



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년11월15일
(11) 등록번호 10-1918909
(24) 등록일자 2018년11월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7001000
(22) 출원일자(국제) 2013년08월09일
심사청구일자 2016년08월04일
(85) 번역문제출일자 2013년01월14일
(65) 공개번호 10-2013-0139834
(43) 공개일자 2013년12월23일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/063705
(87) 국제공개번호 WO 2012/020022
국제공개일자 2012년02월16일
(30) 우선권주장
10172597.6 2010년08월12일
유럽특허청(EPO)(EP)
11154397.1 2011년02월14일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
WO2004099211 A1

(73) 특허권자
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎬 173
(72) 발명자
하이네 니클라스
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎬 173
베링거 인겔하임 게엠베하 코포레이트 패턴츠
아이크마이어 크리스티안
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎬 173
베링거 인겔하임 게엠베하 코포레이트 패턴츠
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 22 항

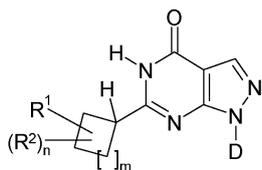
심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 6 - 사이클로알킬 - 1, 5 - 디하이드로 - 피라졸로 [3, 4 - D] 피리미딘 - 4 - 온 유도체 및
이의 PDE9A 억제제로서의 용도

(57) 요약

본 발명은 화학식 I에 따른 신규한 6-사이클로알킬-피라졸로피리미디논에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R¹은 5 또는 6원 방향족 헤테로아릴-그룹이며,

R²는 임의의 치환체이며,

D는 임의로 치환된 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐 또는 2-, 3- 또는 4-피리딜이며,

m은 1 또는 2이며,

n은 0, 1 또는 2이다.

상기 신규한 화합물은 각각 약제의 활성체로서 또는 약제의 제조를 위해, 특히 지각, 집중, 학습 또는 기억 결핍과 관련된 병태의 치료용 약제를 위해 사용된다. 이러한 병태는, 예를 들면, 알츠하이머병, 정신분열증 및 기타 질환과 관련될 수 있다. 상기 신규한 화합물은 또한 예를 들면, 약제의 제조 및/또는 상기 질환, 특히 상기 질환과 관련된 인지 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다. 본 발명의 화합물은 PDE9 억제 특성을 나타낸다.

(72) 발명자

페라라 마르코

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 코포레이트 패턴츠

지오반니니 리카르도

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 코포레이트 패턴츠

로젠브록 홀거

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 코포레이트 패턴츠

샬레 게르하르트

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 코포레이트 패턴츠

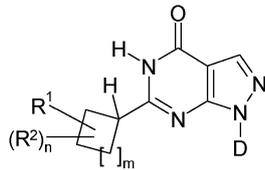
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 이의 염 또는 용매화물.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R¹은 [1,3,4]티아디아졸-2-일, 이속사졸-5-일, 티아졸-5-일, 옥사졸-2-일, 피리딘-2-일 및 피리미딘-2-일로 이루어진 그룹으로부터 선택된 헤테로아릴-그룹이며, 여기서

상기 헤테로아릴-그룹은 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며, 상기 치환체는 불소, 염소, 브롬, CN-, 메틸 및 H₂N-으로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

R²는 불소, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

D는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 2-, 3- 및 4-피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서

사이클로펜틸 및 사이클로헥실은 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며, 상기 치환체는 불소, F₃C-, HF₂C- 및 FH₂C-로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

테트라하이드로푸라닐 및 테트라하이드로피라닐은 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며, 상기 치환체는 불소, F₃C-, HF₂C- 및 FH₂C-로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

피리딜은 1, 2, 3 또는 4개의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며, 상기 치환체는 불소, 염소, 브롬, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂- 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

m은 1 또는 2로부터 선택되며;

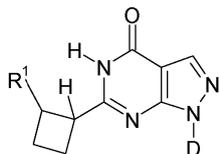
n은 0, 1 또는 2로부터 선택되며,

여기서 n = 2인 경우, 두 개의 그룹 R²는 서로 독립적으로 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 II의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물인, 화합물.

화학식 II



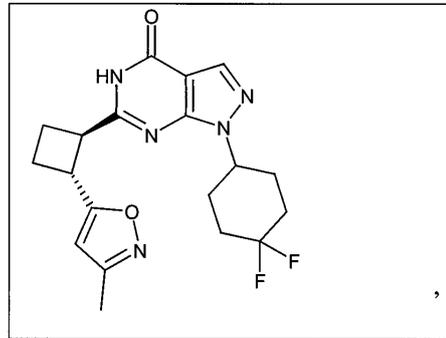
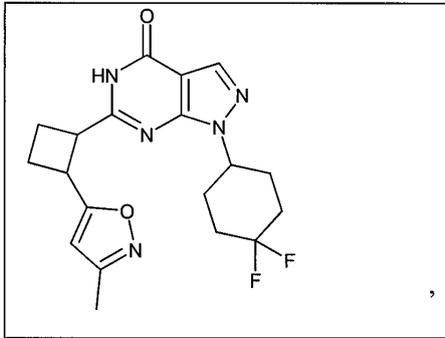
상기 화학식 II에서,

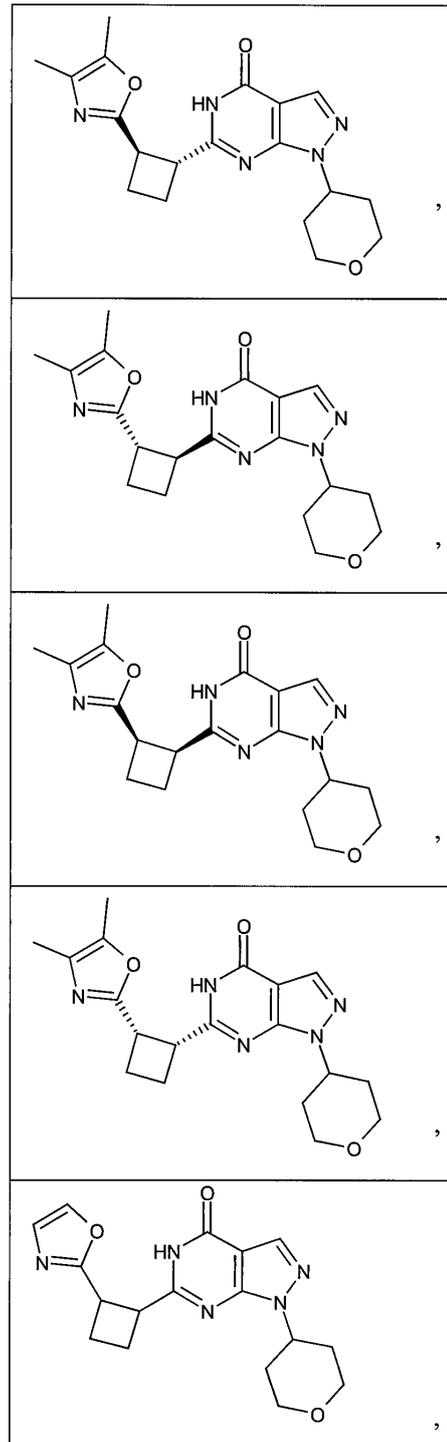
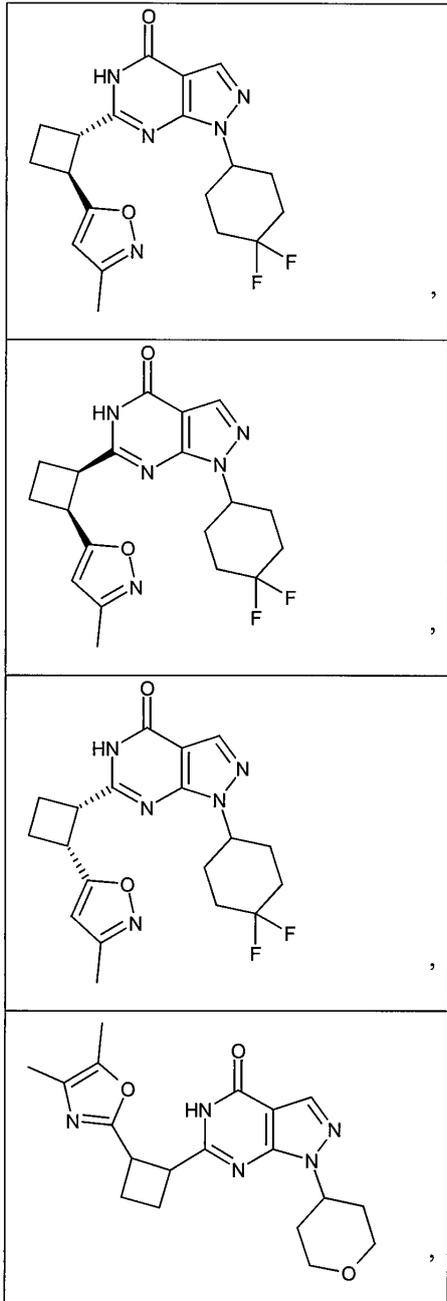
R¹은 제1항에서 정의된 바와 같으며;

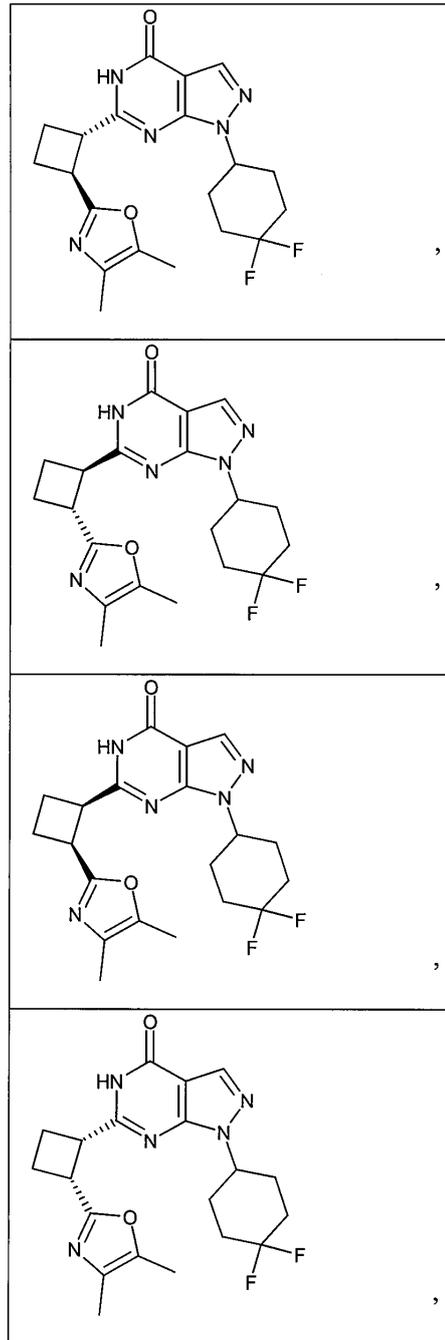
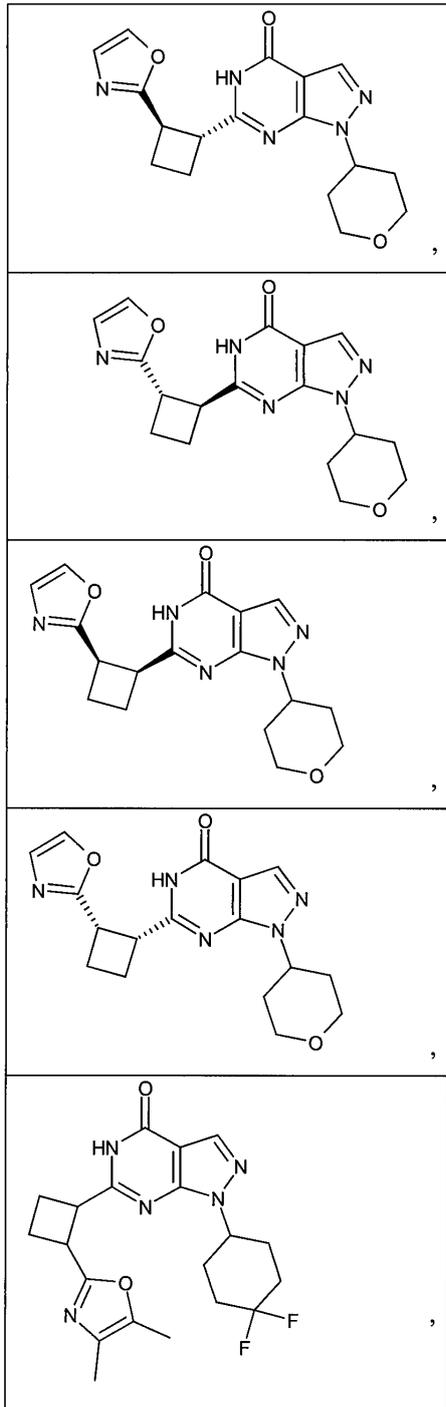
D는 4,4-디플루오로사이클로헥실, 테트라하이드로피란-4-일 및 4-메틸-3-피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

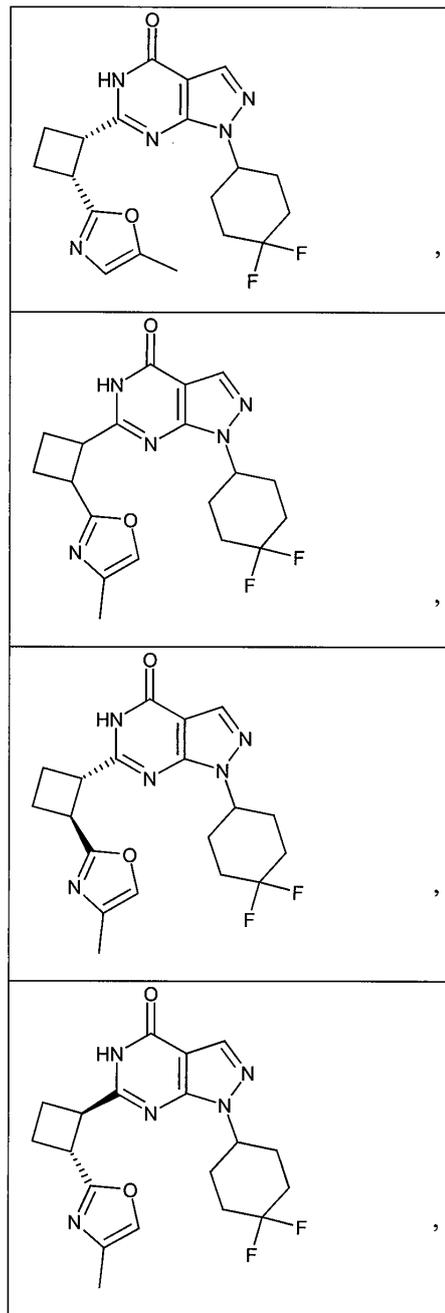
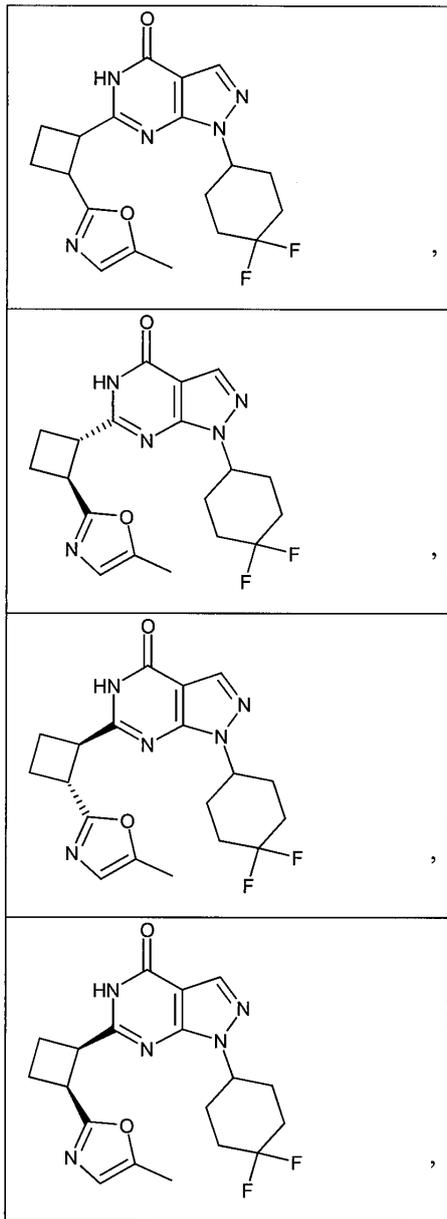
청구항 3

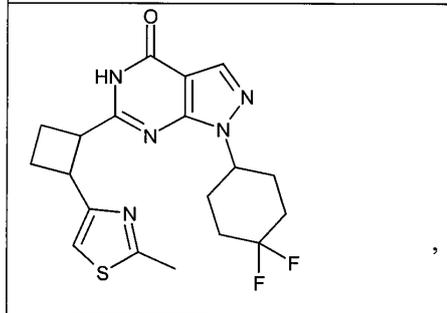
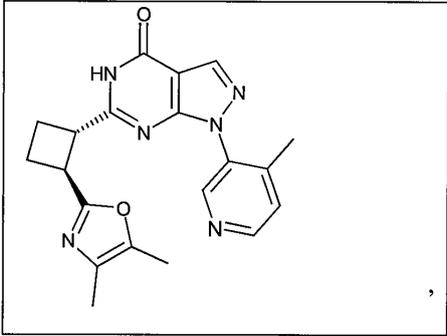
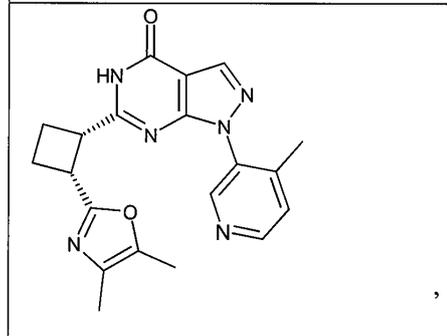
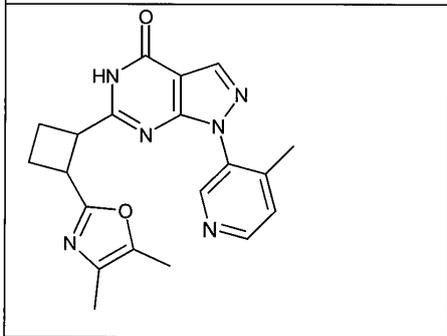
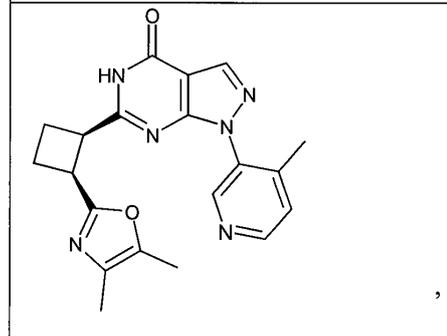
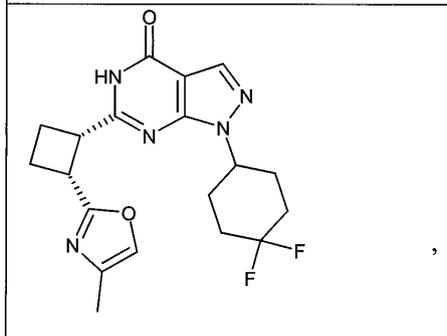
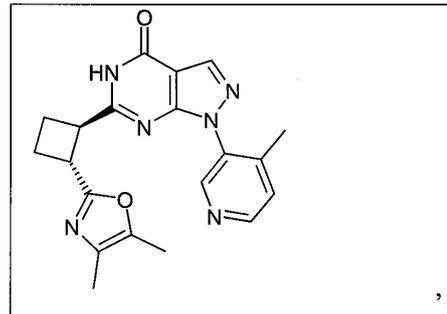
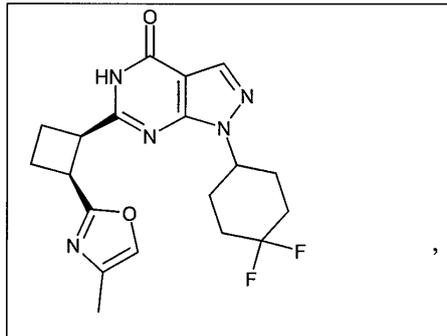
제2항에 있어서, 상기 화학식 II의 화합물이 하기 화합물들, 또는 이들의 염 또는 용매화물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물:

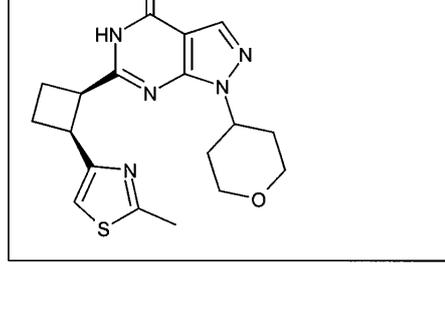
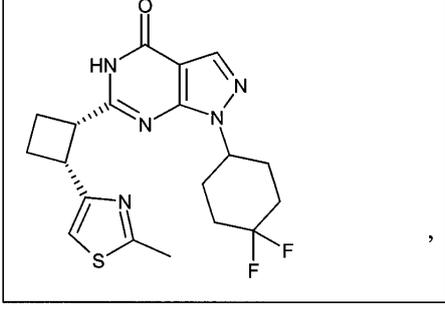
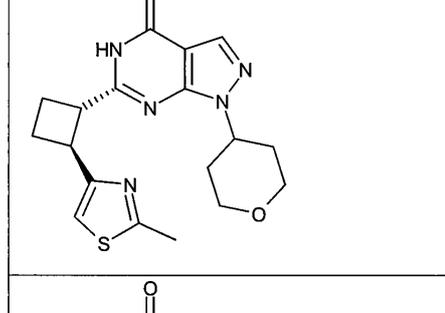
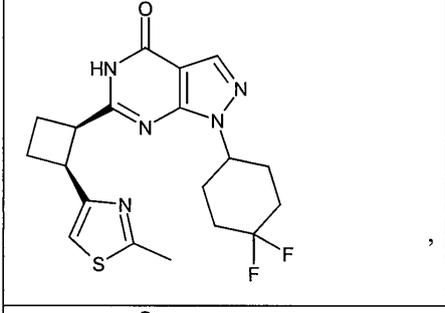
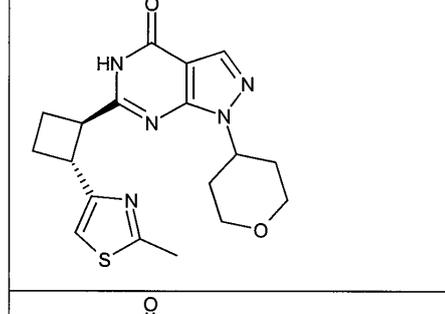
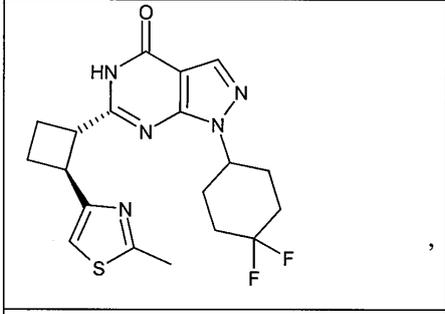
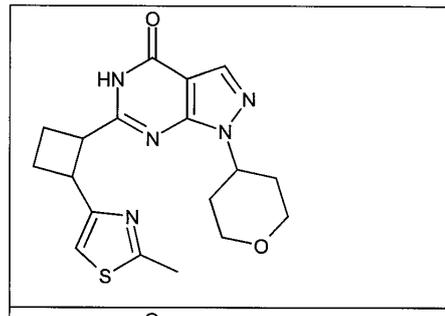
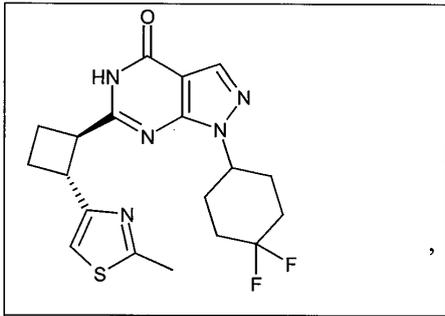


