의 제형화 실행에서 사용되는 성분"으로 정의된다.

조제자는, 부형제가 전달을 위한 종합적인 비히클(vehicle)의 일부로서 뿐만 아니라 활성 성분이 수용자에 의해 효과적으로 흡수되도록 하기 위한 수단으로 작용하는 안전하고 안정하며 기능적인 약제의 전달에서 작용하는 데에 주로 사용된다는 것을 알 것이다. 부형제는 불활성 충전제와 같은 단순하며 직접적인 기능을 충족시킬 수 있거나, 본 발명에서 사용되는 부형제는 본 성분을 위에 안전하게 전달하는 것을 보증하기 위한 pH 안정화 시스템 또는 코팅의 일부일 수 있다. 조제자는 본 발명의 화합물에서 세포적 효능, 약물 동력학적 특성, 그리고 경구적 생체이용율이 개선되었다는 사실도 이용할 수 있다.

본 발명은 또한 본 발명에 따른 염증성 시토카인 방출 억제 화합물의 전구체 또는 "전구약" 형태를 함유하는 조성물 또는 제형에 관한 것이다. 일반적으로 본 발명의 이러한 전구체 함유 조성물은 하기를 함유한다:

- a) 염증성 시토카인의 방출을 억제하는 데에 효과적인 상응하는 유사체를 생체 내에서 방출하는 작용을 하는 유효량의 본 발명에 따른 하나 이상의 바이시클릭 피라졸론과;
- b) 하나 이상의 제약적으로 허용가능한 부형제.

사용 방법

본 발명은 또한 하나 이상의 염증 유도 시토카인, 특히 인터류킨-1(IL-1), 종양 괴사 인자- α (TNF- α), 인터류킨-6(IL-6) 및 인터류킨-8(IL-8)의 수준을 조절함으로써 세포의 염증성 시토카인의 수준에 영향을 받는 질환을 조절, 매개 또는 감소시키는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 인간 또는 고등 포유류에게 본 발명에 따른 하나 이상의 염증성 시토카인 억제제를 함유하는 유효량의 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

본 발명의 염증성 시토카인 억제제는 하나 이상의 조절 부위가 성취될 수 있는 방식으로 전달될 수 있기 때문에, 하나 이상의 질환이 동시에 조정될 수 있다. 염증성 시토카인 억제제의 조절 또는 억제에 의해 영향을 받는, 이에 따라 과도한 시토카인 활성이 조정되는 질환의 비제한적 예로는 골관절염, 류마티스 관절염, 당뇨병, 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염을 들 수 있다.

절차

본 발명의 화합물은, 예를 들어 시토카인 억제 상수 K_i 및 IC_{50} 값이 조제자에 의해 선택되는 임의의 방법으로 측정하여, 효능을 평가할 수 있다.

적합한 분석법의 비제한적 예로는 하기를 들 수 있다:

- i) 문헌 [L. Al Reiter, *Int. J. Peptide Protein Res.*, **43**, 87-96 (1994)]에 기술되어 있는 UV-가시광 기질 효소 분석법.
- ii) 문헌[Thornberry 등, *Nature*, **356**, 768-774 (1992)]에 기술되어 있는 형광성 기질 효소 분석법.
- iii) 2001년 3월 20일에 허여된 특허[U.S. 6,204,261 B1 Batchelor 등]에 기술되어 있는 PBMC 세포 분석법.

상기 인용 문헌 각각은 본 명세서에 참고로 포함된다.

또한, 종양 괴사 인자(TNF- α)의 억제제, 하기 문헌에 기술되어 있는 리포폴리사카라이드(LPS)에 의해 자극되는 인간 단핵구 세포(THP-1)를 이용하여 측정할 수 있다:

- i) 문헌[K. M. Mohler 등., "Protection Against a Lethal Dose of Endotoxin by an Inhibitor of Tumour Necrosis Factor Processing", *Nature*, 370, pp 218-220 (1994)].
- ii) 2001년 10월 2일에 허여된 특허[U.S. 6,297,381 B1 Cirillo 등] (본원에 참고로 포함되며, 하기에서 그 관련부분이 재기술됨).

리포폴리사카라이드에 의해 자극된 THP 세포에서의 TNF- α 의 억제를 측정함으로써 시토카인 생성 억제를 관찰할 수 있다. 모든 세포 및 시약은, 추가의 L-글루타민(총 4 mM), 페니실린 및 스트렙토마이신(각각 50 단위/mL)과 소 태아 혈청(FBS 3%)(김코(GIBCO)사제, 모두 최종 농도)이 보충된, 페놀 레드 및 L-글루타민을 함유하는 RPMI 1640에 희석시켰다. 분석은 살균 조건 하에 수행하며, 시험 화합물 제제만은 살균하지 않았다. 초기의 원액을 DMSO 중에 제조하고, 이어서 원하는 최종 분석 농도보다 2배 더 높은 농도로 RPMI 1640에 희석시켰다. 융합성(confluent) THP.1 세포(2×10^6 개의 세포/mL의 최종 농도; 미국 메릴랜드주 록빌 소재의 아메리칸 타입 컬처 컴퍼니(American Type Culture Company)제), 125 μ l의 시험 화합물(2배로 농축됨) 또는 DMSO 비히클(대조, 블랭크(blank))을 담은 둥근 바닥의 96웰 폴리프로필렌 배양 플레이트(코스타(Costar) 3790; 살균)에 첨가했다. DMSO 농도는 최종적으로 0.2%를 초과해서는 아니된다. 세포 혼합물을 37°C, 5% CO₂에서 30분 동안 예비인큐베이션한 후 리포폴리사카라이드(LPS, 최종 1 μ g/mL; 혈청형이 0111.B4인 대장균(*E. coli*)으로부터 유래된 시그마(Sigma) L-2630; -80°C에서 내독소에 대하여 스크리닝된 희석 H₂O 비히클 중 1 mg/mL 원액으로 보관)로 자극했다. 블랭크(미자극)에는 H₂O 비히클을 수여하는데; 최종 인큐베이션 부피는 250 μ l 이었다. 인큐베이션(4시간)은 상기한 바와 같이 진행했다. 실온, 1600 rpm(4033 g)에서 5분 동안 플레이트를 원심분리함으로써 분석을 종결시키고; 이어서 상청액을 청결한 96웰 플레이트로 옮기고 시판 엘라자(ELISA) 키트(미국 캘리포니아주 카마릴로 소재의 바이오소스(Biosource) #KHC3015)로 인간 TNF- α 에 대하여 분석할 때까지 -80°C에서 보관했다. 계산된 IC₅₀ 값은, 최대 TNF- α 생성량을 50% 감소시키는 시험 화합물의 농도이다.

본 발명의 특정 실시 형태들이 예시되고 기술되었지만, 당업계의 숙련자에게는 본 발명의 사상 및 범주로부터 벗어남이 없이 각종 수정 및 변경이 이루어질 수 있음이 자명할 것이다. 따라서, 본 발명의 범주 내에 속하는 그러한 모든 변경 및 수정을 첨부된 청구의 범위에 포함시키고자 한다.