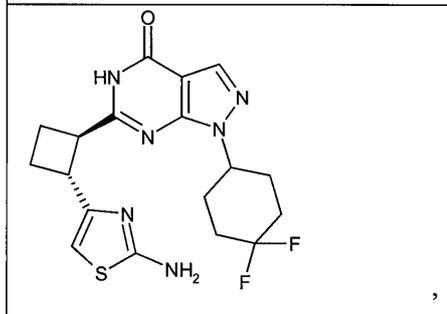
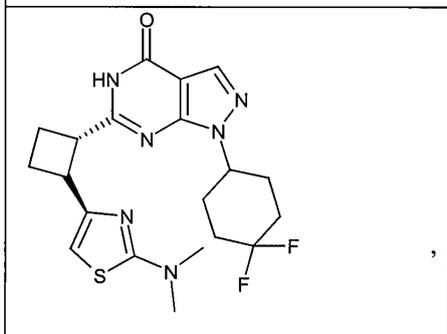
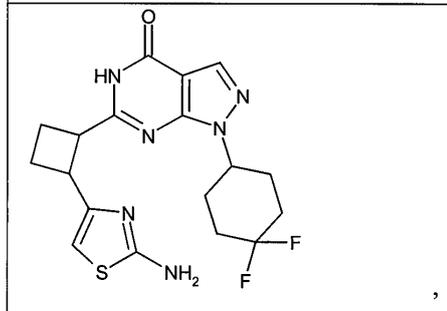
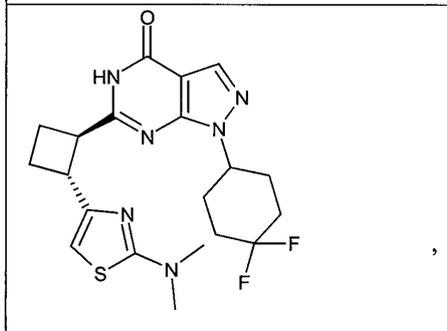
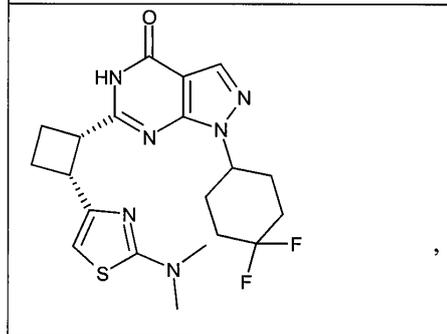
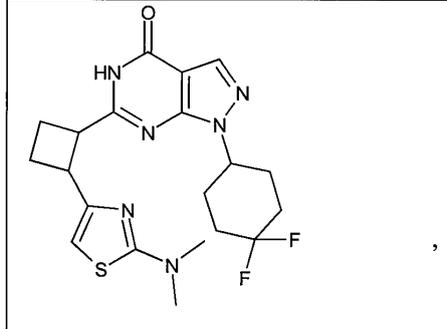
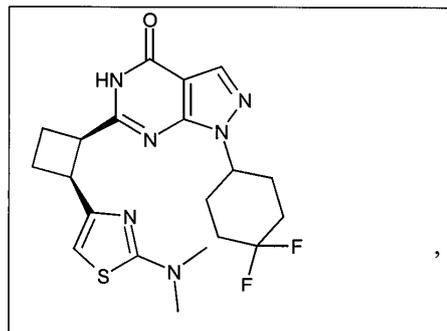
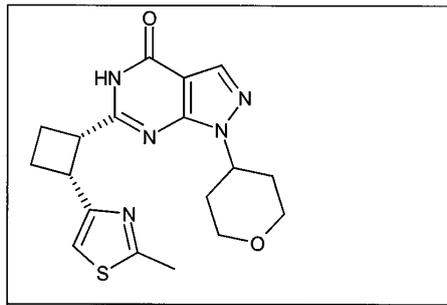


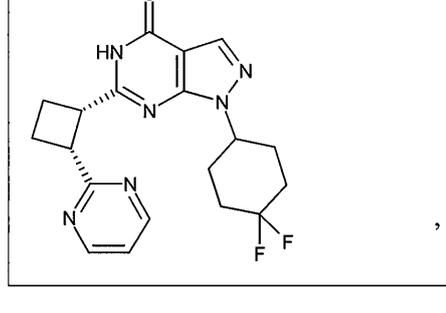
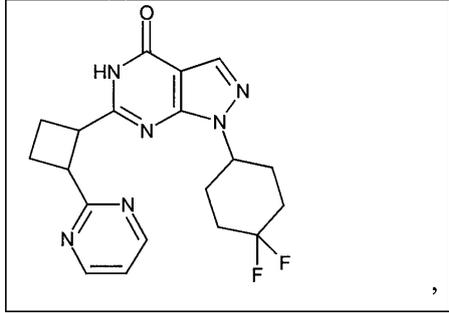
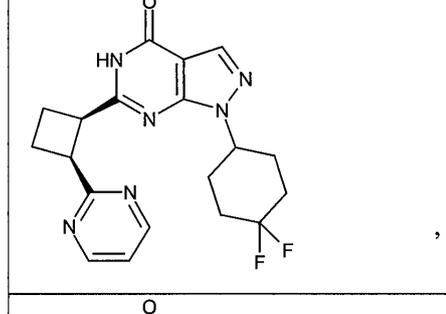
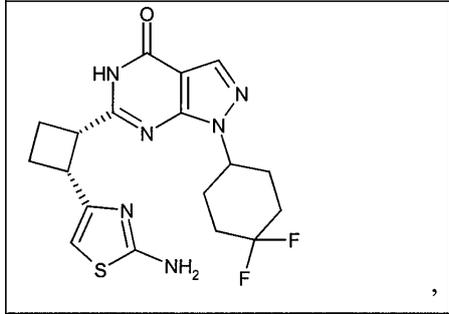
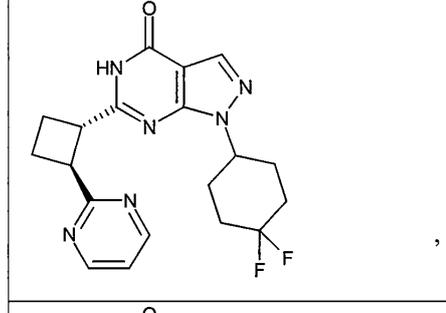
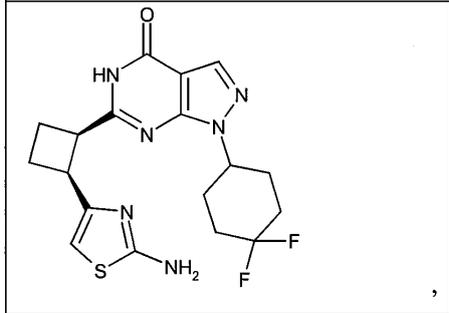
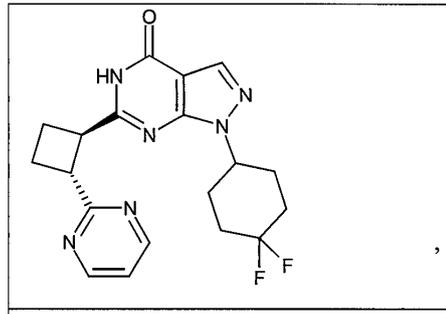
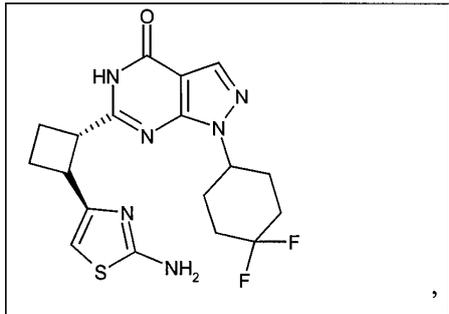


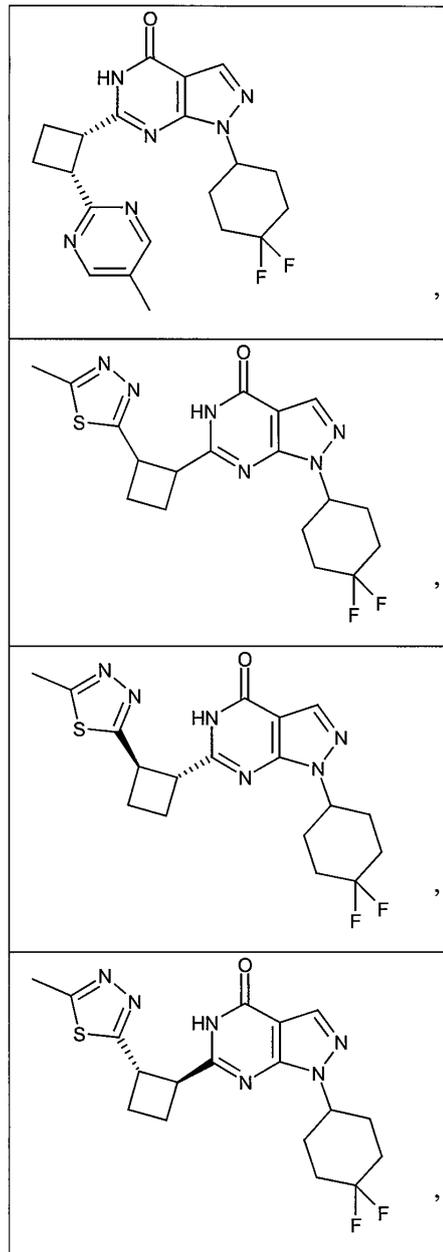
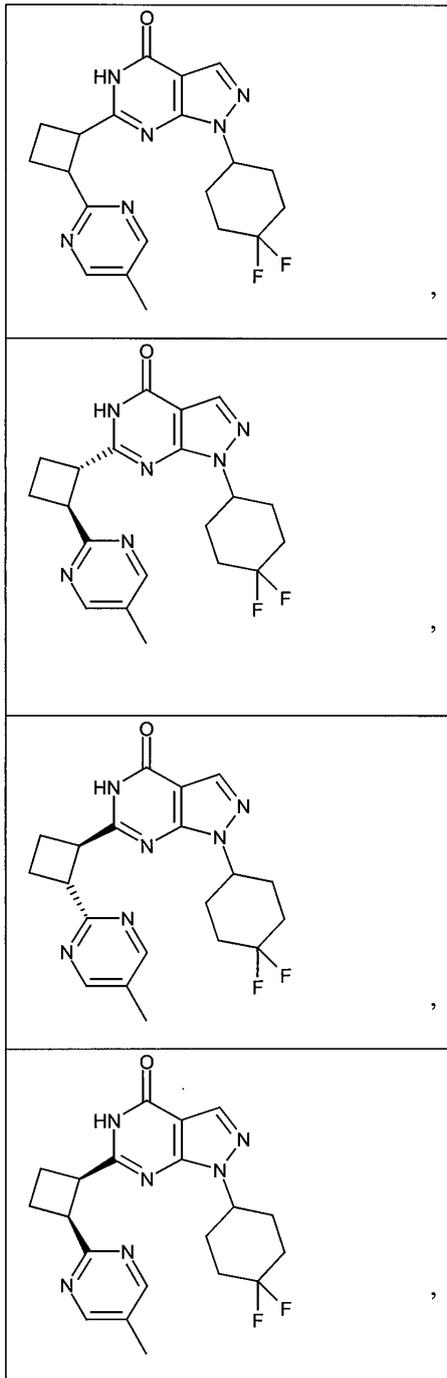


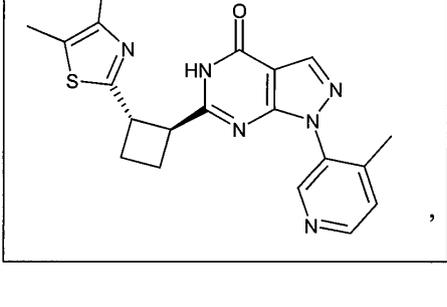
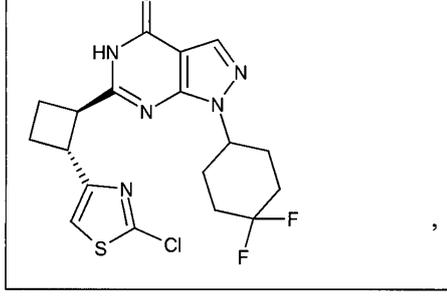
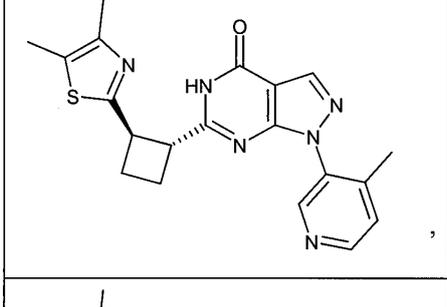
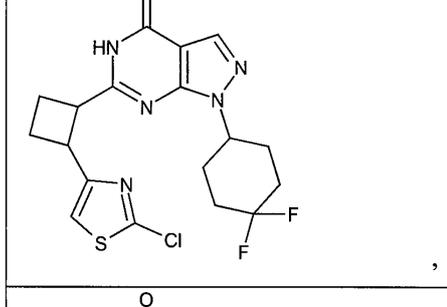
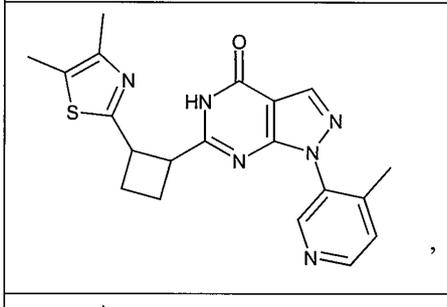
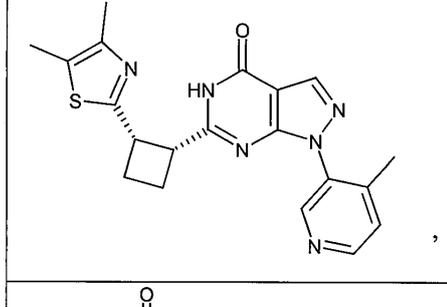
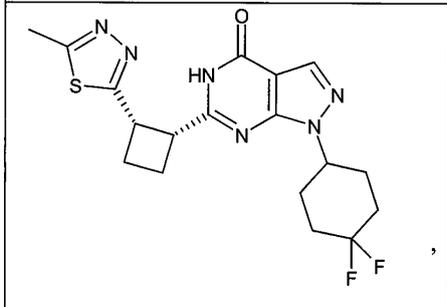
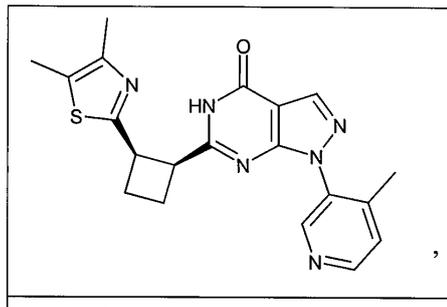
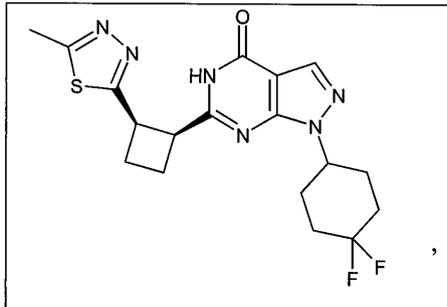


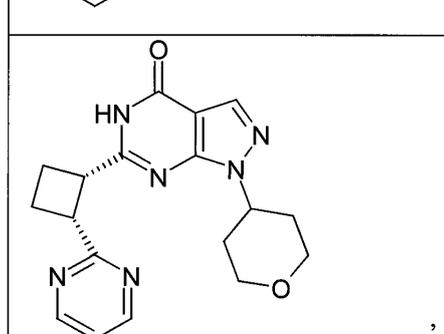
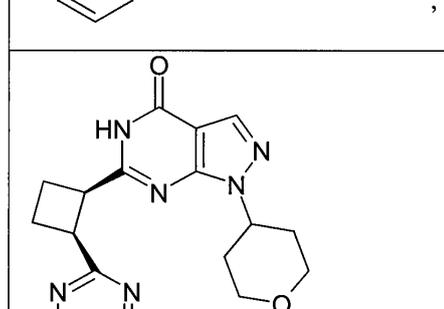
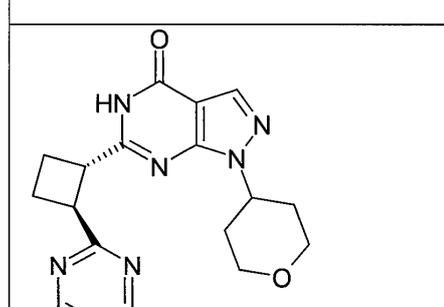
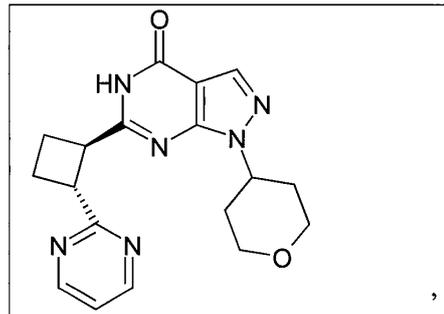
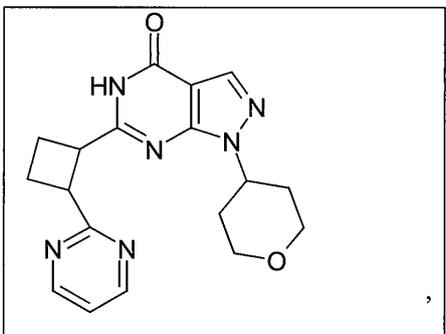
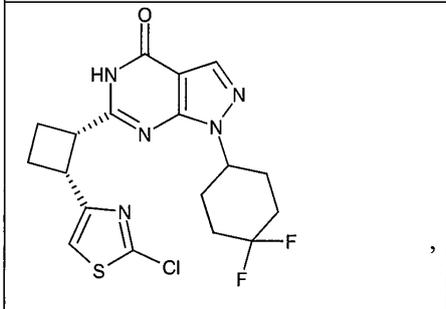
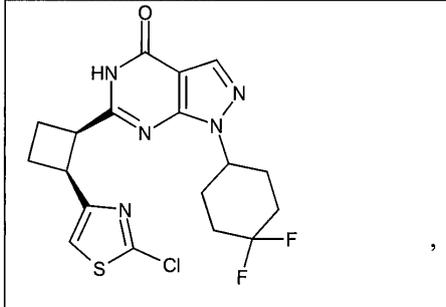
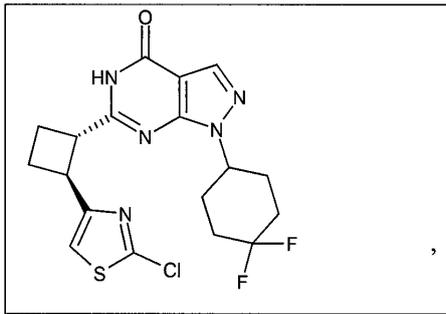


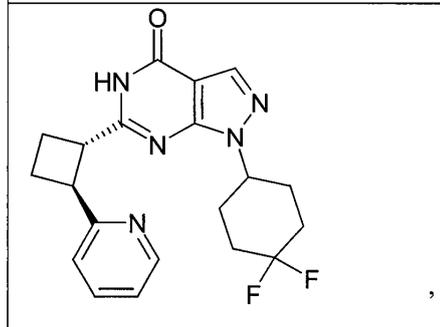
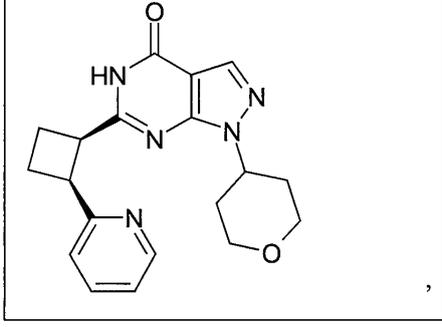
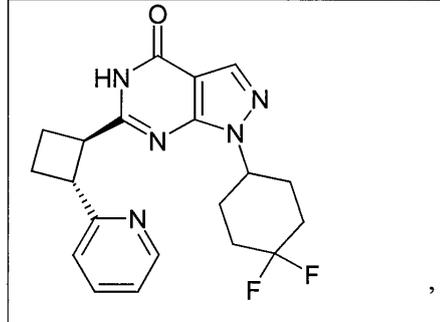
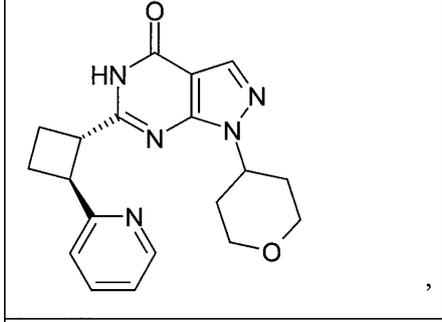
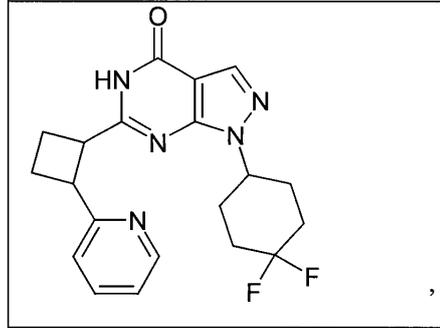
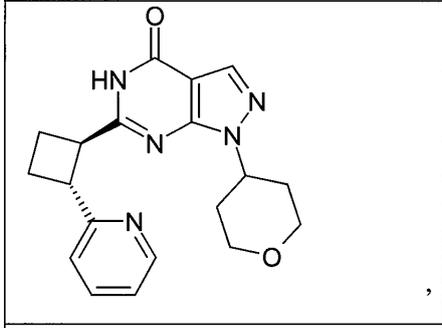
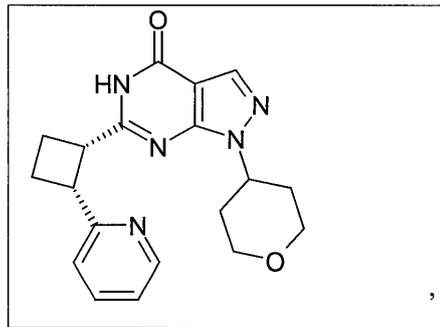
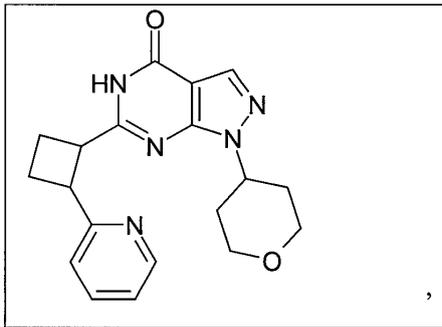


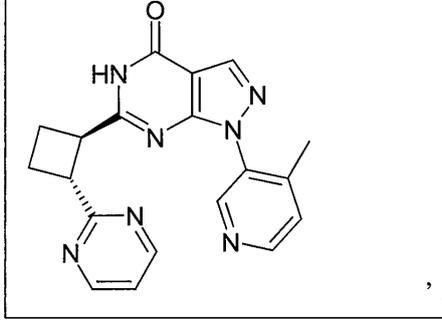
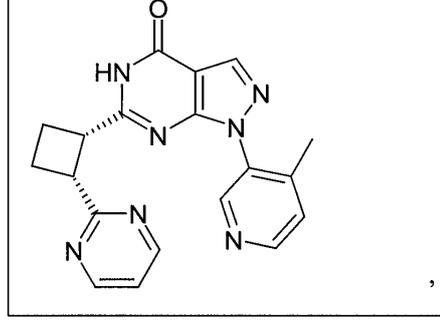
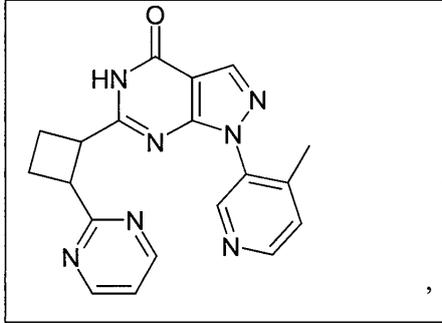
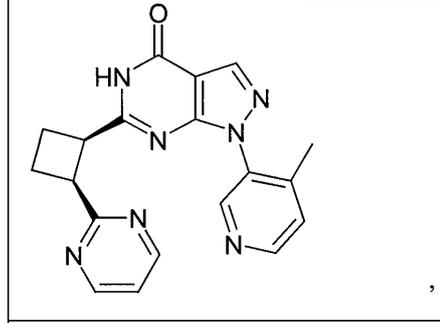
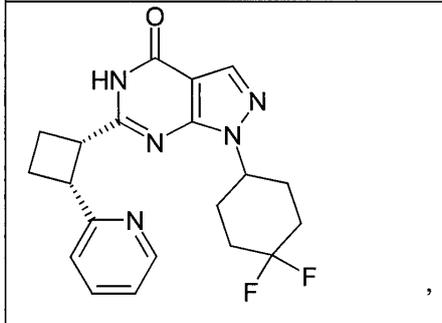
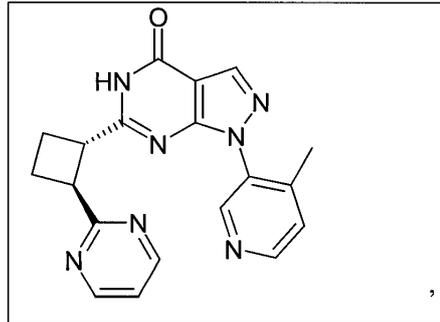
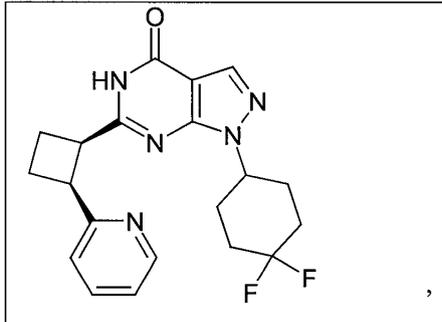






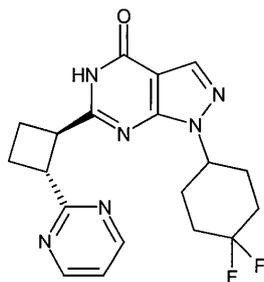






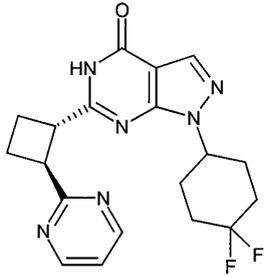
청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



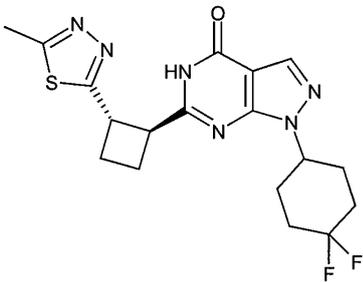
청구항 5

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



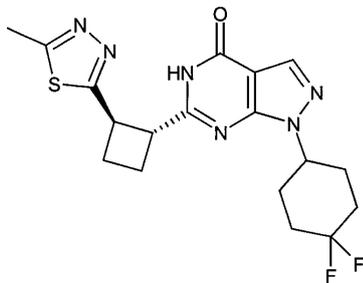
청구항 6

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



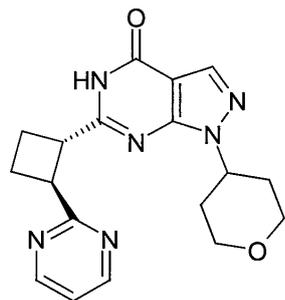
청구항 7

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



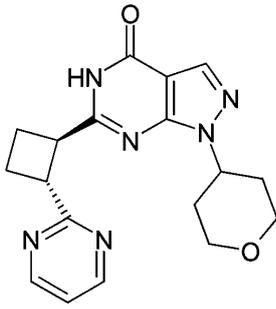
청구항 8

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



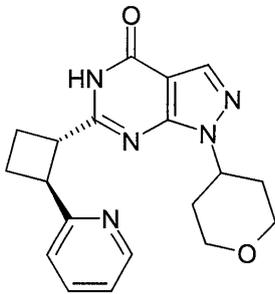
청구항 9

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



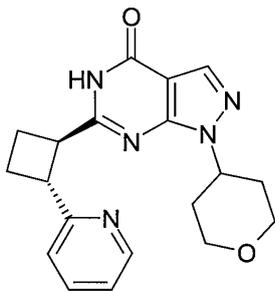
청구항 10

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



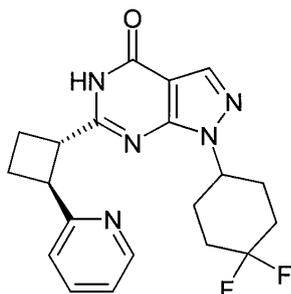
청구항 11

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



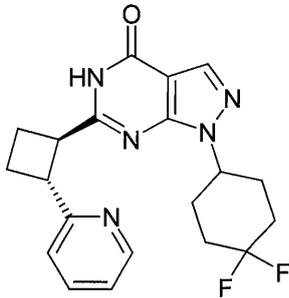
청구항 12

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



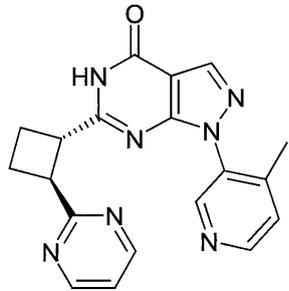
청구항 13

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



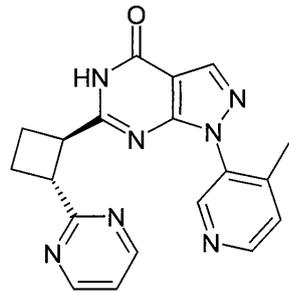
청구항 14

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



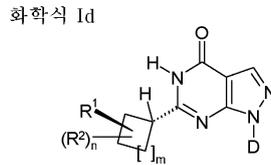
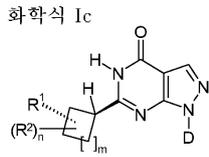
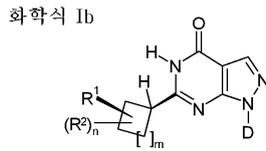
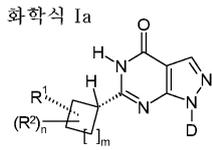
청구항 15

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



청구항 16

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 화학식 Ia, 화학식 Ib, 화학식 Ic 및 화학식 Id에 따른 화합물, 또는 이들의 염 또는 용매화물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물:

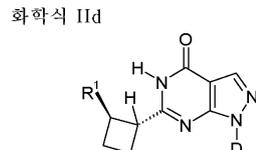
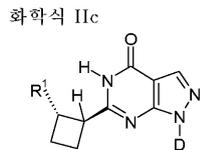
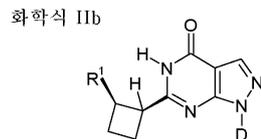
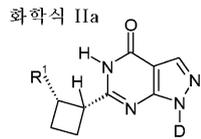


상기 화학식 Ia 내지 Id에서,

R^1 , R^2 , D, n 및 m은 제1항에서 정의되거나 제시된 바와 같다.

청구항 17

제2항, 제3항 및 제16항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 II의 화합물이 화학식 IIa, 화학식 IIb, 화학식 IIc 및 화학식 IId에 따른 화합물, 또는 이들의 염 또는 용매화물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물:



상기 화학식 IIa 내지 IIId에서,

R^1 및 D는 제2항, 제3항 및 제16항 중의 어느 한 항에서 정의된 바와 같다.

청구항 18

제1항 내지 제3항 및 제16항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물을 포함하는,

(a) CNS 질환의 치료,

(b) 지각, 집중, 인지, 학습 또는 기억으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질환 또는 병태와 관련된 인지 장애로 이루어진 그룹으로부터 선택된 병태의 치료 또는 경감 또는 예방으로서, 여기서, 상기 인지 장애의 치료 또는 경감 또는 예방이 노화-관련된 학습 및 기억 장애, 노화-관련된 기억 상실, 혈관성 치매, 두부 외상, 뇌졸중, 뇌졸중 후 발생하는 치매(뇌졸중 후 치매), 외상 후 치매, 일반적인 집중력 장애, 학습 및 기억 문제가 있는 아동에서의 집중력 장애, 알츠하이머병, 레비 소체 치매, 피크 증후군을 포함한, 전두엽 변성을 동반한 치매, 파킨슨병, 진행성 핵성 마비, 피질기저핵 변성을 동반한 치매, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅턴병, 다발성 경화증, 시상 변성, 크로이츠펠트 야콥 치매, HIV 치매, 간질, 측두엽 간질, 정신분열증, (치매를 동반한) 정신분열증, 코르사코프 정신병, 또는 우울증 또는 양극성 장애와 관련된 인지 장애와 관련되어 있는, 치료 또는 경감 또는 예방,

(c) 알츠하이머병, 또는 알츠하이머병과 관련된 인지 장애의 치료,

(d) 정신분열증, 또는 정신분열증과 관련된 인지 장애의 치료,

(e) 간질, 또는 간질과 관련된 인지 장애의 치료, 또는

(f) 수면 장애, 양극성 장애, 대사 증후군, 비만, 진성 당뇨병, 고혈당증, 이상지질혈증, 내당능 장애, 또는 교환, 뇌, 소장, 골격근, 심장, 폐, 흉선 또는 비장의 질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질환 또는 병태의 치료

에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제3항 및 제16항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물을 포함하는, 인지 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제3항 및 제16항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물을 포함하는, 지각, 집중, 학습 또는 기억과 관련된 인지 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제3항 및 제16항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물을 포함하는, 지각, 집중, 학습 또는 기억과 관련된 인지 기술의 개선에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제3항 및 제16항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물과 또 다른 활성제와의 병용제제로서,

- 상기 병용제제가

- (a) CNS 질환의 치료,
 - (b) 지각, 집중, 인지, 학습 또는 기억으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질환 또는 병태와 관련된 인지 장애로 이루어진 그룹으로부터 선택된 병태의 치료 또는 경감 또는 예방으로서, 여기서, 상기 인지 장애의 치료 또는 경감 또는 예방이 노화-관련된 학습 및 기억 장애, 노화-관련된 기억 상실, 혈관성 치매, 두부 외상, 뇌졸중, 뇌졸중 후 발생하는 치매(뇌졸중 후 치매), 외상 후 치매, 일반적인 집중력 장애, 학습 및 기억 문제가 있는 아동에서의 집중력 장애, 알츠하이머병, 레비 소체 치매, 피크 증후군을 포함한, 전두엽 변성을 동반한 치매, 파킨슨병, 진행성 핵성 마비, 피질기저핵 변성을 동반한 치매, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅턴병, 다발성 경화증, 시상 변성, 크로이츠펠트 야콥 치매, HIV 치매, 간질, 측두엽 간질, 정신분열증, (치매를 동반한) 정신분열증, 코르사코프 정신병, 또는 우울증 또는 양극성 장애와 관련된 인지 장애와 관련되어 있는, 치료 또는 경감 또는 예방,
 - (c) 알츠하이머병, 또는 알츠하이머병과 관련된 인지 장애의 치료,
 - (d) 정신분열증, 또는 정신분열증과 관련된 인지 장애의 치료,
 - (e) 간질, 또는 간질과 관련된 인지 장애의 치료,
 - (f) 수면 장애, 양극성 장애, 대사 증후군, 비만, 진성 당뇨병, 고혈당증, 이상지질혈증, 내당능 장애, 또는 교환, 뇌, 소장, 골격근, 심장, 폐, 흉선 또는 비장의 질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질환 또는 병태의 치료
 - (g) 인지 장애의 치료 또는 예방,
 - (h) 지각, 집중, 학습 또는 기억과 관련된 인지 장애의 치료 또는 예방, 또는
 - (i) 지각, 집중, 학습 또는 기억과 관련된 인지 기술의 개선
- 에 사용하기 위한 것인, 병용제제.

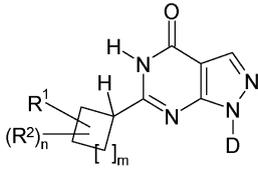
발명의 설명

기술 분야

본 발명은 화학식 I에 따른 신규한 피라졸로피리미디논에 관한 것이다.

[0001]

[0002] [화학식 I]



[0003]

[0004]

[0005]

[0006]

[0007]

[0008]

[0009]

[0010]

상기 화학식 I에서,

R¹은 5 또는 6원 방향족 헤테로아릴-그룹이며,

R²는 임의의 치환체이며,

D는 임의로 치환된 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐 또는 2-, 3- 또는 4-피리딜이며,

m은 1 또는 2이며,

n은 0, 1 또는 2이다.

상기 신규한 화합물은 약제의 활성체로서의 사용을 위한 것이거나, 또는 약제, 특히 지각, 집중, 학습 또는 기억 결핍과 관련된 병태의 치료용 약제들의 제조를 위한 사용을 위한 것이다. 이러한 병태는, 예를 들면, 알츠하이머병, 정신분열증 및 기타 질환과 관련될 수 있다. 상기 신규한 화합물은 또한 예를 들면, 약제의 제조 및 /또는 상기 질환, 특히 상기 질환과 관련된 인지 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다. 본 발명의 화합물은 PDE9 억제 특성을 나타낸다.

배경 기술

[0011]

포스포디에스테라제 9A(PDE9A: phosphodiesterase 9A)의 억제는 알츠하이머병, 정신분열증 및 기타 질환과 같은 CNS 장애로 인하여 또는 뇌의 임의의 다른 신경퇴행 과정으로 인한 인지 장애의 치료를 위한 새로운 접근 방식을 찾기 위한 최신 개념들 중의 하나이다. 본 발명에 의해 상기 개념에 따르는 신규한 화합물이 제시된다.

[0012]

포스포디에스테라제 9A는 광범위한 포스포디에스테라제 계열 중의 하나의 구성원이다. 이러한 효소는 사이클릭 뉴클레오티드 5'-3' 사이클릭 아데노신 모노포스페이트(cAMP) 및 5'-3' 사이클릭 구아노신 모노포스페이트(cGMP)의 수준을 조절한다. 이러한 사이클릭 뉴클레오티드(cAMP 및 cGMP)는 중요한 2차 메신저이고, 따라서 세포 신호 전달 캐스케이드에서 중추적인 역할을 담당한다. 이들 각각은 특히, 그러나 배타적이지는 않게는 단백질 키나제를 재활성화시킨다. cAMP에 의해 활성화된 단백질 키나제는 단백질 키나제 A(PKA: protein kinase A)라고 지칭되고, cGMP에 의해 활성화된 단백질 키나제는 단백질 키나제 G(PKG: protein kinase G)라고 지칭된다. 따라서, 활성화된 PKA 및 PKG는 다수의 세포 효과기 단백질(cellular effector protein)(예를 들면, 이온 채널, G-단백질-커플링된 수용체, 구조 단백질, 전사 인자)을 인산화할 수 있다. 이러한 방식으로 2차 메신저인 cAMP 및 cGMP가 광범위한 기관에서 광범위한 생리학적 과정을 조절할 수 있다. 그러나, 사이클릭 뉴클레오티드는 또한 효과기 분자에 직접적으로 작용할 수 있다. 따라서, 예를 들면, cGMP가 이온 채널에 직접적으로 작용할 수 있고, 이에 따라 세포 이온 농도에 영향을 미칠 수 있다고 알려져 있다(참조: Wei *et al.*, *Prog. Neurobiol.*, **1998**, *56*: 37-64). 포스포디에스테라제(PDE)는 cAMP 및 cGMP의 활성을 위한 조절 메카니즘이고, 따라서 또한 상응하는 생리학적 과정에 대한 조절 메카니즘이다. PDE는 사이클릭 모노포스페이트를 비활성 모노포스페이트 AMP 및 GMP로 가수분해한다. 현재, 11개의 PDE 계열은 상응하는 유전자의 서열 상동성을 기초로 하여 정의되고 있다. 하나의 계열 내의 개별적인 PDE 유전자는 문자로 구별된다(예를 들면, PDE1A 및 PDE1B). 한 유전자 내에 다른 스플라이스 변이체가 또한 발생한다면, 이는 문자 뒤에 추가의 숫자로 표시한다(예를 들면, PDE1A1).

[0013]

1998년에 사람 PDE9A가 클로닝되고 서열화되었다. 다른 PDE와의 아미노산 동일성은 34%를 초과하지 않으며 (PDE8A), 28% 미만은 아니다(PDE5A). 170 나노몰(nM: nanomole)의 미카엘리스-멘텐 상수(Michaelis-Menten constant)(Km)에서 PDE9A는 cGMP에 대하여 높은 친화도를 갖는다. 또한, PDE9A는 cGMP에 대하여 선택적이다 [cAMP에 대한 Km = 230 마이크로몰(μ M)]. PDE9A는 cGMP 결합 도메인을 갖지 않는데, 이는 효소 활성이 cGMP

에 의해 조절되지 않음을 시사하는 것이다. 웨스턴 블롯 분석(Western blot analysis)에서 PDE9A는 사람에서, 그 중에서도 고환, 뇌, 소장, 골격근, 심장, 폐, 흉선 및 비장에서 발현됨을 보여 주었다. 뇌, 소장, 신장, 전립선, 결장 및 비장에서 가장 높은 발현이 확인되었다(참조: Fisher *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1998**, *273*(25): 15559-15564; Wang *et al.*, *Gene*, **2003**, *314*, 15-27). 사람 PDE9A에 대한 유전자는 염색체 21q22.3 상에 위치하고, 21개의 엑손을 포함한다. PDE9A의 4종의 다른 스플라이스 변이체가 확인되었다(참조: Guipponi *et al.*, *Hum. Genet.*, **1998**, *103*: 386-392). 종래의 PDE 억제제는 사람 PDE9A를 억제하지 않는다. 따라서, IBMX, 디피리다몰, SKF94120, 롤리프람 및 빈포세틴은 100 μM 이하의 농도에서 단리된 효소에 대하여 억제를 나타내지 않는다. 자프리나스트(zaprinast)에 있어서 35 μM의 IC50이 입증되었다(참조: Fisher, *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273* (25): 15559-15564).

- [0014] 무린 PDE9A는 소더링(Soderling) 등에 의해 1998년에 클로닝되고 서열화되었다(참조: *J. Biol. Chem.*, **1998**, *273*(19): 15553-15558). 이것은 사람 형태와 같이, 70nM의 Km에서 cGMP에 대하여 높은 친화도를 갖는다. 마우스 신장, 뇌, 폐 및 간에서 특히 높은 발현이 확인되었다. 무린 PDE9A는 200 μM 미만의 농도에서 IBMX에 의해 억제되지 않으며; 자프리나스트에 대한 IC50은 29 μM이다(참조: Soderling *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1998**, *273*(19): 15553-15558). PDE9A는 래트 뇌의 일부 영역에서 강하게 발현되는 것으로 밝혀졌다. 이것에는 후각 신경구(olfactory bulb), 해마, 피질, 기저핵 및 전뇌 기저부(basal forebrain)가 포함된다(참조: Andreeva *et al.*, *J. Neurosci.*, **2001**, *21*(22): 9068-9076). 해마, 피질 및 전뇌 기저부가 학습 및 기억 과정에서 특히 중요한 역할을 한다. 이미 앞서 언급한 바와 같이, PDE9A는 cGMP에 대하여 특히 높은 친화도를 갖는 것으로 구별된다. 따라서, PDE9A는 PDE2A(Km = 10 μM; Martins *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1982**, *257*: 1973-1979), PDE5A(Km = 4 μM; Francis *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1980**, *255*: 620-626), PDE6A(Km = 17 μM; Gillespie and Beavo, *J. Biol. Chem.*, **1988**, *263*(17): 8133-8141) 및 PDE11A(Km = 0.52 μM; Fawcett *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2000**, *97*(7): 3702-3707)와 대조적으로 낮은 생리학적 농도에서도 활성이다. PDE2A(참조: Murashima *et al.*, *Biochemistry*, **1990**, *29*: 5285-5292)와 대조적으로, PDE9A의 촉매 활성은 cGMP에 의해 증가되지 않는데, 이는 PDE9A가 GAF 도메인(PDE 활성이 알로스테릭하게 증가되는 cGMP-결합 도메인)을 갖지 않기 때문이다(참조: Beavo *et al.*, *Current Opinion in Cell Biology*, **2000**, *12*: 174-179). 따라서, PDE9A 억제제는 기저(baseline) cGMP 농도를 증가시킬 수 있다.
- [0015] 이러한 개시는 PDE9A의 역할이 임의의 다른 PDE 계열 구성원들과 특징적으로 구별되는, 특징적이고 독특한 방식으로 특정 생리학적 과정들에 PDE9A가 관여함을 분명하게 하는 것이다.
- [0016] 국제 공개 공보 제WO 2004/099210호는 PDE9 억제제인 6-아릴메틸-치환된 피라졸로피리미디논을 기술하고 있다.
- [0017] 국제 공개 공보 제WO 2004/099211호는 6-사이클릴메틸- 및 6-알킬메틸-치환된 피라졸로피리미딘 및 인지, 집중 등의 개선을 위한 이의 용도를 기술하고 있다.
- [0018] 독일 특허 제DE 102 38 722호는 인지 및 집중 개선을 위한 PDE9A-억제제의 용도를 기술하고 있다.
- [0019] 국제 공개 공보 제WO 2004/018474호는 페닐-치환된 피라졸로피리미딘 및 지각, 집중, 학습 및/또는 기억의 개선을 위한 이의 용도를 기술하고 있다.
- [0020] 국제 공개 공보 제WO 2004/026876호는 알킬-치환된 피라졸로피리미딘 및 인식, 집중, 학습 능력 및/또는 기억력의 개선을 위한 이의 용도를 기술하고 있다.
- [0021] 국제 공개 공보 제WO 2004/096811호는 제1형 및 제2형 당뇨병을 포함한 당뇨병, 고혈당증, 이상지질혈증, 내당능 장애, 대사 증후군 및/또는 심혈관 질환의 치료를 위한 PDE9 억제제로서의 헤테로사이클릭 바이사이클을 기술하고 있다.
- [0022] 국제 공개 공보 제WO 2009068617호는 6-위치에 치환된 페닐메틸- 또는 피리딜-메틸 그룹을 갖는 피라졸로피리미디논으로부터 유도된 PDE9 억제 화합물을 기술하고 있다.
- [0023] 국제 공개 공보 제WO 2010112437호는 6-위치에 페닐 또는 헤테로아릴 치환된 아릴메틸- 또는 헤테로아릴-메틸 그룹을 갖는 피라졸로피리미디논으로부터 유도된 PDE9 억제 화합물을 기술하고 있다..
- [0024] 국제 공개 공보 제WO 2009/121919호는 1-위치에 비방향족 헤테로사이클릴 그룹, 그 중에서도 테트라하이드로피라닐을 갖는 피라졸로피리미디논으로부터 유도된 PDE9 억제제를 기술하고 있다.
- [0025] 국제 공개 공보 제WO 2010/026214호는 1-위치에 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐 그룹, 그 중에서도 4,4-디플

루오로사이클로핵실을 갖는 피라졸로피리미디논으로부터 유도된 PDE9 억제제를 기술하고 있다.

- [0026] 일부 종래 기술은 화학적으로 뉴클레오시드 유도체에 관한 것이다. 예로서, RNA-의존성 RNA 바이러스 폴리머라제의 억제제인 뉴클레오시드 유도체를 기술하고 있는 국제 공개 공보 제WO 2002/057425호 또는 C형 간염 감염 치료용 뉴클레오시드 유도체를 기술하고 있는 국제 공개 공보 제WO 2001/060315호 또는 리보뉴클레오시드 유사체로서 작용하는 화합물을 기술하고 있는 유럽 특허 제679657호 또는 퓨린 환 및 탄수화물 환(펜토즈 환)이 모두 개질되거나 작용화되거나 또는 개질되고 작용화된 퓨린 L-뉴클레오시드 화합물을 기술하고 있는 미국 특허 제2002058635호가 언급될 수 있다. 따라서, 탄수화물 환은, 예를 들면, 하나 이상의 에스테르화된 하이드록시 그룹을 나타내야 한다.
- [0027] 국제 공개 공보 제WO 2005/051944호는 세포증식 및 감염과 관련된 장애와 같은 뉴클레오시드 유사체 관련 장애의 치료를 위한 옥세탄-함유 뉴클레오시드를 기술하고 있다.
- [0028] 국제 공개 공보 제WO 2006/084281호는 설폰아미드 잔기를 갖는 E1 활성화 효소의 억제제를 기술하고 있다.
- [0029] 국제 공개 공보 제WO 1998/40384호는 PDE1, 2 및 5 억제제이며 심혈관 및 뇌혈관 장애 및 비노생식기계 장애 치료용으로 사용될 수 있는 피라졸로피리미디논을 기술하고 있다.
- [0030] 스위스 특허 제CH 396 924호, 스위스 특허 제CH 396 925호, 스위스 특허 제CH 396 926호, 스위스 특허 제CH 396 927호, 독일 특허 제DE 1147234호, 독일 특허 제DE 1149013호는 관상 동맥-확장 효과를 갖고 심근 혈류 장애를 치료하는데 사용될 수 있는 피라졸로피리미딘을 기술하고 있다.
- [0031] 미국 특허 제3732225호는 소염 및 혈당 강하 효과를 갖는 피라졸로피리미딘을 기술하고 있다.
- [0032] 독일 특허 제DE 2408906호는, 예를 들면, 부종을 치료하기 위한 항균제 및 소염제로서 사용될 수 있는 스티릴피라졸로피리미디논을 기술하고 있다.

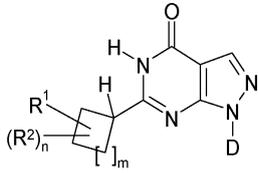
발명의 내용

- [0033] 발명의 목적
- [0034] 피라졸로피리미디논의 치환 패턴의 변화가 생물학적 활성에 관한 흥미로운 변화들을 초래하고, 상이한 표적 효소들에 대한 각각의 친화도 변화들을 초래한다.
- [0035] 따라서, 본 발명의 목적은, 특히 PDE9A 조절을 통해 질환 또는 병태의 치료에 접근할 수 있는 질환 또는 병태의 측면에서의, 약제 개발을 목적으로 PDE9A를 효과적으로 조절하는 본원에 기술된, 특히 특허청구범위에 기술된 화합물을 제공하는 것이다.
- [0036] 본 발명의 또 다른 목적은 CNS 장애 치료용 약제를 제조하는데 유용한 화합물을 제공하는 것이다.
- [0037] 본 발명의 또 다른 목적은 유리한 안전한 프로파일을 나타내는 화합물을 제공하는 것이다.
- [0038] 본 발명의 또 다른 목적은 다른 PDE 계열 구성원 및 기타 약리학적 표적에 비해 PDE9A 억제에 대해 선택적으로 유리한 프로파일을 갖고, 이에 의해 이점을 제공할 수 있는 화합물을 제공하는 것이다.
- [0039] 또 다른 목적은 상응하는 질환 또는 병태의 치료를 위해 작용할 뿐만 아니라 상응하는 질환 또는 병태의 방지 또는 조절을 위해 사용될 수 있는 약제를 제공하는 것이다.
- [0040] 본 발명은 본원에서, 특히 특허청구범위에 기술된 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 제공한다.
- [0041] 본 발명은 본원에서, 특히 특허청구범위에 기술된 화합물의 치료학적 유효량을 본원에 기술된 임의의 병태의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물, 바람직하게는 사람에서 본원에 기술된 임의의 병태를 치료하는 방법을 추가로 제공한다.
- [0042] 본 발명은 치료 요법에 의해 사람 또는 동물 신체를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 본원에, 특히 특허청구범위에 기술된 화합물을 추가로 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물, 이의 염, 바람직하게는 이의 약제학적 허용되는 염, 이의 용매화물 및 상술된 이의 염의 용매화물을 특징으로 한다:

[0044] 화학식 I



[0045]
[0046] 상기 화학식 I에서,

[0047] R¹은 5 또는 6원 헤테로아릴-그룹으로서, 환 원자들 중의 1, 2, 3 또는 4개, 바람직하게는 1, 2 또는 3개가 N, O 또는 S로부터 서로 독립적으로 선택된 헤테로원자이며, 여기서

[0048] 상기 5 또는 6원 방향족 헤테로아릴-그룹은 1, 2, 3 또는 4개, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, 염소, 브롬, HO-, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, 메틸, H₂N- 및 (CH₃)₂N-으로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

[0049] R²는 불소, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- 및 메틸, 바람직하게는 불소, NC-, F₃C- 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0050] D는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 2-, 3- 및 4-피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서

[0051] 사이클로펜틸 및 사이클로헥실은 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, NC-, F₃C-, HF₂C- 및 FH₂C-로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

[0052] 테트라하이드로푸라닐 및 테트라하이드로피라닐은 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, NC-, F₃C-, HF₂C- 및 FH₂C-로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

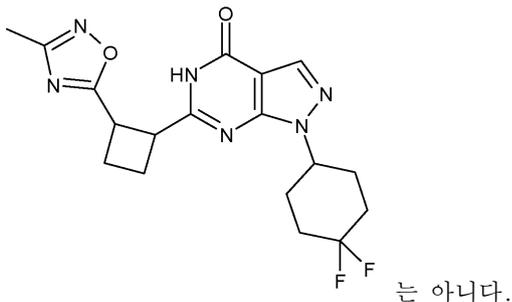
[0053] 피리딜은 1, 2, 3 또는 4개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, 염소, 브롬, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, C₁₋₆-알킬- 및 C₃₋₇-사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

[0054] m은 1 또는 2, 바람직하게는 1로부터 선택되며;

[0055] n은 0, 1 또는 2, 바람직하게는 0 또는 1, 더욱 바람직하게는 0으로부터 선택되며,

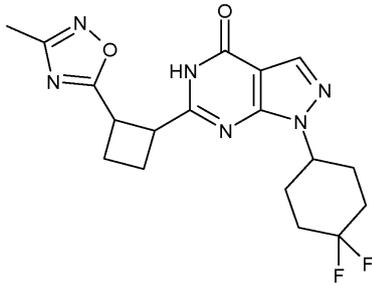
[0056] 여기서 n = 2인 경우, 두 개의 그룹 R²는 서로 독립적으로 선택되고,

[0057] 단, 상기 화학식 I의 화합물은 임의의 가능한 입체이성체 또는 이러한 입체이성체들 중의 모두의 또는 일부의 혼합물 또는 이의 염 또는 이의 용매화물 또는 이의 염의 용매화물 형태인 다음의 옥사디아졸릴 유도체

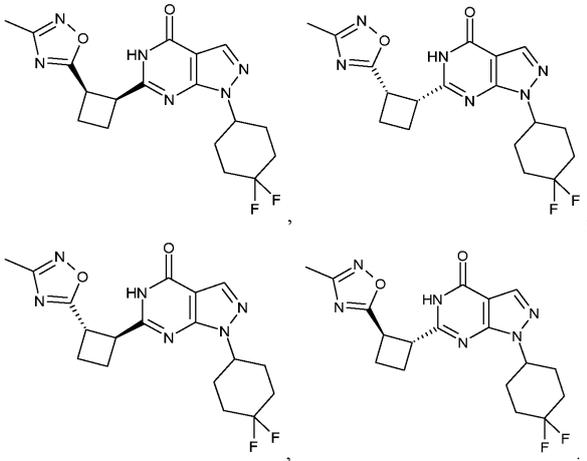


[0058] 상기 양태는 본 발명의 양태 1이다.

[0059] 상기 조건부 정의와 관련하여, 이러한 설명을 통하여, 상기 화합물, 구체적으로 "임의의 가능한 입체이성체 또는 이러한 입체이성체들 중의 모두의 또는 일부의 혼합물 형태인 다음의 옥사디아졸릴-유도체



"의 정의에는 다음의 입체이성체들이 이러한 화합물들의 혼합물에 더하여 포함된다는 것을 이해하여야 할 것이다:



[0060]

본 발명의 양태 2: 본 발명의 또 다른 양태는,

[0061]

[0062] R^1 이 5 또는 6원 헤테로아릴-그룹으로서, 환 원자들 중의 1, 2, 3 또는 4개, 바람직하게는 1, 2 또는 3개가 N, O 또는 S로부터 서로 독립적으로 선택된 헤테로원자이며, 여기서

[0063] 상기 5 또는 6원 방향족 헤테로아릴-그룹은 1, 2, 3 또는 4개, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, 염소, 브롬, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, 메틸, H_2N - 및 $(CH_3)_2N$ -으로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

[0064] R^2 가 불소, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - 및 메틸, 바람직하게는 불소, NC-, F_3C - 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0065] D가 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 2-, 3- 및 4-피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서

[0066] 사이클로펜틸 및 사이클로헥실은 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, F_3C -, HF_2C - 및 FH_2C -로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

[0067] 테트라하이드로푸라닐 및 테트라하이드로피라닐은 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, F_3C -, HF_2C - 및 FH_2C -로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

[0068] 피리딜은 1, 2, 3 또는 4개, 바람직하게는 1, 2 또는 3개, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, 염소, 브롬, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, C_{1-6} -알킬- 및 C_{3-7} -사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

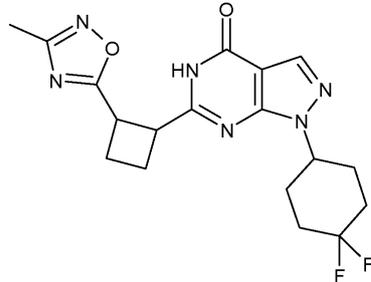
[0069] m이 1 또는 2로부터 선택되며, 바람직하게는 m이 1이며;

[0070] n이 0, 1 또는 2로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 바람직하게는 n이 0 또는 1이며, 더욱 바람직하게는 n이 0

이며,

[0071] 여기서 $n = 2$ 인 경우, 두 개의 그룹 R^2 는 서로 독립적으로 선택되는,

[0072] 화학식 I의 화합물 및 이의 염, 바람직하게는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물 및 전술된 이의 염의 용매화물에 관한 것이며, 단, 상기 화학식 I의 화합물은 임의의 가능한 입체이성체 또는 이러한 입체이성체들 중의 모두의 또는 일부의 혼합물 또는 이의 염 또는 이의 용매화물 또는 이의 염의 용매화물 형태인 다음



의 옥사디아졸릴 유도체 는 아니다.

[0073] **본 발명의 양태 3:** 본 발명의 또 다른 양태는,

[0074] R^1 이 5원 헤테로아릴-그룹으로서, 환 원자들 중의 1, 2, 3 또는 4개, 바람직하게는 1, 2 또는 3개, 더욱 바람직하게는 2 또는 3개가 N, O 또는 S로부터 서로 독립적으로 선택된 헤테로원자이며, 여기서

[0075] 상기 5원 방향족 헤테로아릴-그룹은 1, 2, 3 또는 4개, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, 염소, 브롬, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, 메틸, H_2N - 및 $(CH_3)_2N$ -으로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

[0076] R^2 가 불소, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - 및 메틸, 바람직하게는 불소, NC-, F_3C - 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0077] D가 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 2-, 3- 및 4-피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서

[0078] 사이클로펜틸 및 사이클로헥실은 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, F_3C -, HF_2C - 및 FH_2C -로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

[0079] 테트라하이드로푸라닐 및 테트라하이드로피라닐은 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, F_3C -, HF_2C - 및 FH_2C -로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

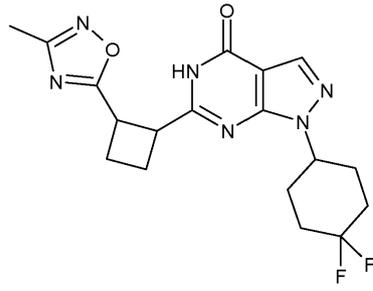
[0080] 피리딜은 1, 2, 3 또는 4개, 바람직하게는 1, 2 또는 3개, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, 염소, 브롬, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, C_{1-6} -알킬- 및 C_{3-7} -사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

[0081] m이 1 또는 2로부터 선택되며, 바람직하게는 m이 1이며;

[0082] n이 0, 1 또는 2로부터 선택되며, 바람직하게는 n이 0 또는 1이며, 더욱 바람직하게는 n이 0이며,

[0083] 여기서 $n = 2$ 인 경우, 두 개의 그룹 R^2 는 서로 독립적으로 선택되는,

[0084] 화학식 I의 화합물 및 이의 염, 바람직하게는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물 및 전술된 이의 염의 용매화물에 관한 것이며, 단, 상기 화학식 I의 화합물은 임의의 가능한 입체이성체 또는 이러한 입체이성체들 중의 모두의 또는 일부의 혼합물 또는 이의 염 또는 이의 용매화물 또는 이의 염의 용매화물 형태인 다음



의 옥사디아졸릴 유도체 는 아니다.

- [0085] **본 발명의 양태 4:** 본 발명의 또 다른 양태는,
- [0086] R^1 이 6원 헤테로아릴-그룹으로서, 환 원자들 중의 1, 2, 3 또는 4개, 바람직하게는 1, 2 또는 3개, 더욱 바람직하게는 2 또는 3개가 N, O 또는 S로부터 서로 독립적으로 선택된 헤테로원자이며, 여기서
- [0087] 상기 6원 방향족 헤테로아릴-그룹은 1, 2, 3 또는 4개, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, 염소, 브롬, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, 메틸, H_2N - 및 $(CH_3)_2N$ -으로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;
- [0088] R^2 가 불소, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - 및 메틸, 바람직하게는 불소, NC-, F_3C - 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;
- [0089] D가 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 2-, 3- 및 4-피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서
- [0090] 사이클로펜틸 및 사이클로헥실은 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, F_3C -, HF_2C - 및 FH_2C -로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;
- [0091] 테트라하이드로푸라닐 및 테트라하이드로피라닐은 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, F_3C -, HF_2C - 및 FH_2C -로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;
- [0092] 피리딜은 1, 2, 3 또는 4개, 바람직하게는 1, 2 또는 3개, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, 염소, 브롬, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, C_{1-6} -알킬- 및 C_{3-7} -사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;
- [0093] m이 1 또는 2로부터 선택되며, 바람직하게는 m이 1이며;
- [0094] n이 0, 1 또는 2로부터 선택되며, 바람직하게는 n이 0 또는 1이며, 더욱 바람직하게는 n이 0이며,
- [0095] 여기서 $n = 2$ 인 경우, 두 개의 그룹 R^2 는 서로 독립적으로 선택되는,
- [0096] 화학식 I의 화합물 및 이의 염, 바람직하게는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물 및 전술된 이의 염의 용매화물에 관한 것이다.
- [0097] **본 발명의 양태 5:** 본 발명의 또 다른 양태는,
- [0098] R^1 이 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피리딜 및 피리미디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 바람직하게는 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 피리미디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 헤테로아릴-그룹이며, 여기서
- [0099] 상기 헤테로아릴-그룹은 1, 2, 3 또는 4개, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, 염소, 브롬, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, 메틸, H_2N - 및 $(CH_3)_2N$ -으로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;
- [0100] R^2 가 불소, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - 및 메틸, 바람직하게는 불소, NC-, F_3C - 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0101] D가 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 2-, 3- 및 4-피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서

[0102] 사이클로펜틸 및 사이클로헥실은 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, F₃C-, HF₂C- 및 FH₂C-로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

[0103] 테트라하이드로푸라닐 및 테트라하이드로피라닐은 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, F₃C-, HF₂C- 및 FH₂C-로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

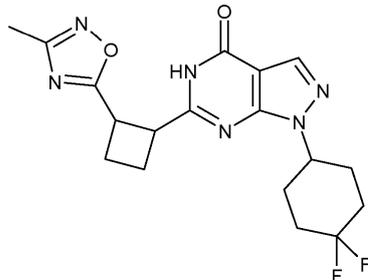
[0104] 피리딜은 1, 2, 3 또는 4개, 바람직하게는 1, 2 또는 3개, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, 염소, 브롬, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, C₁₋₆-알킬- 및 C₃₋₇-사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

[0105] m이 1 또는 2로부터 선택되며, 바람직하게는 m이 1이며;

[0106] n이 0, 1 또는 2로부터 선택되며, 바람직하게는 n이 0 또는 1이며, 더욱 바람직하게는 n이 0이며,

[0107] 여기서 n = 2인 경우, 두 개의 그룹 R²는 서로 독립적으로 선택되는,

[0108] 화학식 I의 화합물 및 이의 염, 바람직하게는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물 및 전술된 이의 염의 용매화물에 관한 것이며, 단, 상기 화학식 I의 화합물은 임의의 가능한 입체이성체 또는 이러한 입체이성체들 중의 모두의 또는 일부의 혼합물 또는 이의 염 또는 이의 용매화물 또는 이의 염의 용매화물 형태인 다음



의 옥사디아졸릴 유도체 는 아니다.

[0109] 본 발명의 양태 6: 본 발명의 또 다른 양태는,

[0110] R¹이 티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피리딜 및 피리미디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 바람직하게는 티아디아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피리딜 및 피리미디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 헤테로아릴-그룹이며, 여기서

[0111] 상기 헤테로아릴-그룹은 1, 2, 3 또는 4개, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, 염소, 브롬, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, 메틸, H₂N- 및 (CH₃)₂N-으로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

[0112] R²가 불소, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- 및 메틸, 바람직하게는 불소, NC-, F₃C- 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0113] D가 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 2-, 3- 및 4-피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서

[0114] 사이클로펜틸 및 사이클로헥실은 불소, F₃C-, HF₂C- 및 FH₂C-로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

[0115] 테트라하이드로푸라닐 및 테트라하이드로피라닐은 임의로 1 또는 2개의 치환체에 의해 서로 독립적으로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, F₃C-, HF₂C- 및 FH₂C-로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

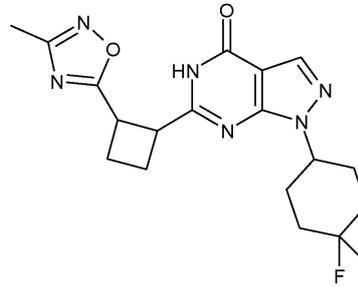
[0116] 피리딜은 1, 2, 3 또는 4개, 바람직하게는 1, 2 또는 3개, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, 염소, 브롬, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, C₁₋₆-알킬- 및 C₃₋₇-

사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

- [0117] m이 1 또는 2로부터 선택되며, 바람직하게는 m이 1이며;
- [0118] n이 0, 1 또는 2로부터 선택되며, 바람직하게는 n이 0 또는 1이며, 더욱 바람직하게는 n이 0이며,
- [0119] 여기서 $n = 2$ 인 경우, 두 개의 그룹 R^2 는 서로 독립적으로 선택되는,
- [0120] 화학식 I의 화합물 및 이의 염, 바람직하게는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물 및 전술된 이의 염의 용매화물에 관한 것이다.
- [0121] **본 발명의 양태 7:** 본 발명의 양태 7은,
- [0122] R^1 이 티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 피리미디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 바람직하게는 티아디아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 피리미디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 헤테로아릴-그룹이며, 여기서,
- [0123] 상기 헤테로아릴-그룹은 임의로 1, 2, 3 또는 4개, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, 염소, 브롬, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , 메틸, H_2N- 및 $(CH_3)_2N-$ 으로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있다는 것을 제외하고는, 양태 6과 모든 측면에서 상응하는 화합물에 관한 것이다.
- [0124] **본 발명의 양태 8:** 본 발명의 또 다른 양태는,
- [0125] R^1 이 [1,3,4]티아디아졸-2-일, 이속사졸-5-일, 티아졸-5-일-, 옥사졸-2-일, 피리딘-2-일 및 피리미딘-2-일로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 바람직하게는 [1,3,4]티아디아졸-2-일, 이속사졸-5-일, 티아졸-5-일-, 옥사졸-2-일 및 피리미딘-2-일로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 헤테로아릴-그룹이며, 여기서
- [0126] 상기 헤테로아릴-그룹은 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, 염소, 브롬, $CN-$, 메틸 및 H_2N- 으로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;
- [0127] R^2 가 불소, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- 및 메틸, 바람직하게는 불소, $NC-$, F_3C- 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;
- [0128] D가 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 2-, 3- 및 4-피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서
- [0129] 사이클로펜틸 및 사이클로헥실은 1 또는 2개의 치환체에 의해, 바람직하게는 불소에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, F_3C- , HF_2C- 및 FH_2C- 로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;
- [0130] 테트라하이드로푸라닐 및 테트라하이드로피라닐은 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, F_3C- , HF_2C- 및 FH_2C- 로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;
- [0131] 피리딜은 1, 2, 3 또는 4개, 바람직하게는 1, 2 또는 3개, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, 염소, 브롬, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;
- [0132] 바람직하게는 D가 4,4-디플루오로사이클로헥스-1-일; 테트라하이드로피라닐, 바람직하게는 테트라하이드로피란-4-일; 및 4-메틸-3-피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;
- [0133] m이 1 또는 2로부터 선택되며, 바람직하게는 m이 1이며;
- [0134] n이 0, 1 또는 2로부터 선택되며, 바람직하게는 n이 0 또는 1이며, 더욱 바람직하게는 n이 0이며,
- [0135] 여기서 $n = 2$ 인 경우, 두 개의 그룹 R^2 는 서로 독립적으로 선택되는,
- [0136] 화학식 I의 화합물 및 이의 염, 바람직하게는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물 및 전술된 이의 염의 용매화물에 관한 것이다.

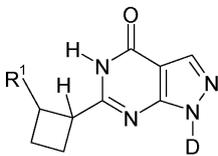
[0137] **본 발명의 양태 9 내지 16:**

[0138] 상술된 양태 1 내지 8 중 임의의 양태에서, 바람직한 화합물은 화학식 II의 화합물, 이의 염, 바람직하게는 이의 약제학적 허용되는 염, 이의 용매화물 및 전술된 이의 염의 용매화물이며; 단, 상기 화합물은 임의의 가능한 입체이성체 또는 이러한 입체이성체들 중의 모두의 또는 일부의 혼합물 또는 이의 염 또는 이의 용매화물 또는



이의 염의 용매화물 형태인 다음의 옥사디아졸릴 유도체 는 아니다.

[0139] [화학식 II]



[0140]

[0141] 상기 화학식 II에서,

[0142] R¹은 전술된 양태 1 내지 8 중의 임의의 양태에서 정의된 바와 같고;

[0143] D는 4,4-디플루오로사이클로헥실 또는 테트라하이드로피란-4-일 또는 4-메틸-3-피리딜이고, 이들 2개의 그룹들 중 둘다는 추가의 치환체를 갖지 않는다.

[0144] 화학식 II에 따른 바람직한 양태 9 내지 16은,

[0145] 화학식 I에서 m이 1이어서, 상응하는 사이클로알킬-그룹이 사이클로부틸이고;

[0146] 화학식 I에서 n이 0이고;

[0147] 화학식 I에서 D가 4,4-디플루오로사이클로헥실(추가의 치환체 없음, 즉 치환되지 않음) 및 테트라하이드로피란-4-일(추가의 치환체 없음, 즉 치환되지 않음) 및 4-메틸-3-피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

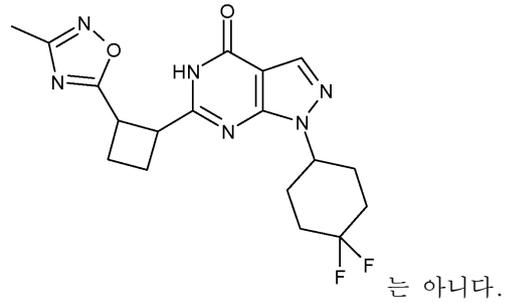
[0148] 화학식 I에서 R¹이 전술된 사이클로부틸(m=1)의 2-위치에 부착되는 반면, 상기 사이클로부틸의 1-위치는 D-치환된 피라졸로피리미디논의 6 위치에 대한 부착점인 화학식 I에 따른 양태들로부터 유도된다.

[0149] 상응하는 양태들은 각각 양태 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 및 16으로서 지정된다.

[0150] 양태 9는 양태 1로부터 유도되고, 양태 10은 양태 2로부터 유도되고, 양태 11은 양태 3으로부터 유도되고, 양태 12는 양태 4로부터 유도되고, 양태 13은 양태 6으로부터 유도되고, 양태 14는 양태 6으로부터 유도되고, 양태 15는 양태 7로부터 유도되고, 양태 16은 양태 7로부터 유도된다.

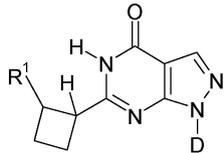
[0151] **본 발명의 양태 17 내지 24:**

[0152] 각각의 상술된 양태 1 내지 16 내에서, 더욱 바람직한 화합물은 화학식 II의 화합물, 이의 염, 바람직하게는 이의 약제학적 허용되는 염, 이의 용매화물 및 전술된 이의 염의 용매화물이고, 단, 상기 화합물은 임의의 가능한 입체이성체 또는 이러한 입체이성체들 중의 모두의 또는 일부의 혼합물 또는 이의 염 또는 이의 용매화물 또는



이의 염의 용매화물 형태인 다음의 옥사디아졸릴 유도체

[0153] 화학식 II



[0154] 상기 화학식 II에서,
 [0155] R¹은 전술된 양태 1 내지 8 중의 임의의 양태에서 정의된 바와 같고;
 [0156] D는 4,4-디플루오로사이클로헥실 또는 테트라하이드로피란-4-일이고, 이들 두 개의 그룹들 중 둘다는 추가의 치환체를 갖지 않는다.

[0157] 모든 양태 1 내지 24에서: 피라졸로피리미디논 그룹과 치환체 R¹과 관련하여 피라졸로피리미디논 그룹의 6 위치에서 사이클로알킬 그룹의 배열은 시스 또는 트랜스일 수 있다.

[0159] 이와 관련하여, 본 발명의 화합물은 다음의 배열들을 가질 수 있다:

| 트랜스 배열 1 | 트랜스 배열 2 |
|----------|----------|
| | |

| 시스 배열 1 | 시스 배열 2 |
|---------|---------|
| | |

[0160] 상기 표에서, R¹, R², m, n 및 D는 양태 1 내지 8 중의 임의의 양태에서 정의된 바와 같다.

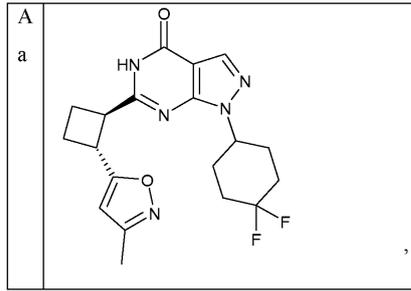
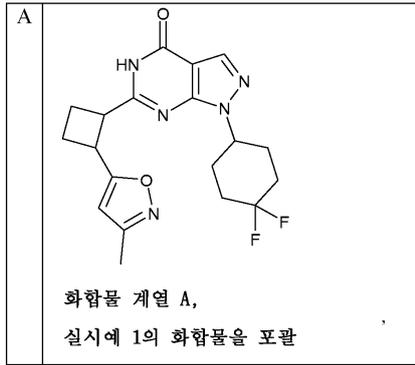
[0161] 이러한 입체화학적으로 정의된 양태들은 본 발명의 추가의 측면이다.

[0162] **본 발명의 양태 25:**

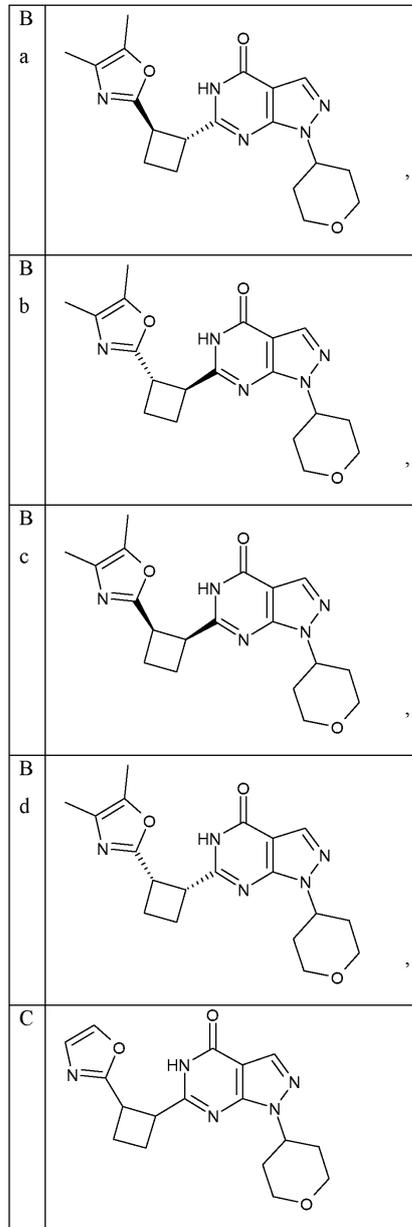
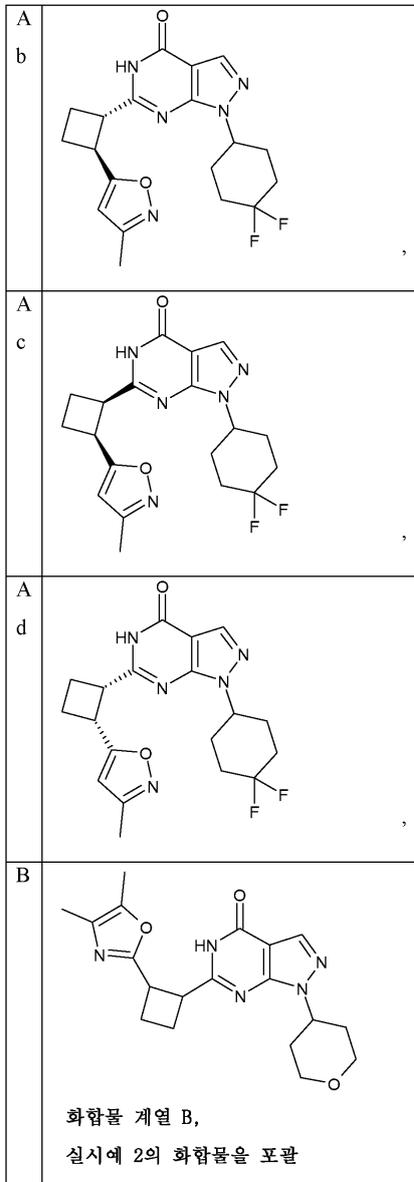
[0163] 본 발명의 맥락 내에서, 하기 표에 열거된 바와 같이 구체적으로 정의된 종류들의 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 화합물(들)이 바람직하다. 어떠한 입체화학 특성을 고려하지 않는 경우, 동일한 일반 화학 구조식을 갖는 화합물의 그룹인 화합물 계열을 확인하는 문자 코드가 좌측 컬럼에 기재되어 있다. 이러한 화합물 계열의 구성

원들은 예시적인 양태들 섹션에서 예시된다.

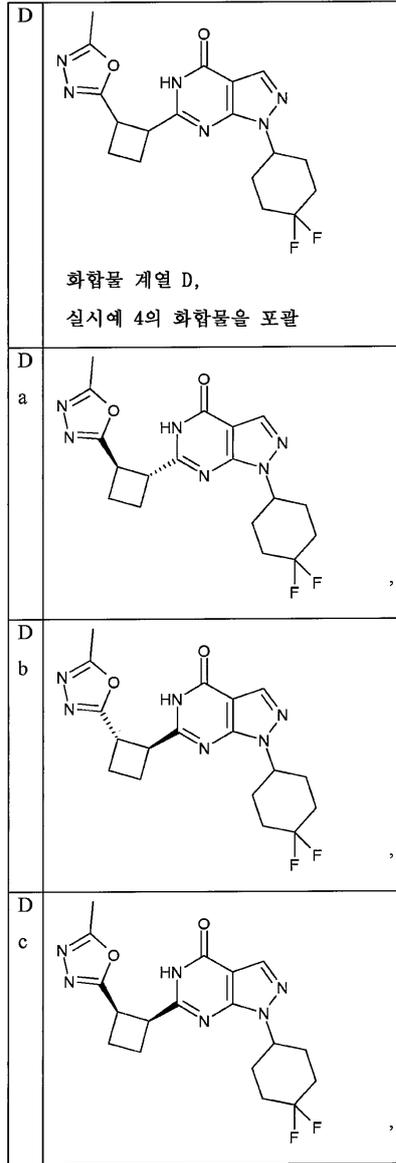
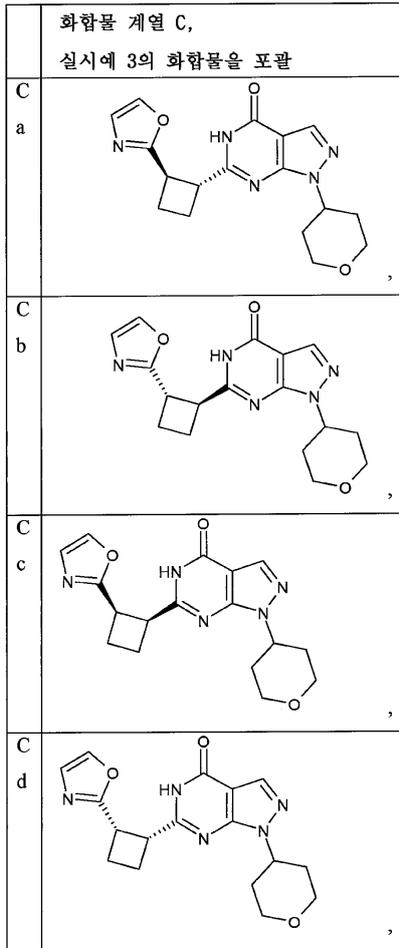
[0166] 화합물 종류에 관한 표:



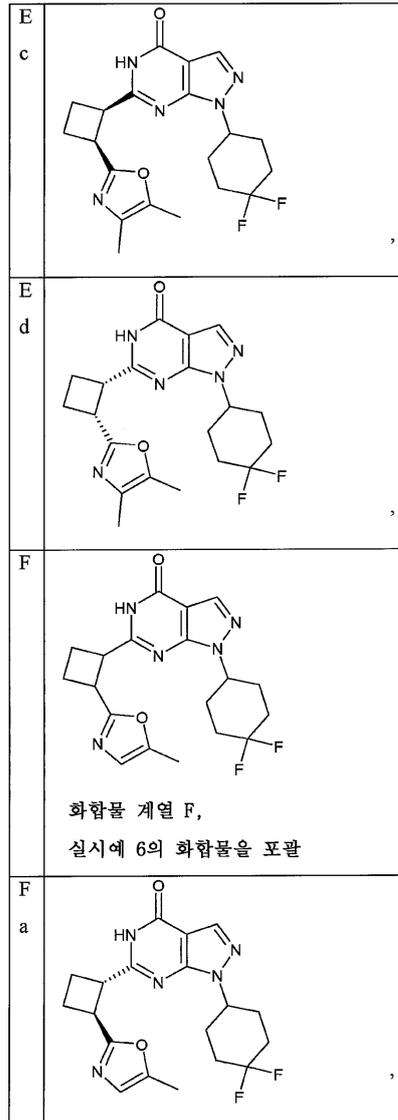
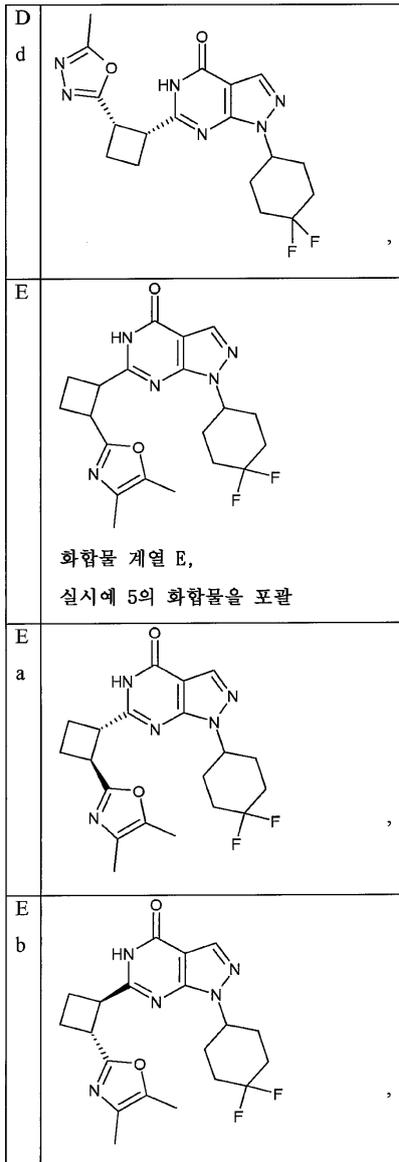
[0167]



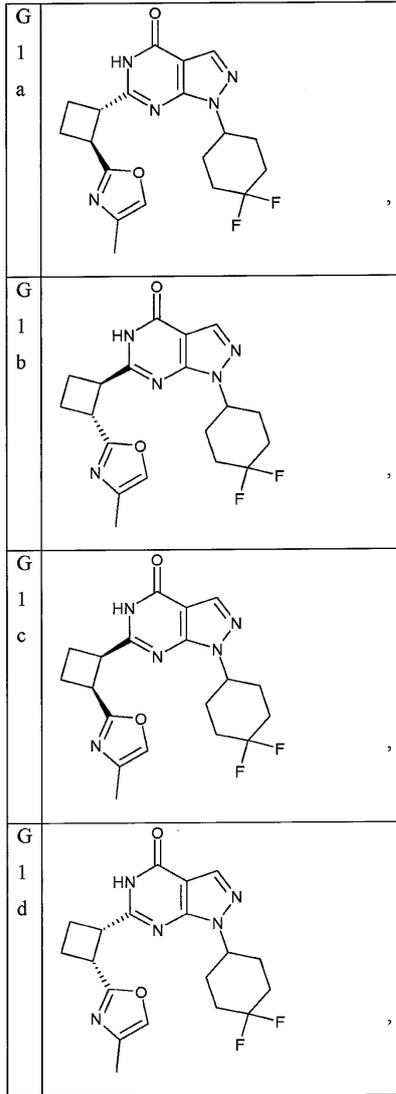
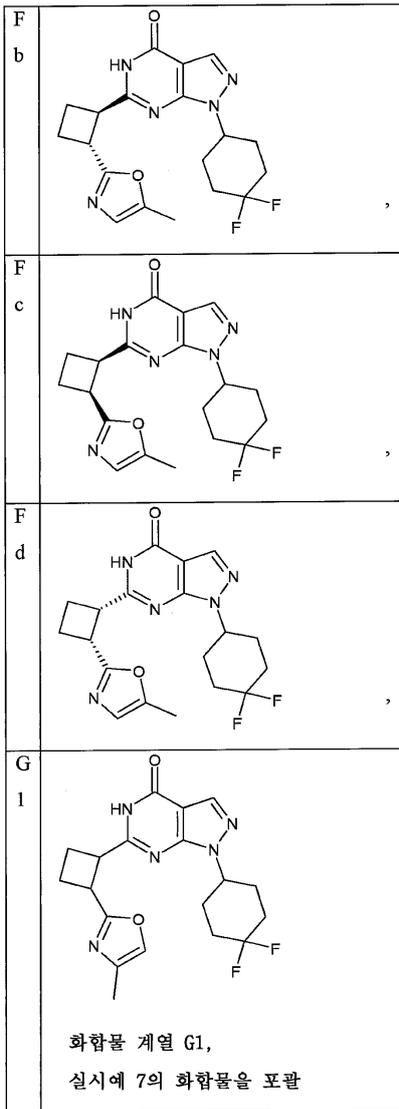
[0168]



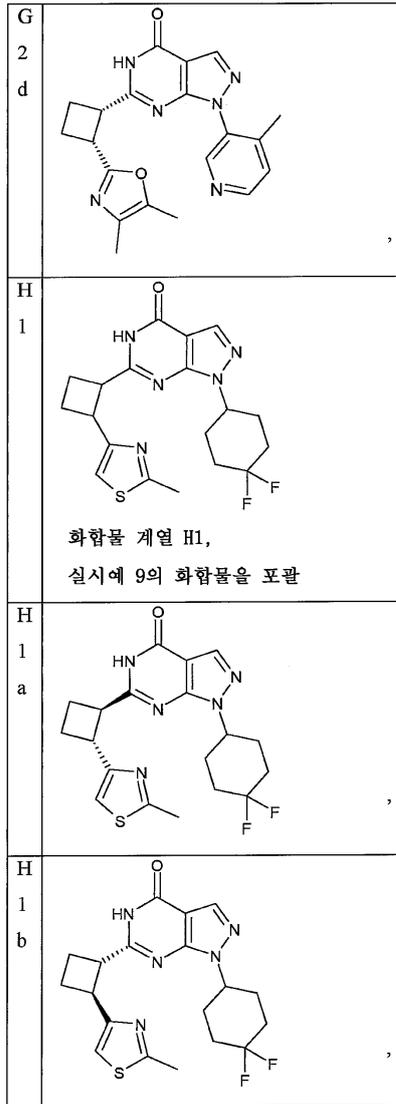
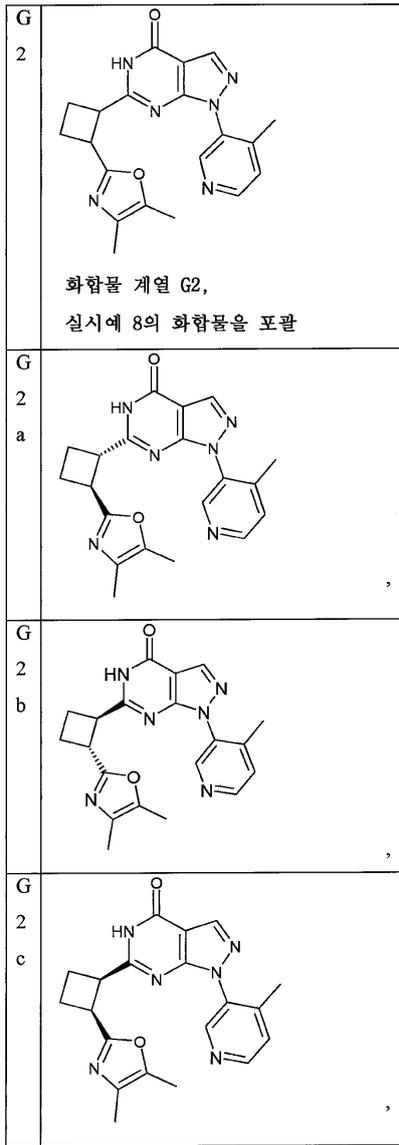
[0169]



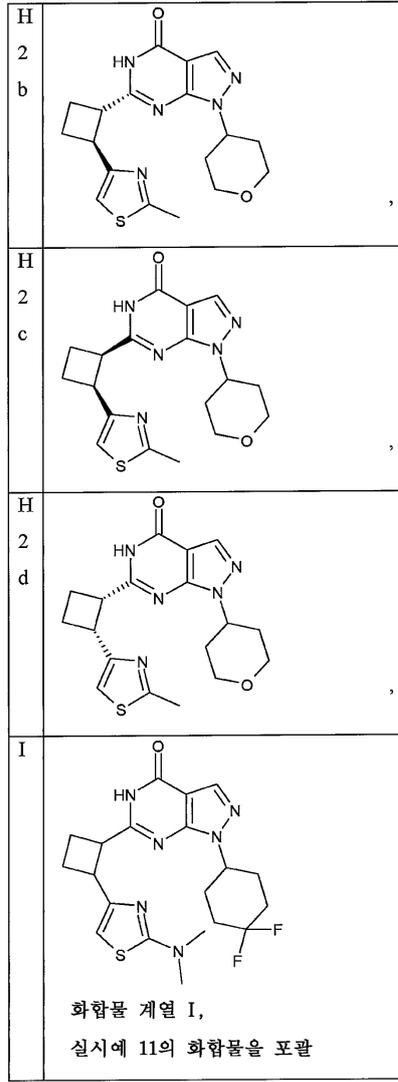
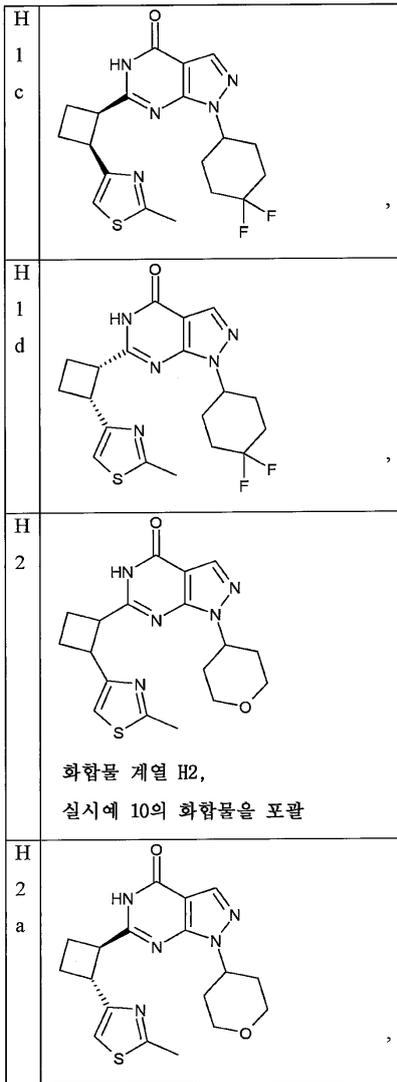
[0170]



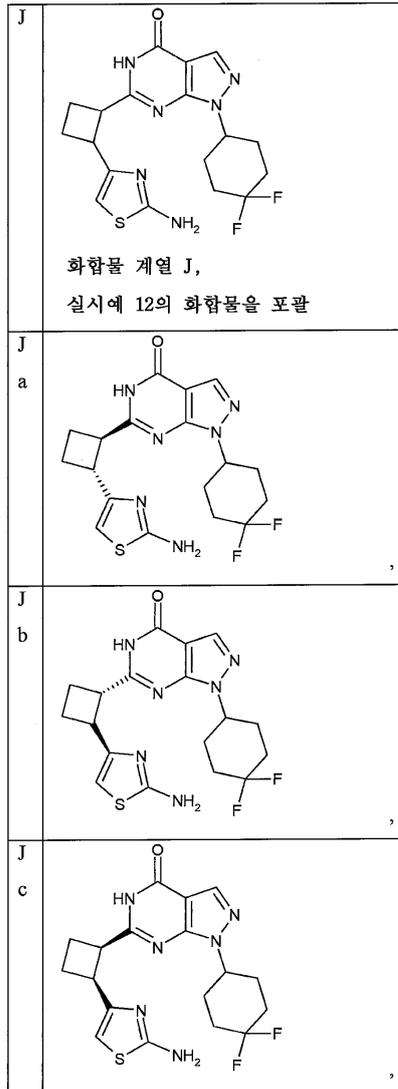
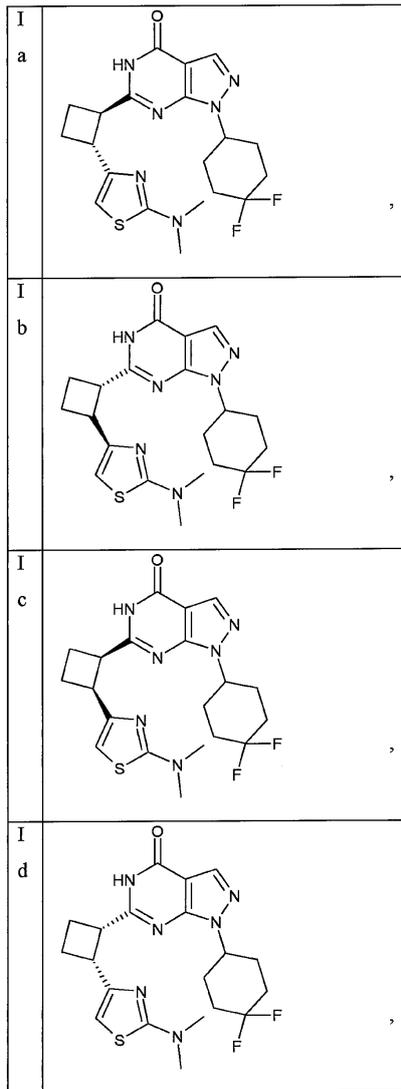
[0171]



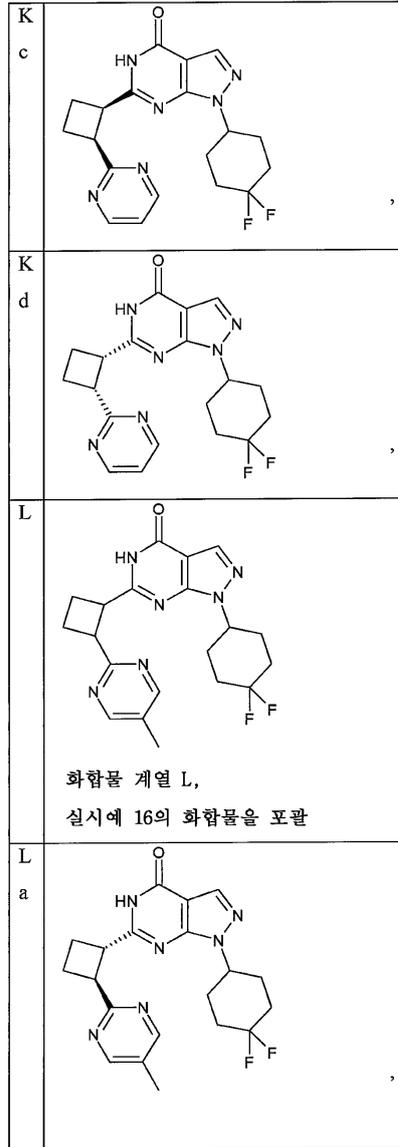
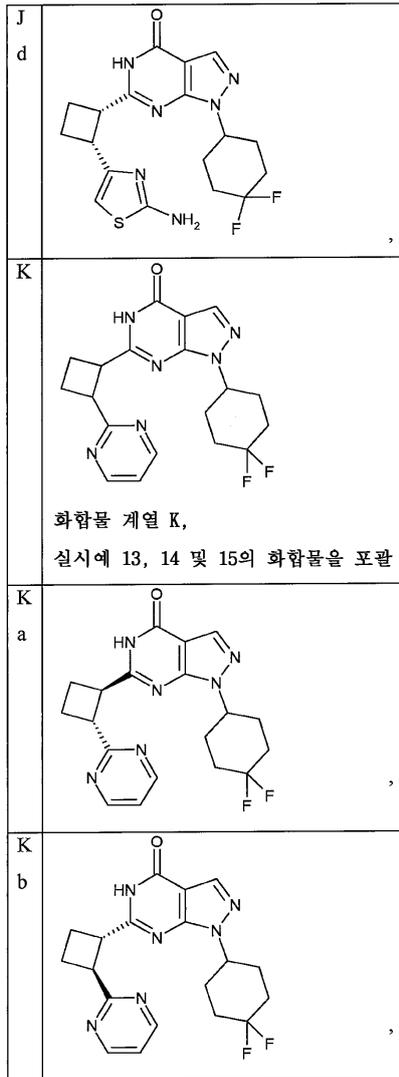
[0172]



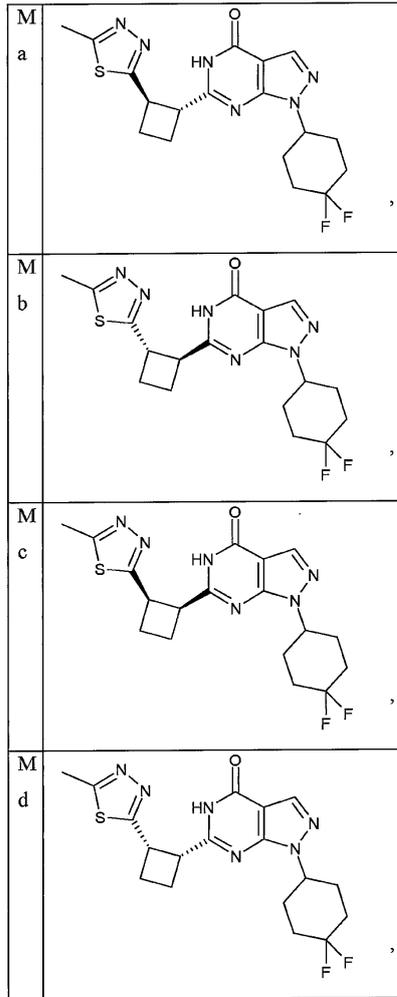
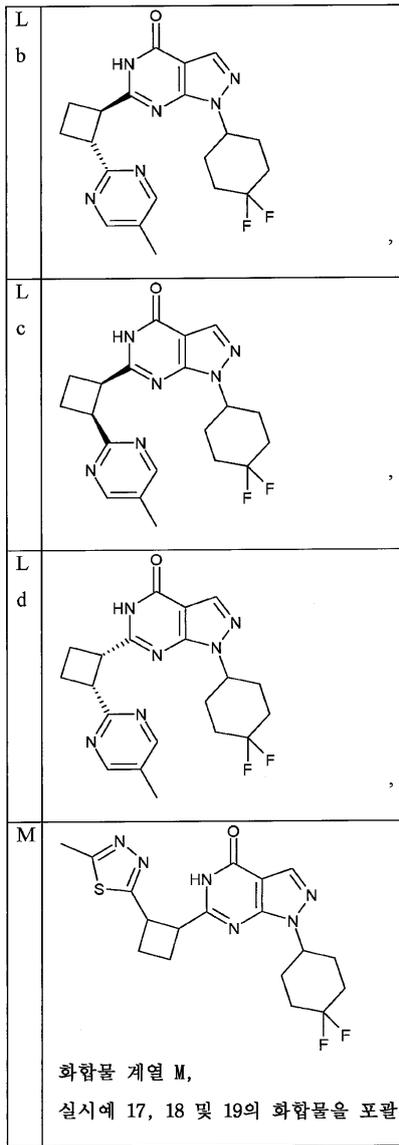
[0173]



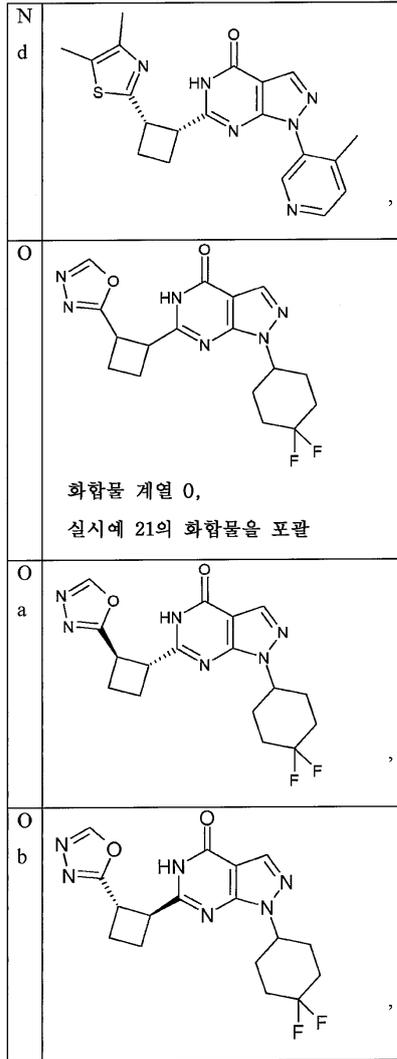
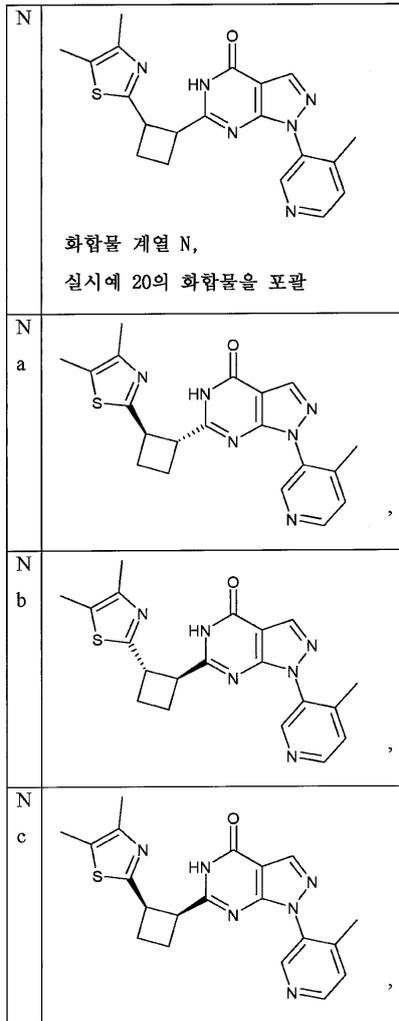
[0174]



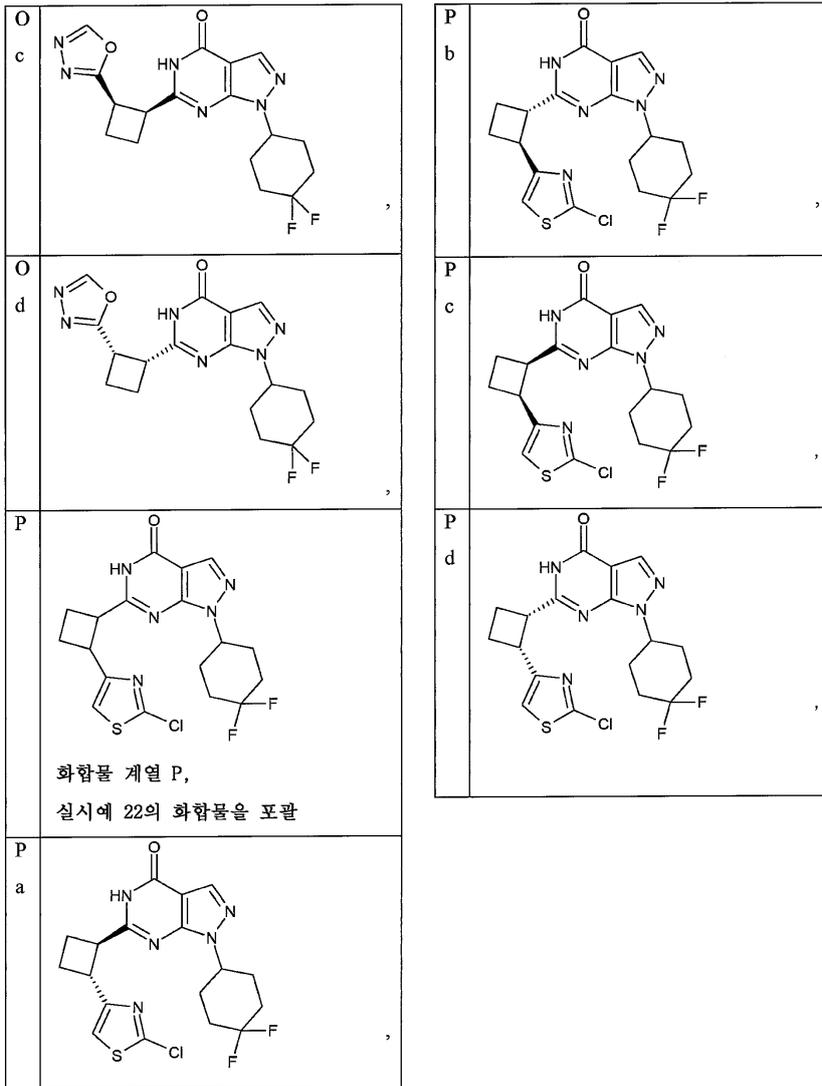
[0175]



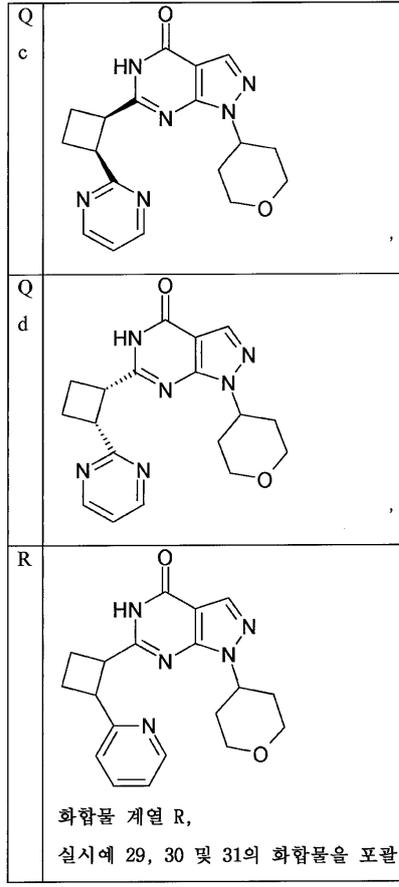
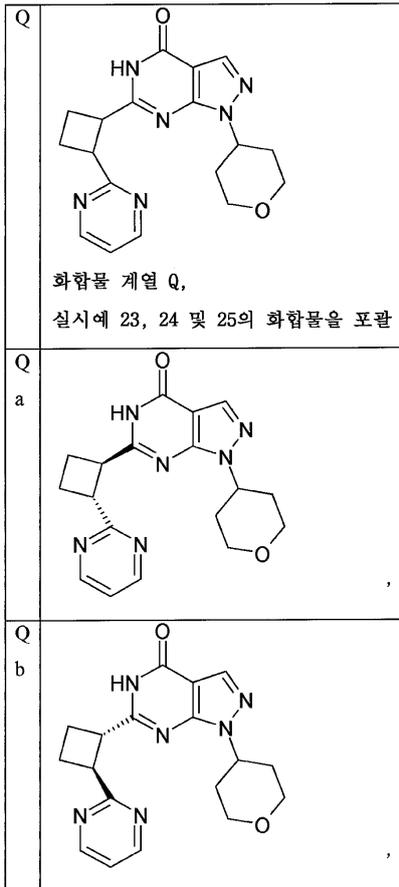
[0176]



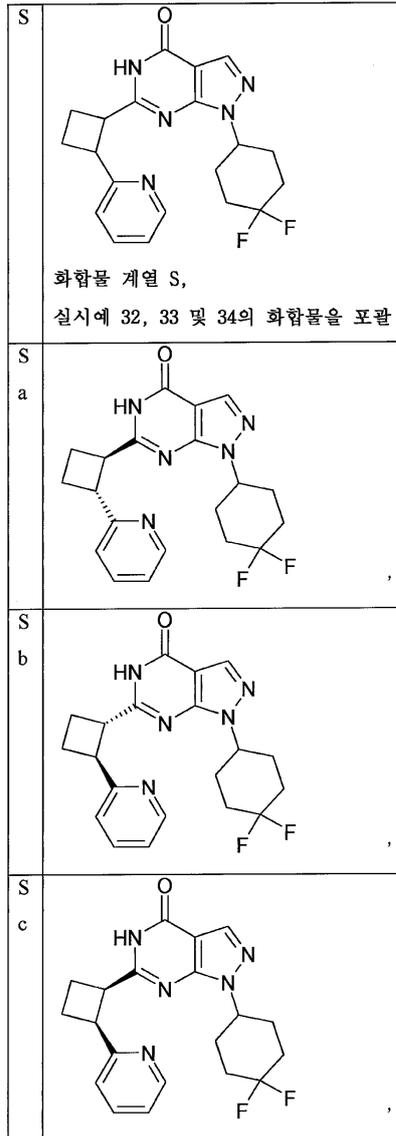
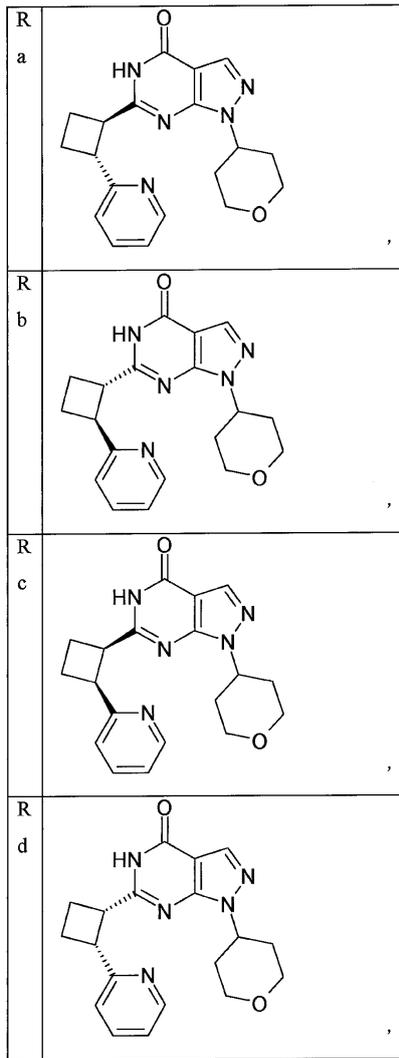
[0177]



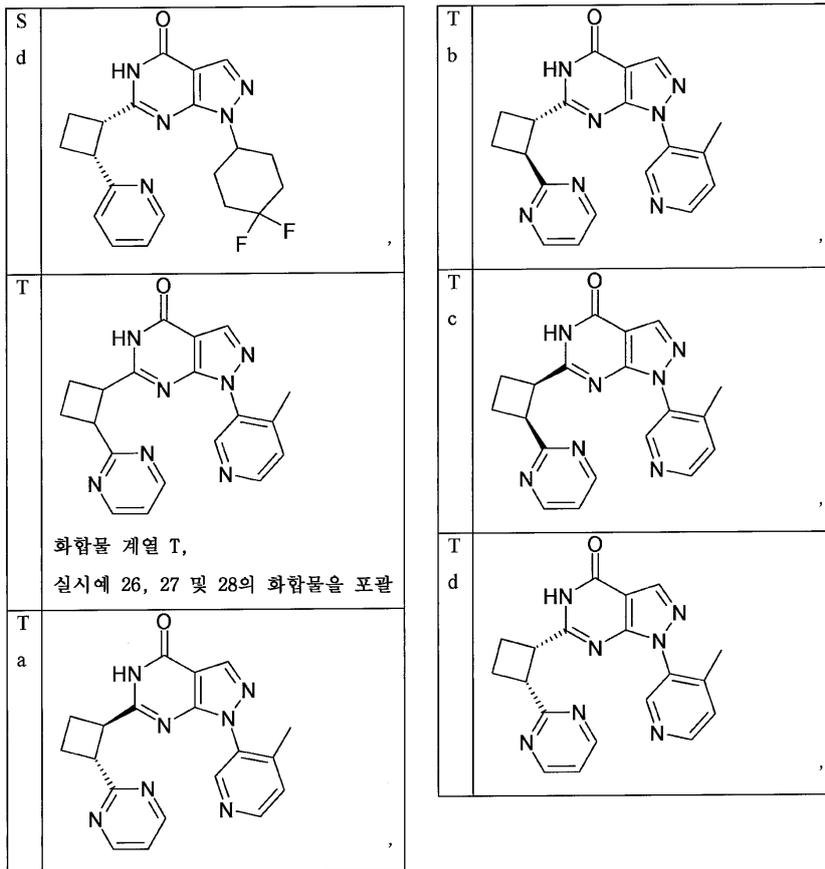
[0178]



[0179]



[0180]



[0181]

[0182]

[0183]

[0184]

[0185]

[0186]

[0187]

및 이들의 염, 바람직하게는 이들의 약제학적 허용되는 염, 이들의 용매화물 및 전술된 이들의 염의 용매화물.

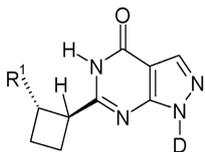
화합물들의 후자 그룹 내에서, 사이클로부틸-그룹에서의 치환과 관련하여 트랜스 배열을 나타내는 화합물은 시스 배열을 갖는 화합물에 비하여 바람직하다. 가능한 트랜스 배열의 화합물 중에서, 이 중 하나가 효능 면에서 이점을 보일 수 있다. 바람직한 화합물들 중에서 화합물의 효능이 클수록 더욱 우수한 것이다.

본 발명에 따른 바람직한 화합물들을 구별할 수 있는 또 다른 기준은 예를 들면, 다른 PDE 계열 구성원들, 예컨대 PDE1C에 대한 선택성과 같이 효능과 안전성의 균형이다.

실험 부분에 따른 한 쌍의 트랜스 배열된 화합물에 있어서, 단일 결정 X-선 구조 분석은, 거울상이성체보다 더 낮은 효능을 보이는 화합물의 절대 입체화학이 R,R임을 보여 주고 있다. 결과적으로, 더 높은 효능을 갖는 화합물의 절대 입체화학은 S,S이다.

상기 화합물에서, S,S-배열은 화학식 II에 따른 하기 구조로 표시된다:

화학식 II



[0188]

[0189]

[0190]

[0191]

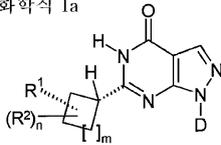
유사하게, 양태 25에 따른 화합물 중에서, 동일한 절대 입체화학을 보이는 이러한 화합물은 동일한 화합물 계열의 다른 구성원과 비교하여 더욱 활성이 큰 화합물일 것이다. 본 발명에 따라서, 동일한 화합물 계열 내에서, 더욱 활성인 화합물이 활성이 적은 화합물과 비교하여 바람직하다. 화합물 계열은 입체화학적 특성 면에서 이들의 화학 구조만이 상이한 화합물의 그룹이다.

상이한 입체이성체들은 본 발명에 따른 각각의 양태에 따른다.

본 발명의 양태 26은 화합물이 하기 입체화학 특성을 보이는, 양태 1 내지 25 중 임의의 하나의 양태에 따른 화

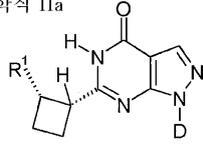
합물에 관한 것이다:

상기 화합물이 일반적으로
화학식 I로 표시될 수 있다면:
화학식 Ia



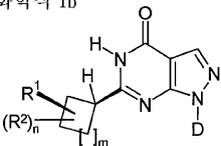
[0192]

상기 화합물이 일반적으로
화학식 II로 표시될 수 있다면:
화학식 IIa



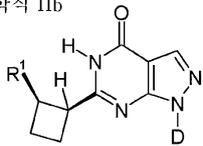
[0193] 본 발명의 양태 27은 화합물이 하기 입체화학 특성을 보이는, 양태 1 내지 25 중 임의의 하나의 양태에 따른 화합물에 관한 것이다:

상기 화합물이 일반적으로
화학식 I로 표시될 수 있다면:
화학식 Ib



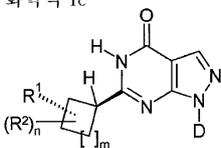
[0194]

상기 화합물이 일반적으로
화학식 II로 표시될 수 있다면:
화학식 IIb



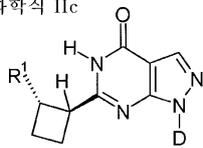
[0195] 본 발명의 양태 28은 화합물이 하기 입체화학 특성을 보이는, 양태 1 내지 25 중 임의의 하나의 양태에 따른 화합물에 관한 것이다:

상기 화합물이 일반적으로
화학식 I로 표시될 수 있다면:
화학식 Ic



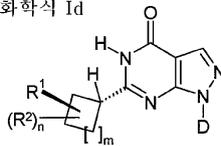
[0196]

상기 화합물이 일반적으로
화학식 II로 표시될 수 있다면:
화학식 IIc



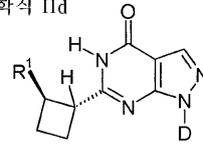
[0197] 본 발명의 양태 29는 화합물이 하기 입체화학 특성을 보이는, 양태 1 내지 25 중 임의의 하나의 양태에 따른 화합물에 관한 것이다:

상기 화합물이 일반적으로
화학식 I로 표시될 수 있다면:
화학식 Id



[0198]

상기 화합물이 일반적으로
화학식 II로 표시될 수 있다면:
화학식 IId



[0199] 본 발명의 양태 30: 본 발명의 바람직한 양태의 또 다른 세트는,

[0200] R¹이 피리미디닐 또는 피리딜, 바람직하게는 피리미딘-2-일 또는 피리딘-2-일이고,

[0201] m이 1이고,

[0202] n이 0이고,

[0203] D가 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 2-, 3- 및 4-피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서

[0204] 사이클로펜틸 및 사이클로헥실은 1 또는 2개의 치환체에 의해, 바람직하게는 불소에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, F₃C-, HF₂C- 및 FH₂C-로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;

- [0205] 테트라하이드로푸라닐 및 테트라하이드로피라닐은 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, F₃C-, HF₂C- 및 FH₂C-로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;
- [0206] 피리딜은 1, 2, 3 또는 4개, 바람직하게는 1, 2 또는 3개, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 불소, 염소, 브롬, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂- 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;
- [0207] 바람직하게는 D가 4,4-디플루오로사이클로헥스-1-일, 테트라하이드로피라닐, 및 4-메틸-3-피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는,
- [0208] 화학식 I 또는 II의 화합물(이의 입체화학적 특성에 관한 바람직한 것을 포함함) 및 이의 염, 바람직하게는 이의 약제학적 허용되는 염, 이의 용매화물 및 전술된 이의 염의 용매화물에 관한 각각의 전술된 양태들로부터 유도된다.
- [0209] 각각의 양태 1 내지 30에서: D가 테트라하이드로푸라닐일 때마다, 이것은 테트라하이드로푸란-3-일이 바람직하며; D가 테트라하이드로피라닐일 때마다, 이것은 테트라하이드로피란-3-일 또는 테트라하이드로피란-4-일이 바람직하며, 테트라하이드로피란-4-일이 더욱 바람직하다.
- [0210] 각각의 양태 1 내지 30에서: 헤테로아틸-그룹 R¹은 바람직하게는 이의 탄소 환 원자를 통하여 피라졸로피리미딘-논-골격의 6-위치에 부착된 사이클로알킬-그룹에 결합된다. 화학식 I에 따라서, 상기 사이클로알킬-그룹은 사이클로부틸- 또는 사이클로펜틸-그룹일 수 있으며, 화학식 II에 따라서, 상기 사이클로알킬-그룹은 사이클로부틸-그룹이다.
- [0211] 용어 및 정의
- [0212] 본원에 구체적으로 정의되지 않은 용어는 기술 내용 및 맥락에 비추어 당업자들에 의해 이들 용어에 주어지는 의미를 가져야 한다. 이의 예에는 특정 치환체 또는 원자가 수소의 경우 H, 질소의 경우 N, 탄소의 경우 C, 산소의 경우 O, 황의 경우 S 등과 같이 이들의 1 또는 2개의 문자 코드로 제시되는 것이 포함된다. 임의로 필수적이지는 않지만, 문자 뒤에는 결합을 나타내는 하이픈(hyphen)이 뒤따른다. 명세서에서 사용되는 바와 같이, 달리 특정되지 않는 한, 다음의 용어들은 지시된 의미를 가지며, 하기 관례에 따른다.
- [0213] 하기에 정의된 그룹, 라디칼 또는 잔기에서, 탄소 원자의 수는 종종 그룹 바로 앞에 명시되며, 예를 들면, C₁₋₆-알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 그룹 또는 알킬 라디칼을 의미한다. 일반적으로, 두 개 이상의 하위그룹으로 이루어진 그룹에 대해, 마지막에 명명된 그룹은 라디칼 부착점이며, 예를 들면, "(CH₃)₂N-"은 이의 질소 원자를 통하여 부착된 화학식 (CH₃)₂N-의 일가 라디칼(즉, 디메틸아미노-치환체)을 의미한다. 만일 치환체의 용어가 마이너스 기호 또는 하이픈, 즉 -로 시작하거나 끝나는 경우, 이러한 기호는 상술된 예인 (CH₃)₂N-에서와 같이 부착점을 강조하는 것으로, 여기서 N은 디메틸아미노-그룹이 치환체로 되는 그룹에 연결된다. 하기에 달리 특정되지 않는 한, 통상의 용어의 정의에 따르면 통상의 안정한 원자가가 모든 화학식 및 그룹에서 가정되고 달성된다.
- [0214] 일반적으로, 용어들이 주어진 맥락을 사용하여 특정하게 정의되면, 이러한 특정 정의는 그 단락에서 개시된 것과 같은 보다 일반적인 정의에 비하여 우선적이어야 할 것이다.
- [0215] 일반적으로, 특정 입체화학 또는 이성체 형태가 화합물 명칭 또는 구조에 구체적으로 지시되지 않는 한, 이것은 화학 구조 또는 화합물의 모든 "호변체 형태 및 이성체 형태 및 혼합물"(개별적인 기하이성체 또는 광학이성체 또는 이성체들의 라세미체 또는 비-라세미체 혼합물이든 간에 상관없이)을 의도하고자 한다. 특정 정의가 우선적이다.
- [0216] "치환": 본원에서 사용되는 용어 "치환된"은 명백히 또는 함축적으로, 명시된 원자 상의 임의의 하나 이상의 수소(들)가 지시된 치환체 그룹의 치환체들로 대체되는데, 단, 상기 명시된 원자의 정상 원자가를 초과하지 않음을 의미한다. 치환체가 이중 결합을 통해 결합되는 경우(예를 들면, 옥소 치환체), 이러한 치환체는 명시된 원자 상의 두 개의 수소 원자들을 대체한다. 치환으로 안정한 화합물이 초래될 것이다. 이러한 맥락에서 "안정한"은 바람직하게는 약제학적 측면에서 약제학적 조성물의 약제학적 활성 성분으로서 사용하기 위해 화학적 및 물리적으로 충분히 안정한 화합물을 의미한다. 치환체가 규정되어 있지 않은 경우, 이것은 수소일 것이다. 용

어 "임의로 치환된"은 상응하는 그룹이 치환되거나 치환되지 않음을 의미한다. 동일한 그룹의 치환체들이 "서로 독립적으로 선택될 수 있다"는 것의 정의는 상응하는 치환체가 동일하거나 또는 상이할 수 있다는 것을 의미한다.

[0217] 문구 "약제학적으로 허용되는"은 타당한 의학적 판단 범위 내에서 합리적인 이익/위험비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타의 문제 또는 합병증 없이 사람 또는 경우에 따라 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 용량형을 의미하기 위해 본원에서 사용된다.

[0218] 본 발명에 따른 화합물의 "약제학적으로 허용되는 염(들)"이 또한 본 발명의 대상이다. 용어 "약제학적으로 허용되는 염(들)"은 모 화합물이 이의 산 또는 염기 염, 바람직하게는 부가염을 제조함으로써 개질되는 개시된 화합물의 유도체를 나타낸다. 약제학적으로 허용되는 염의 예에는 아미노 관능 그룹과 같은 본 발명의 화합물의 염기성 잔기/부분의 무기산 염 또는 유기산 염이 포함되지만, 이에 한정되지 않으며; 본 발명의 화합물 내의 산성 잔기/부분은 알칼리 또는 유기 염기와 염을 형성할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염에는, 예를 들면, 무독성 무기산 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상의 무독성 염 또는 4급 암모늄염이 포함된다. 예를 들면, 이러한 통상의 무독성 염에는 염산, 브롬화수소산, 황산, 설파산, 인산, 질산 등과 같은 무기산으로부터 유도된 염들; 및 아세트산, 프로피온산, 석신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 과모산, 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설과닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 툴루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄 디설폰산, 옥살산, 이세티온산 등과 같은 유기산으로부터 제조된 염들이 포함된다.

[0219] 염기와의 생리학적으로 허용되는 염에는 또한 통상의 염기와의 염, 예를 들면, 예시적으로 및 바람직하게는 알칼리 금속염(예를 들면, 나트륨염 및 칼륨염), 알칼리 토금속염(예를 들면, 칼슘염 및 마그네슘염) 및 암모니아, 1 내지 16개의 C 원자를 갖는 유기 아민, 예를 들면, 예시적으로 및 바람직하게는 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 에틸디소프로필아민, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디사이클로헥실아민, 디메틸아미노에탄올, 프로카인, 디벤질아민, N-메틸-모르폴린, 데하이드로아비에틸아민, 아르기닌, 리신, 에틸렌디아민 및 메틸피페리딘 등이 포함될 수 있다.

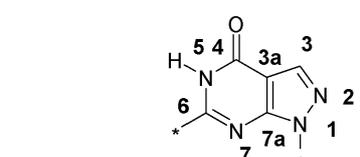
[0220] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성의 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이러한 화합물의 유리산 또는 유리 염기 형태를 물 또는 유기 용매, 또는 이들 둘의 혼합물 중에서 화학양론적 양의 적합한 염기 또는 산과 반응시켜 제조될 수 있으며; 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비-수성 매질이 바람직하다.

[0221] "프로드럭"은, 이러한 프로드럭이 포유동물 대상체에 투여되는 경우 생체내에서 본 발명에 따른 생물학적으로 활성인 화합물을 방출하도록 계획된 화합물로 간주된다. 본 발명에 따르는 화합물의 프로드럭은 본 발명의 화합물에 존재하는 관능 그룹을 생리학적 조건하에 원래의 관능 그룹으로 재변형되도록 하는 방식으로 개질시킴으로써 제조된다. 본 발명에 따른 화합물의 프로드럭은 또한 본 발명에 속한다는 것을 인지할 것이다.

[0222] "대사산물"은 생체 내에서 형성된 본 발명에 따르는 화합물의 유도체로서 간주된다. 활성 대사산물은 약리학적 효과를 야기하는 그러한 대사산물이다. 본 발명에 따르는 화합물의 대사산물, 특히 활성 대사산물은 또한 본 발명에 속한다는 것을 인지할 것이다.

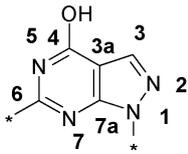
[0223] 화합물의 일부는 "용매화물"을 형성할 수 있다. 본 발명의 목적에 있어서, 용어 "용매화물"은 용매 분자와의 배위에 의해 착물을 고체 또는 액체 상태로 형성하는 화합물의 형태를 나타낸다. 수화물은 배위가 물을 사용하여 일어나는 용매화물의 특정 형태이다. 본 발명에 따르면, 당해 용어는 바람직하게는 고체 용매화물, 예를 들면, 무정형 또는 더욱 바람직하게는 결정성 용매화물에 대해 사용된다.

[0224] "골격": 본 발명에 따르는 화합물의 골격은 다음의 코어 구조로 표시된다. 환 구성원 원자의 위치들의 번호 매김은 굵게 표시된다:



[0225]

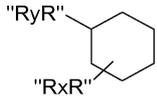
[0226] 이러한 골격이 이의 호변이성체성 "엔올" 형태로 기술될 수 있다는 것이 당업자들에게 명백할 것이다:



[0227]

[0228] 본 발명의 맥락에서, 골격의 구조 표시 둘다는, 두 개의 표시 중의 단지 하나만이 제시되어 있다 하더라도, 본 발명의 대상으로서 간주되어야 한다. 한정하거나 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 주위 조건 하의 대부분의 화합물에서 및 이와 함께 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 적절한 조건인 조건 하의 대부분의 화합물에서 호변이성체 형태들의 평형은 피라졸로피리미딘-4-온 표시의 측면에 있는 것으로 믿어진다. 따라서, 모든 양태들은 피라졸로피리미딘-4-온-유도체 또는 보다 정확하게는 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 유도체로서 제시된다.

[0229] "**결합**": 환 시스템 또는 정의된 그룹의 화학식 내에서 치환체가 하기 화학식에서 "RyR"과 같이 원자 또는 그룹에 직접 연결되는 경우, 이것은 치환체가 단지 상응하는 원자에만 부착됨을 의미할 것이다. 그러나, "RxR"과 같이 또 다른 치환체로부터의 결합이 환 시스템의 원자에 특정하게 연결되지 않지만 환 또는 그룹의 중심 쪽으로 도시되어 있는 경우, 이것은 이러한 치환체 "RxR"이 달리 언급하지 않는 한 환 시스템/그룹의 임의의 중요한 원자에 연결될 수 있음을 의미한다:



[0230]

[0231] 결합 기호 "-" (= 마이너스 기호) 또는 기호 "-*" (= 마이너스 기호 다음에 별표 기호)는 치환체가 분자/골격의 상응하는 나머지 부분에 결합되는 결합을 나타낸다. 마이너스 기호가 충분히 명확해보이지 않는 경우, 분자/골격의 상응하는 주요 부분과 상기 결합의 부착점을 결정하기 위해 별표가 결합 기호 "-"에 덧붙여질 수 있다.

[0232] 용어 "**C₁₋₆-알킬**"은 1 내지 6개의 C 원자를 갖는 포화, 분지 또는 분지되지 않은 탄화수소 그룹을 의미한다. 이러한 그룹의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소-부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 이소-펜틸, 네오-펜틸, 3급-펜틸, n-헥실, 이소-헥실이 포함된다. 이러한 정의는 추가의 정의의 부재 하에서 본 기재 내용 내의 임의의 합당한 문맥에서 "**알킬**"의 사용에 대해 적용된다.

[0233] 용어 "**C₃₋₇-사이클로알킬**"은 3 내지 7개의 C 환 원자를 갖는 포화 모노사이클릭 그룹을 나타낸다. 5 또는 6원 사이클로알킬-그룹이 바람직하다. 탄소 원자 이외의 환 원자는 존재하지 않는다. 이러한 그룹의 예에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸이 포함된다. 이러한 정의는 추가의 정의의 부재 하에서 본 기재 내용 내의 임의의 합당한 문맥에서 "**사이클로알킬**"에 대해 적용된다.

[0234] 본원에서 사용된 용어 "**헤테로아틸**"은 환 시스템 자체 내에 적어도 하나의 C 원자 이외에, N, O 및/또는 S로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자(들)를 포함하는 헤테로사이클릭, 모노사이클릭 방향족 환 시스템을 나타낸다. 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 1 또는 2개의 헤테로원자 또는 1개의 헤테로원자를 갖는 헤테로아틸이 바람직하다. 바람직한 헤테로원자는 N이다.

[0235] 용어 "**피리딜**"은 때로는 또한 피리디닐이라고 불리우는 피리딘-치환체를 의미한다.

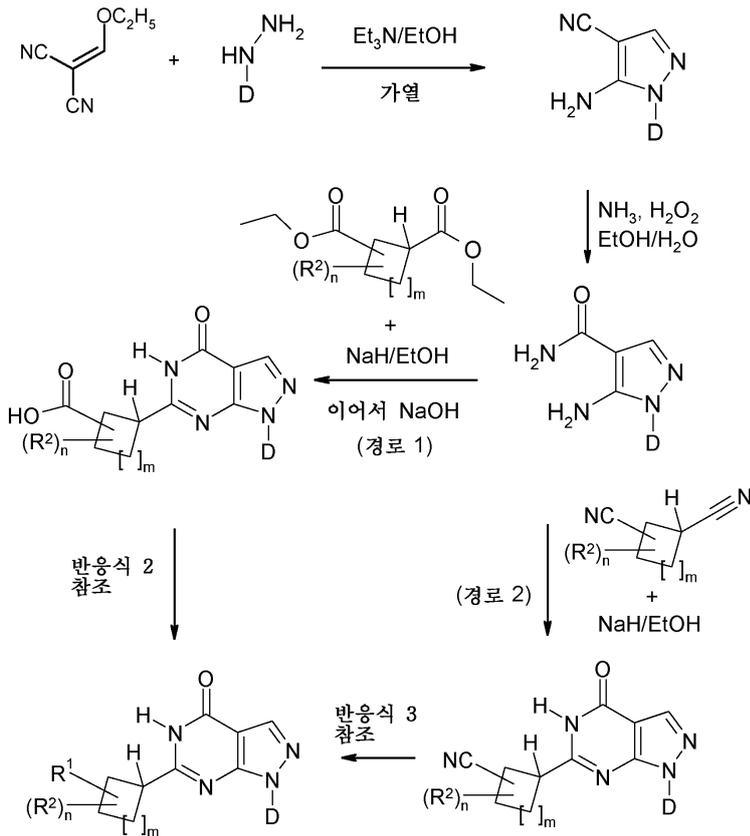
[0236] 본원에 사용된 "**방지**", "**예방**", "**예방적 치료**" 또는 "**방지적 치료**"와 같은 표현은 특히 상술된 병태의 위험성이 증가되거나 상응하는 병력을 갖는 환자에서 상술된 병태를 전개시킬 위험성이 감소된다는 점에서 동의어로서 이해되어야 한다. 따라서, 본원에 사용된 표현 "질환의 방지"는 질환의 임상 발병 전에 질환이 전개될 위험성이 있는 개인을 관리 및 케어함을 의미한다. 방지 목적은 질환, 병태 또는 장애의 전개를 막는 것이고, 증상 또는 합병증의 발병을 방지하거나 지연시키고 관련 질환, 병태 또는 장애의 전개를 방지하거나 지연시키기 위하여 활성 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 상기 방지 치료의 성공은 통계학적으로 방지 치료를 받지 않은 동등한 환자 집단과 비교하여 이러한 병태의 위험에 있는 환자 집단 내에서 상기 병태의 감소된 발병률에 의해 반영된다.

[0237] 표현 "**치료(treatment)**" 또는 "**치료 요법(therapy)**"은 바람직하게는 병태 및 이의 중증도에 따라 특정 징후의

증상을 경감시키기 위한 대증 치료 또는 병태를 역전시키거나 부분적으로 역전시키거나 또는 징후의 진행을 가능한 한 지연시키기 위한 원인 치료를 포함하는, 명백한 급성 또는 만성 형태로 이미 발전된 하나 이상의 상기 병태를 갖는 환자(예를 들면, 바람직하게는 사람)의 치료학적 치료를 의미한다. 따라서, 본원에 사용된 표현 "질환의 치료"는 질환, 병태 또는 장애가 전개된 환자의 관리 및 케어를 의미한다. 치료 목적은 질환, 병태, 장애 또는 이의 증상을 퇴치하는 것이다. 치료는 활성 화합물을 투여하여 질환, 병태 또는 장애를 제거하거나 억제할 뿐만 아니라 이러한 질환, 병태 또는 장애와 관련된 증상 또는 합병증을 경감시키는 것을 포함한다.

[0238] 하기 반응식은 일반적으로 예로서 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 예시한다. 약칭된 치환체는 반응식의 서술 내용 내에서 달리 정의되지 않는 한, 화학식 I의 화합물의 양태에 대해 정의된 바와 같을 수 있다:

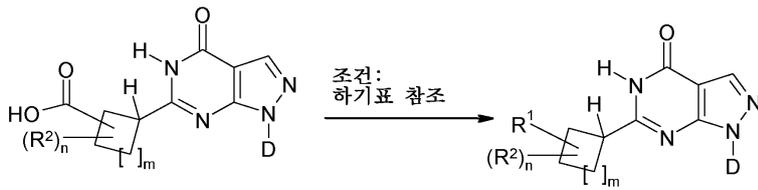
[0239] 반응식 1



[0240]

[0241] **반응식 1:** 제1 단계에서, 2-에톡시메틸렌-말로노니트릴을 염기(예를 들면, 트리에틸아민)의 존재하에 에탄올과 같은 적합한 용매 중에서 가열시킴으로써 일치환된 하이dra진으로 축합시켜 상응하는 5-아미노-1H-피라졸-4-카보니트릴을 형성한다. 이러한 화합물을 제2 단계에서 예를 들면, 에탄올성 용액을 암모니아(물 중의 25%) 및 과산화수소(물 중의 35%)로 처리하여 상응하는 아미드로 전환시킨다. 제3 단계에서, 염기성 조건(예를 들면, 에탄올 중의 수소화나트륨) 하에서 디카복실산 디에스테르와 가열시킨 후 수성 수산화나트륨을 첨가하여 4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일 치환된 카복실산을 형성한다(경로 1). 이의 카복실산 관능 그룹을 반응식 2에 기술된 헤테로아릴 그룹으로 전환시켜 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 최종 생성물로서 수득한다. 대안적으로, 제3 단계에서 염기성 조건(예를 들면, 에탄올 중의 수소화나트륨) 하에서 가열시켜 4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일 치환된 니트릴을 디니트릴로부터 합성할 수 있다(경로 2). 반응식 3에 기술된 바와 같이 니트릴 관능 그룹을 헤테로아릴 치환체로 추가로 전환시켜 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 최종 생성물로서 수득한다(참조: A. Miyashita *et al.*, *Heterocycles* 1990, 31, 1309ff).

[0242] 반응식 2

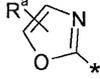
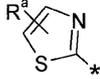
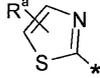
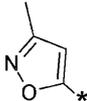


[0243]

[0244] 반응식 2: 4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일 치환된 카복실산을 하기 표에 열거된 조건 하에 처리하여 헤테로아릴 치환된 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 최종 생성물로서 수득한다. R^a는 R¹의 치환체이다.

| 반응식 2에서 언급된 조건 | R ¹ | R ^a |
|--|----------------|--|
| 1.) HATU 및 DIPEA와의 반응 후, 카복실산 하이드라지드와의 반응. 2.) 승온에서 THF 중의 라웨슨(Lawesson) 시약으로의 처리. | | H-, F ₃ C-, HF ₂ C-, FH ₂ C-, 메틸 |
| 1.) THF 중의 옥살릴클로라이드와의 반응 후 트리메틸실리디아조 메탄으로의 처리 및 이어서 디옥산 중에서의 염산에 의한 처리. 2.) EtOH 중의 티오아מיד와의 반응. | | H-, F ₃ C-, HF ₂ C-, FH ₂ C-, 메틸 |
| 1.) THF 중의 옥살릴클로라이드와의 반응 후 트리메틸실리디아조 메탄으로의 처리 및 이어서 디옥산 중에서의 염산에 의한 처리. 2.) EtOH 중의 티오우레아와의 반응. | | H-, F ₃ C-, HF ₂ C-, FH ₂ C-, 메틸 |
| 3.) THF 중의 옥살릴클로라이드와의 반응 후 트리메틸실리디아조메탄 및 디옥산 중에서의 염산에 의한 처리. 4.) EtOH 중의 티오우레아와의 반응. | | H ₂ N-, (CH ₃) ₂ N- |
| 1.) TBTU 및 DIPEA와의 반응 후, 2-아미노-알코올과의 반응. 2.) 디클로로메탄 중의 데스-마틴- 피요오디난(Dess-Martin-Periodinane) 으로 산화. 3.) 승온에서 DME 중의 버게스(Burgess) 시약으로의 처리. | | H-, NC-, F ₃ C-, HF ₂ C-, FH ₂ C-, 메틸 |

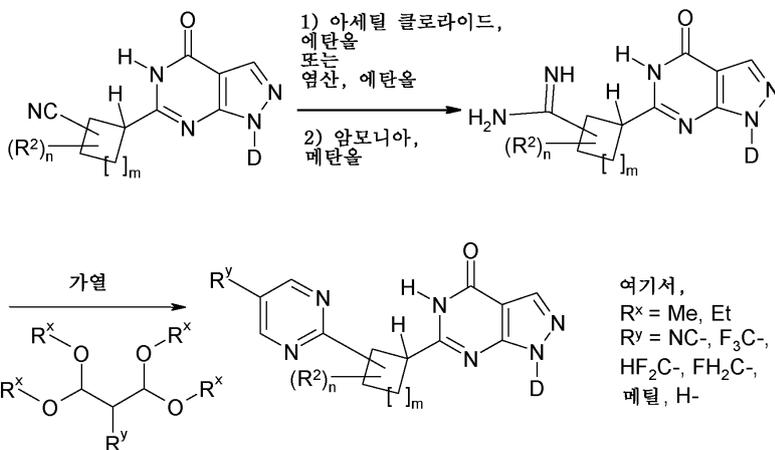
[0245]

| | | |
|---|---|---|
| <p>1.) TBTU 및 DIPEA와의 반응 후, 2-아미노-케톤 하이드로클로라이드와의 반응. 2.) 승온에서 DME 중의 버게스 시약으로의 처리.</p> |  | <p>H-, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, 메틸</p> |
| <p>1.) TBTU 및 DIPEA와의 반응 후, 2-아미노-알코올과의 반응. 2.) 디클로로메탄 중의 테스-마틴-퍼요오디난으로의 산화. 3.) 승온에서 THF 중의 라웨슨 시약으로의 처리.</p> |  | <p>H-, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, 메틸</p> |
| <p>1.) TBTU 및 DIPEA와의 반응 후, 2-아미노-케톤 하이드로클로라이드와의 반응. 2.) 승온에서 THF 중의 라웨슨 시약으로의 처리.</p> |  | <p>H-, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, 메틸</p> |
| <p>1.) TBTU 및 DIPEA와의 반응 후, 1,2-디메틸-하이드록실아민 하이드로클로라이드와의 반응. 2.) 프로판-2-온 옥심 및 n-부틸리튬으로부터 별도로 제조된 혼합물과의 반응 후, THF/물 중의 황산으로의 처리</p> |  | <p>-</p> |
| <p>1.) TBTU 및 DIPEA와의 반응 후, 하이드라진 수화물과의 반응. 2.) 승온에서 트리에톡시 메탄으로의 처리.</p> |  | <p>-</p> |

[0246]

[0247]

반응식 3



[0248]

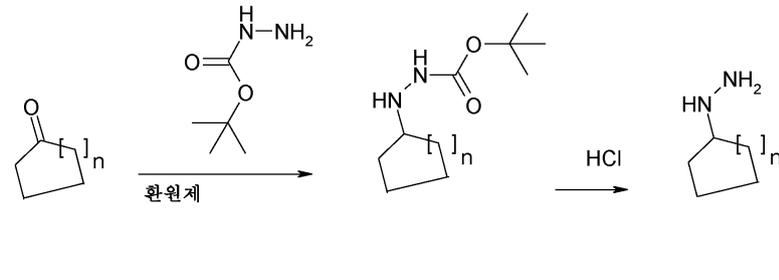
[0249]

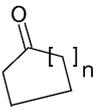
반응식 3: 4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일 치환된 니트릴을 메탄올과 혼합시키고 아세틸클로라이드로 처리하거나, 또는 대안적으로 에탄올 중의 염산의 포화 용액과 혼합한다. 제2 단계에서 중간체

를 메탄올 중의 암모니아 용액으로 처리하여 상응하는 아미딘을 형성한다. 1,1,3,3-테트라알콕시프로판과 반응시켜 피리미딘-2-일 치환된 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 최종 생성물로서 수득한다.

[0250] 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 제조하기 위한 추가의 대안적 공정은 당해 분야에 공지되어 있으며, 또한 본 발명의 화합물을 합성하는데 사용될 수 있다(참조: P. Schmidt *et al.*, *Helvetica Chimica Acta* **1962**, *189*, 1620ff).

[0251] 반응식 4

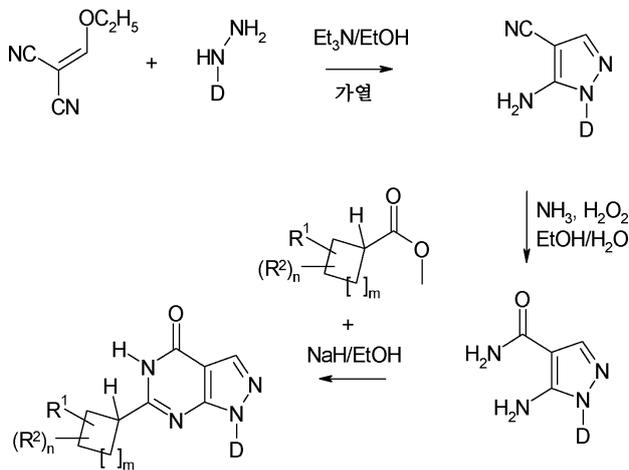


여기서, 는 화학식 I에서 정의된 바와 같이 임의로 치환된 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 결과적으로, n = 1 또는 2이다.

[0252]

[0253] 반응식 4: 화학식 I에서 정의된 바와 같이 D가 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실인 경우, 반응식 4에서 도시된 바와 같이, 케톤을 하이드라진카복실산 3급-부틸 에스테르로 환원적 아미노화시킨 후, 탈보호 단계를 거침으로써 반응식 1의 단계 1에 사용된 일치환된 하이드라진 유도체를 제조할 수 있다(참조: J.W. Timberlake *et al.*, "Chemistry of Hydrazo-, Azo- and Azoxy Groups"; Patai, S., Ed.; 1975, Chapter 4; S. C. Hung *et al.*, *Journal of Organic Chemistry* 1981, *46*, 5413-5414).

[0254] 반응식 5

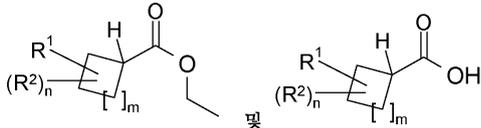


[0255]

[0256] 반응식 5: 반응식 1에 기술된 바와 같이, 제1 단계에서 2-에톡시메틸렌-말로노니트릴을 염기(예를 들면, 트리에틸아민)의 존재하에 에탄올과 같은 적합한 용매 중에서 가열시킴으로써 일치환된 하이드라진으로 축합시켜 상응하는 5-아미노-1H-피라졸-4-카보니트릴을 형성한다. 이러한 화합물을 제2 단계에서 예를 들면, 에탄올성 용액을 암모니아(물 중의 25%) 및 과산화수소(물 중의 35%)로 처리하여 상응하는 아미드로 전환시킨다. 제3 단계에서, 염기성 조건(예를 들면, 에탄올 중의 수소화나트륨) 하에 R¹ 및 R² 치환된 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸 카복실산 에스테르와 가열시켜 최종적으로 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 최종 생성물로서 수득한다(참조: A. Miyashita *et al.*, *Heterocycles* **1990**, *31*, 1309ff). 이러한 절차는 실험 섹션(실시예 29 내지 32)에서 R¹이 피리디닐이고, m이 1이고, n이 0인 경우에 더욱 상세하게 기술하고 있다.

[0257] 추가의 정보를 또한 하기에서 찾을 수 있다:

- [0258] - 국제 공개 공보 제WO 2004/099210호(특히 9 페이지 마지막 단락 내지 14 페이지 8행, 참고로 본원에 인용됨),
- [0259] - D가 테트라하이드로피라닐인 화합물의 일반적인 제조와 관련하여, 더욱 많은 정보는 국제 공개 공보 제WO 2009/121919호, 특히 120 내지 125 페이지 및 이의 실험 부분(참고로 본원에 인용됨)에서 찾을 수 있음,
- [0260] - D가 4,4-디플루오로사이클로헥실인 화합물과 관련하여, 더욱 많은 정보는 국제 공개 공보 제WO 2010/026214호, 특히 59 내지 63 페이지 및 이의 실험 부분(참고로 본원에 인용됨)에서 찾을 수 있음, 및
- [0261] - 본 명세서의 실험 부분(실시 양태들)에서 찾을 수 있음. 특히 두 개의 빌딩 블록들



의 제조와 관련된 문자 코드를 참조할 수 있음.

[0262] **치료 방법**

[0263] 본 발명은 질환의 치료에 효과적인 것으로 간주되는 화합물에 관한 것이다. 본 발명에 따르는 화합물은 포스포 디에스테라제 9A의 효과적이고 선택적인 억제제이고, 약제 개발용으로 사용될 수 있다. 이러한 약제는 바람직하게는 PDE9A의 억제가 치료학적, 예방적 또는 질환 개선 효과를 제공할 수 있는 질환의 치료에 사용된다. 바람직하게는, 약제는 특히 경증 인지 장애, 노화-관련된 학습 및 기억 장애, 노화-관련된 기억 상실, 혈관성 치매, 두부 외상, 뇌졸중, 뇌졸중 후 발생하는 치매(뇌졸중 후 치매), 외상후 치매, 일반적인 집중력 장애, 학습 및 기억 문제가 있는 아동에서의 집중력 장애, 알츠하이머병, 레비 소체 치매, 피크 증후군(Pick's syndrome)을 포함한, 전두엽 변성을 동반한 치매, 파킨슨병, 진행성 핵성 마비, 피질기저 변성(corticobasal degeneration)을 동반한 치매, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅턴병, 다발성 경화증, 시상 변성, 크로이츠펠트 야콥 치매(Creutzfeldt-Jacob dementia), HIV 치매, 간질, 측두엽 간질, 정신분열증, (치매를 동반한) 정신분열증, 코르사코프 정신병(Korsakoff's psychosis), 또는 우울증 또는 양극성 장애와 관련된 인지 장애와 같은 상황/질환/증후군에서 발생하는 것과 같은 지각, 집중, 인지, 학습 또는 기억을 개선시키는데 사용된다.

[0264] 본 발명의 또 다른 측면은 PDE9A 조절에 의해 치료에 접근가능한 질환, 특히 불면증 또는 기면증과 같은 수면 장애, 양극성 장애, 대사 증후군, 비만, 제1형 또는 제2형 당뇨병을 포함한 진성 당뇨병, 고혈당증, 이상지질혈증, 내당능 장애, 또는 고환, 뇌, 소장, 골격근, 심장, 폐, 흉선 또는 비장의 질환의 치료에 관한 것이다.

[0265] 따라서, 본 발명의 의학적 측면은 본원에 정의된 화학식 I 또는 II에 따른 화합물, 특히 특정하게 규정된 종류의 화합물을 약제로서 사용하는 것을 고려하는 것으로 요약될 수 있다.

[0266] 이러한 약제는 바람직하게는 CNS 질환의 치료 방법에 사용된다.

[0267] 대안적인 용도에서, 약제는 CNS 질환의 치료, 즉 PDE9의 억제에 의해 치료에 접근가능한 질환의 치료를 위한 치료학적 또는 예방적 방법, 바람직하게는 치료학적 방법에 사용하기 위한 것이다.

[0268] 대안적인 용도에서, 약제는 PDE9, 특히 PDE9A의 억제에 의해 치료에 접근가능한 질환의 치료를 위한 치료학적 또는 예방적 방법, 바람직하게는 치료학적 방법에 사용하기 위한 것이다.

[0269] 가장 바람직한 대안적인 용도에서, 약제는 지각, 집중, 인지, 학습 또는 기억에 관련된 인지 장애, 바람직하게는 이러한 인지 장애가 본 섹션에서 기술되는 바와 같은 질환 또는 병태와 관련된 경우의 치료, 경감 및/또는 방지를 위한 치료학적 또는 예방적 방법, 바람직하게는 치료학적 방법에 사용하기 위한 것이다.

[0270] 대안적인 용도에서, 약제는 노화-관련된 학습 및 기억 장애, 노화-관련된 기억 상실, 혈관성 치매, 두부 외상, 뇌졸중, 뇌졸중 후 발생하는 치매(뇌졸중 후 치매), 외상후 치매, 일반적인 집중력 장애, 학습 및 기억 문제가 있는 아동에서의 집중력 장애, 알츠하이머병, 레비 소체 치매, 피크 증후군을 포함한 전두엽 변성을 동반한 치매, 파킨슨병, 진행성 핵성 마비, 피질기저 변성을 동반한 치매, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅턴병, 다발성 경화증, 시상 변성, 크로이츠펠트 야콥 치매, HIV 치매, 간질, 측두엽 간질, 정신분열증, (치매를 동반한) 정신분열증 또는 코르사코프 정신병 또는 우울증 또는 양극성 장애와 관련된 인지 장애와 관련된 인지 장애의 치료, 경감 또는 방지를 위한 치료학적 또는 예방적 방법, 바람직하게는 치료학적 방법에 사용하기 위한

것이다.

[0271] 대안적인 용도에서, 약제는 알츠하이머병, 정신분열증 또는 알츠하이머병 관련 또는 정신분열증 관련 인지 장애의 치료를 위한 치료학적 또는 예방적 방법, 바람직하게는 치료학적 방법에 사용하기 위한 것이다.

[0272] 대안적인 용도에서, 약제는 수면 장애, 양극성 장애, 대사 증후군, 비만, 진성 당뇨병, 고혈당증, 이상지질혈증, 내당능 장애 또는 고환, 뇌, 소장, 골격근, 심장, 폐, 흉선 또는 비장의 질환의 치료를 위한 치료학적 또는 예방적 방법, 바람직하게는 치료학적 방법에 사용하기 위한 것이다.

[0273] 본 발명의 추가의 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따르는 화합물의 치료학적 유효량을 치료를 필요로 하는 사람에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 열거된 병태 및 질환의 그룹으로부터 선택된 병태 또는 질환의 치료 또는 방지 방법에 관한 것이다.

[0274] 본 발명의 또 다른 측면은 치료학적 또는 예방적 방법, 바람직하게는 치료학적 방법에서 약제로 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다. 지시된다면, 치료학적 방법 또는 약제는 바람직하게는 "치료 방법"이라는 표제 하의 본 섹션에서 상술된 병태 또는 질환의 그룹으로부터 선택된 병태 또는 질환의 치료를 위한 것이다.

[0275] **약제학적 조성물**

[0276] 또한 본 발명의 대상인 투여용 약제는 하기를 포함한다:

[0277] - 약제학적 활성 성분으로서, 치료학적 유효량의 본 발명에 따르는 화합물 및

[0278] - 약제학적 담체.

[0279] "치료학적 유효량"이란, 약제가 환자의 병태에 적합한 용법을 통해 적용되는 경우, 상기 화학식 I의 화합물의 양은 상응하는 질환을 효과적으로 치료하거나 방지하거나 진행을 느리게 하거나, 그렇지 않으면 이러한 질환을 앓고 있는 환자의 상태를 경감시키기에 충분함을 의미한다. 단일 치료 요법에서의 "치료학적 유효량"은 또 다른 약제를 사용하는 병용 치료 요법에서의 "치료학적 유효량"과는 상이한 경우가 있을 수 있다.

[0280] 1일 사용가능한 화학식 I의 화합물의 용량 범위는 0.1 내지 5000 mg, 바람직하게는 0.1 내지 1000 mg, 바람직하게는 2 내지 500 mg, 더욱 바람직하게는 5 내지 250 mg, 가장 바람직하게는 10 내지 100 mg일 수 있다. 용량 단위(예를 들면, 정제)는 바람직하게는 본 발명에 따르는 화합물을 2 내지 250 mg, 특히 바람직하게는 10 내지 100 mg으로 함유할 수 있다.

[0281] 실질적인 약제학적 유효량 또는 치료학적 용량은 연령, 체중, 성별 또는 환자의 다른 병태, 투여 경로, 질환의 중증도 등과 같은 당업자들에게 의해 공지된 요인들에 따라 좌우될 것이다.

[0282] 본 발명에 따르는 화합물은 경구, 비경구(정맥내, 근육내 등), 비내, 설하, 흡입, 경막내, 국소 또는 직장 경로에 의해 투여될 수 있다. 본 발명에 따르는 화합물을 투여하기 위한 적합한 제제에는, 예를 들면, 패치, 정제, 캡슐제, 환제, 펠릿, 당의정, 산제, 트로키, 좌제, 액상 제제, 예를 들면, 용액제, 현탁제, 에멀전, 점적제, 시럽제, 엘릭서제 또는 기상 제제, 예를 들면, 에어로졸, 스프레이 등이 포함된다. 약제학적 활성 화합물(들)의 함량은 전체로서 조성물의 0.05 내지 90 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 50 중량%의 범위이어야 한다. 적합한 정제는, 예를 들면, 활성 물질(들)을 공지된 부형제, 예를 들면, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 락토스와 같은 불활성 희석제, 옥수수 전분 또는 알긴산과 같은 붕해제, 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제, 마그네슘 스테아레이트 또는 활석과 같은 윤활제 및/또는 카복시메틸 셀룰로즈, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트 또는 폴리비닐 아세테이트와 같은 방출을 지연시키기 위한 제제와 혼합시킴으로써 수득될 수 있다. 정제는 또한 수 개의 층들을 포함할 수 있다.

[0283] 따라서, 피복 정제는 정제와 유사하게 제조된 코어를 정제 피복을 위해 통상적으로 사용되는 물질, 예를 들면, 폴리돈 또는 셀락, 아라비아 검, 활석, 이산화티탄 또는 당으로 피복시킴으로써 제조할 수 있다. 지연 방출을 달성하거나 비혼화성을 방지하기 위해, 코어는 또한 다수의 층들로 이루어질 수 있다. 유사하게도, 정제 피막은 가능하게는 정제에 대해 상기 언급된 부형제를 사용하여 지연 방출을 달성하도록 다수의 층들로 이루어질 수 있다.

[0284] 본 발명에 따르는 활성 물질 또는 이들의 병용제제를 함유하는 시럽제 또는 엘릭서제는 사카린, 사이클라메이트, 글리세롤 또는 당과 같은 감미제 및 향 증강제, 예를 들면, 바닐린 또는 오렌지 추출물과 같은

향미제를 추가로 함유할 수 있다. 이들은 또한 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈와 같은 현탁 보조제 또는 증점제, 예를 들면, 지방 알코올과 에틸렌 옥사이드와의 축합 생성물과 같은 습윤제 또는 p-하이드록시벤조에이트와 같은 보존제를 함유할 수 있다.

[0285] 용액제는 통상의 방식으로, 예를 들면, 임의로 유화제 및/또는 분산제를 사용하여, 등장화제, 보존제, 예를 들면, p-하이드록시벤조에이트 또는 안정제, 예를 들면, 에틸렌-디아민-테트라아세트산의 알칼리 금속염을 첨가하여 제조되지만, 물이 희석제로서 사용되는 경우, 예를 들면, 유기 용매를 가용화제 또는 용해 조제로서 임의로 사용할 수 있으며, 상기 용액은 주사 바이알 또는 앰플 또는 주입 보틀로 옮길 수 있다.

[0286] 하나 이상의 활성 물질 또는 활성 물질들의 병용제제를 함유하는 캡슐제는, 예를 들면, 활성 물질을 락토즈 또는 소르비톨과 같은 불활성 담체와 혼합하고 이들을 젤라틴 캡슐에 충전함으로써 제조될 수 있다.

[0287] 적합한 좌제는, 예를 들면, 이러한 목적을 위해 제공된 담체, 예를 들면, 중성 지방 또는 폴리에틸렌글리콜 또는 이의 유도체와 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0288] 사용될 수 있는 부형제에는, 예를 들면, 물, 약제학적으로 허용되는 유기 용매, 예를 들면, 파라핀(예를 들면, 석유 유분), 식물성 오일(예를 들면, 땅콩유 또는 참깨유), 일관능성 또는 다관능성 알코올(예를 들면, 에탄올 또는 글리세롤), 담체, 예를 들면, 천연 무기 분말(예를 들면, 카올린, 점토, 활석, 백악), 합성 무기 분말(예를 들면, 고도로 분산된 규산 및 실리케이트), 당(예를 들면, 사탕수수, 락토스 및 글루코즈), 유화제(예를 들면, 리그닌, 펄프폐액(spent sulphite liquor), 메틸셀룰로즈, 전분 및 폴리비닐피롤리돈) 및 윤활제(예를 들면, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 스테아르산 및 나트륨 라우릴 설페이트)가 포함된다.

[0289] 경구 사용을 위해, 정제는, 명시된 담체 이외에, 시트르산나트륨, 탄산칼슘 및 인산이칼슘과 같은 첨가제를 전분, 바람직하게는 감자 전분, 젤라틴 등과 같은 각종 추가의 물질과 함께 함유할 수 있다. 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴설페이트 및 활석과 같은 윤활제가 또한 정제를 제조하는데 사용될 수 있다. 수성 현탁액의 경우, 활성 물질을 상기한 부형제 이외에 각종 향 증강제 또는 착색제와 배합할 수 있다.

[0290] 본 발명에 따르는 화합물의 용량은 자연히 투여 방법 및 치료할 병에 크게 의존적이다.

[0291] **다른 활성 물질과의 병용**

[0292] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따르는 화합물을 또 다른 활성 화합물과 함께 투여하는 병용 치료 요법에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 또한 약제학적 활성 성분의 이러한 병용제제를 제공하되, 이중 하나가 본 발명의 화합물인 약제학적 제형에 관한 것이다. 이러한 병용제제는 고정 용량 병용제제(병용되는 약제학적 활성 성분이 동일한 약제학적 제형에 속한다) 또는 자유 용량 병용제제(약제학적 활성 성분이 개별적인 약제학적 제형으로 존재한다)일 수 있다.

[0293] 결과적으로, 본 발명의 추가의 측면은 각각의 본 발명의 화합물(바람직하게는 하나 이상의 본 발명에 따르는 화합물)과, 예를 들면, 베타-세크레타제 억제제; 감마-세크레타제 억제제; 감마-세크레타제 조절제; 아밀로이드 응집 억제제, 예를 들면, 알츠헤메드(alzhemed); 직접 또는 간접적으로 작용하는 신경보호 및/또는 질환-변형 물질; 항산화제, 예를 들면, 비타민 E, 징코 빌로바(ginko biloba) 또는 징콜리드(ginkolide); 소염 물질, 예를 들면, Cox 억제제, Aβ(A베타) 저하 특성을 추가로 또는 독점적으로 갖는 NSAID; HMG-CoA 리덕타제 억제제, 예를 들면, 스타틴; 아세틸콜린 에스테라제 억제제, 예를 들면, 도네페질, 리바스티그민, 타크린, 갈란타민; NMDA 수용체 길항제, 예를 들면, 메만틴; AMPA 수용체 효능제; AMPA 수용체 양성 조절제, AMP카인, 글리신 트랜스포터 1 억제제; 모노아민 수용체 재흡수 억제제; 신경전달물질의 농도 또는 방출을 조절하는 물질; 성장 호르몬의 분비를 유도하는 물질, 예를 들면, 이부타모렌 메실레이트 및 카프로모렐린; CB-1 수용체 길항제 또는 역 효능제; 항생제, 예를 들면, 미노사이클린 또는 리팜피신; PDE1, PDE2, PDE4, PDE5 및/또는 PDE10 억제제, GABAA 수용체 역 효능제; GABAA 알파5 수용체 역 효능제; GABAA 수용체 길항제; 니코틴성 수용체 효능제 또는 부분 효능제 또는 양성 조절제; 알파4베타2 니코틴성 수용체 효능제 또는 부분 효능제 또는 양성 조절제; 알파7 니코틴성 수용체 효능제 또는 부분 효능제; 히스타민 수용체 H3 길항제; 5-HT4 수용체 효능제 또는 부분 효능제; 5-HT6 수용체 길항제; 알파2-아드레날린성 수용체 길항제, 칼슘 길항제; 무스카린성 수용체 M1 효능제 또는 부분 효능제 또는 양성 조절제; 무스카린성 수용체 M2 길항제; 무스카린성 수용체 M4 길항제; 대사성 글루타메이트 수용체 5 양성 알로스테릭 조절제; 대사성 글루타메이트 수용체 2 길항제, 대사성 글루타메이트 수용체 2/3 효능제; 대사성 글루타메이트 수용체 2 양성 알로스테릭 조절제 및 본 발명에 따르는 화합물의 효능 및/또는 안전성이 증가되고/되거나 원치않는 부작용이 감소되도록 하는 방식으로 수용체 또는 효소를 조절하는 기타의 물질

의 그룹으로부터 선택된 또 다른 활성 화합물과의 병용제제에 관한 것이다.

- [0294] 본 발명은 추가로 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 활성 물질을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 적어도 하나의 활성 물질은 본 발명에 따르는 화합물 및/또는 이의 상응하는 염으로부터 선택된다. 바람직하게는, 상기 조성물은 단지 하나의 상기 활성 화합물을 포함한다. 하나 이상의 활성 화합물의 경우, 나머지 하나는 알즈헤메드, 비타민 E, 징콜리드, 도네페질, 리바스티그민, 타크린, 갈란타민, 메만틴, 이부타모렌 메실레이트, 카프로모렐린, 미노사이클린 및/또는 리팜피신과 같은 병용 파트너의 전술된 군으로부터 선택될 수 있다. 임의로, 당해 조성물은 추가의 성분, 예를 들면, 불활성 담체 및/또는 희석제를 포함한다.
- [0295] 본 발명에 따르는 화합물은 또한 예를 들면, 상기 언급된 질환 및 병태의 치료를 위한 A베타 또는 이의 일부를 사용한 능동 면역화 또는 사람화 항-A베타 항체 또는 항체 단편을 사용한 수동 면역화와 같은 면역요법과 병용하여 사용될 수 있다.
- [0296] 본 발명에 따르는 화합물은 또한 디메본(Dimebon)과 병용될 수 있다.
- [0297] 본 발명에 따르는 화합물은 또한 이미프라민 하이드로클로라이드(TOFRANIL), 이미프라민 말레에이트(SURMONTIL), 로페프라민, 데시프라민(NORPRAMIN), 독세핀(SINEQUAN, ZONALON), 트리미프라민(SURMONTIL)과 같은 항우울제와 병용될 수 있다.
- [0298] 혹은, 본 발명에 따르는 화합물은 또한 세로토닌(5-HT) 재흡수 억제제, 예를 들면, 알라프로클레이트, 시타로프라ם(CELEXA, CIPRAMIL), 에스시탈로프람(LEXAPRO, CIPRALEX), 클로미프라민(ANAFRANIL), 돌록세틴(CYMBALTA), 페복세틴(MALEXIL), 펜플루라민(PONDIMIN), 노르펜플루라민, 플루옥세틴(PROZAC), 플루복사민(LUVOX), 인달핀, 밀나시프란(IXEL), 파록세틴(PAXIL, SEROXAT), 세르트랄린(ZOLOFT, LUSTRAL), 트라조돈(DESYREL, MOLIPAXIN), 벤라팍신(EFFEXOR), 지멜리딘(NORMUD, ZELMID), 비시파딘, 데스벤라팍신(PRISTIQ), 브라스펜스메 및 테소펜신과 병용될 수 있다.
- [0299] 본 발명에 따르는 병용제제는 하나의 동일한 용량형으로, 즉 병용 제제의 형태로 동시에 제공될 수 있으며, 예를 들면, 두 개의 성분이 하나의 정제에, 예를 들면, 상기 정제의 상이한 층에 혼입될 수 있다. 병용제제는 또한 유리 병용제제의 형태로 별도로 제공될 수 있으며, 즉 본 발명의 화합물이 하나의 용량형으로 제공되고, 상술된 병용 파트너 중의 하나 이상이 또 다른 용량형으로 제공된다. 이러한 두 가지 용량형은 동일한 용량형일 수 있으며, 예를 들면, 하나는 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 함유하고 다른 하나는 치료학적 유효량의 상술된 병용 파트너를 함유하는 두 개의 정제의 공동-투여일 수 있다. 필요에 따라 상이한 투여형을 병용하는 것도 또한 가능하다. 임의의 유형의 적합한 투여형이 제공될 수 있다.
- [0300] 본 발명에 따르는 화합물 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염은 또 다른 활성 물질과 병용하여 동시에 사용되거나 시차를 두고 사용되지만, 특히 가까운 시간내에 사용될 수 있다. 동시에 투여되는 경우, 두 개의 활성 물질은 함께 환자에게 제공되고; 시차를 두고 투여되는 경우, 두 개의 활성 물질은 12시간 이하, 특히 6시간 이하의 기간내에 연속적으로 환자에게 제공된다.
- [0301] 용량형 또는 투여형은 제한되지 않으며, 본 발명의 맥락에서 임의의 적합한 용량형이 사용될 수 있다. 예를 들면, 용량형은 패치, 정제, 캡슐제, 환제, 펠렛, 당의정, 산제, 트로키제, 좌제와 같은 고체 제제, 용액제, 현탁제, 에멀전제, 점적제, 시럽제, 엘릭서제와 같은 액상 제제, 또는 에어로졸, 스프레이 등과 같은 기상 제제로부터 선택될 수 있다.
- [0302] 용량형은 유리하게는 용량 단위로 제형화되며, 각각의 용량 단위는 존재하는 각각의 활성 성분의 단일 용량을 제공하는데 적합하다. 투여 경로 및 용량형에 따라, 성분들이 적절하게 선택된다.
- [0303] 상술된 병용 파트너의 용량은 편리하게는 통상적으로 권장되는 최저 용량의 1/5에서 통상적으로 권장되는 용량의 1/1까지일 수 있다.
- [0304] 용량형은 제형의 성질에 따라, 환자에게 예를 들면, 1일 1, 2, 3 또는 4회 투여된다. 지연 방출 제형 또는 연장 방출 제형 또는 다른 약제학적 제형의 경우, 이들은 상이하게 투여될 수 있다(예를 들면, 1주일 또는 한 달에 1회 등). 본 발명의 화합물은 1일 3회 이하, 보다 바람직하게는 1일 1회 또는 2회 투여되는 것이 바람직하다.
- [0305] **실시예**

[0306] **약제학적 조성물**

[0307] 당해 실시예는 가능한 약제학적 제형을 예시하는 것으로, 이것으로 제한되는 것을 의미하는 것은 아니다.

[0308] 용어 "활성 물질"은 본 발명에 따르는 하나 이상의 화합물을 의미하며 이의 염을 포함한다. 하나 이상의 다른 활성 물질을 갖는 상술된 병용제제들 중의 하나의 경우, 용어 "활성 물질"은 또한 추가의 활성 물질을 포함할 수 있다.

[0309] 실시예 A

[0310] 활성 물질 100 mg을 함유하는 정제

[0311] 조성물: 정제

[0312] 활성 물질 100.0 mg

[0313] 락토즈 80.0 mg

[0314] 옥수수 전분 34.0 mg

[0315] 폴리비닐피롤리돈 4.0 mg

[0316] 마그네슘 스테아레이트 2.0 mg

[0317] 220.0 mg

[0318] 실시예 B

[0319] 활성 물질 150 mg을 함유하는 정제

[0320] 조성물: 정제

[0321] 활성 물질 150.0 mg

[0322] 락토즈 분말 89.0 mg

[0323] 옥수수 전분 40.0 mg

[0324] 콜로이드성 실리카 10.0 mg

[0325] 폴리비닐피롤리돈 10.0 mg

[0326] 마그네슘 스테아레이트 1.0 mg

[0327] 300.0 mg

[0328] 실시예 C

[0329] 활성 물질 150 mg을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐제

[0330] 활성 물질 150.0 mg

[0331] 락토즈 87.0 mg

[0332] 옥수수 전분(건조됨) 80.0 mg

[0333] 마그네슘 스테아레이트 3.0 mg

[0334] 320.0 mg

[0335] 실시예 D

[0336] 조성물: 좌제

[0337] 활성 물질 150.0 mg

[0338] 폴리에틸렌글리콜 1500 550.0 mg

[0339] 폴리에틸렌글리콜 6000 460.0 mg

- [0340] 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트 840.0 mg
- [0341] 2,000.0 mg
- [0342] 실시예 E
- [0343] 조성물: 활성 물질 10 mg을 함유하는 앰플
- [0344] 활성 물질 10.0 mg
- [0345] 0.01N 염산 적당량
- [0346] 재증류수 2.0 ml가 되도록 하는 양
- [0347] 실시예 F
- [0348] 조성물: 활성 물질 50 mg을 함유하는 앰플
- [0349] 활성 물질 50.0 mg
- [0350] 0.01N 염산 적당량
- [0351] 재증류수 10.0 ml가 되도록 하는 양
- [0352] 상기 언급된 임의의 제형의 제조는 표준 과정에 따라 수행될 수 있다.
- [0353] **생물학적 분석**
- [0354] 본 발명의 화합물의 시험관내 효과는 하기 생물학적 분석으로 확인할 수 있다.
- [0355] PDE9A2 분석 프로토콜:
- [0356] PDE9A2 효소 활성 분석은 일반적으로 제조자(GE Healthcare, 이전: Amersham Biosciences, 제품 번호: TRKQ 7100)의 프로토콜에 따라 섬광 근접 분석(SPA: scintillation proximity assay)으로서 수행되었다.
- [0357] 효소 공급원으로서, 사람 PDE9A2를 발현하는 SF 9 세포의 용해물(프로테아제 억제제로 보충된 1% 트리톤 X-100을 지닌 PBS, 13,000rpm에서 30분 동안 원심분리함으로써 제거된 세포 부스러기)이 사용되었다. 분석에 포함된 총 단백질 양은 SF9 세포의 감염 및 생산 효능에 따라 변했으며, 0.1 내지 100ng의 범위에 있다.
- [0358] 일반적으로, 분석 조건은 다음과 같았다:
- [0359] · 총 분석 용적: 40 마이크로리터(μ l)
- [0360] · 단백질 양: 0.1 내지 50 ng
- [0361] · 기질 농도(cGMP): 20 nM; 약 1 mCi/ ℓ
- [0362] · 항온처리 시간: 실온에서 60분
- [0363] · 최종 DMSO 농도: 0.2 - 1%
- [0364] 분석은 384-웰 포맷으로 수행되었다. 시험 시약 뿐만 아니라 효소 및 기질은 분석 완충액으로 희석되었다. 분석 완충액은 50 mM 트리스, 8.3 mM $MgCl_2$, 1.7 mM EGTA, 0.1% BSA, 0.05% 트윈 20을 함유하며; 분석 완충액의 pH는 7.5로 조절되었다. 반응은, PDE9 특이 억제제(예를 들면, 국제 공개 공보 제WO 2004/099210호 또는 제WO 2004/099211호에 따르는 화합물, 예를 들면, 실시예 37의 거울상이성체들 중의 하나, 예컨대 1-(2-클로로페닐)-6-[(2R)-3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필]-1,5-디하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온)를 과량으로 사용하여 반응을 중지시켰다.
- [0365] 참조 문헌:
- [0366] Wunder F, Tersteegen A, Rebmann A, Erb C, Fahrigr T, Hendrix M. Characterization of the first potent and selective PDE9 inhibitor using a cGMP reporter cell line. *Molecular Pharmacology*. 2005 Dec;68(6): 1775-81.
- [0367] van der Staay FJ, Rutten K, Barfacker L, Devry J, Erb C, Heckroth H, Karthaus D, Tersteegen A, van

Kampen M, Blokland A, Prickaerts J, Reymann KG, Schroder UH, Hendrix M. The novel selective PDE9 inhibitor BAY 73-6691 improves learning and memory in rodents. *Neuropharmacology*. 2008 Oct;55(5):908-18.

[0368] PDE1C 분석 프로토콜:

[0369] 당해 분석은 PDE9A2 대신 PDE1C가 사용되고 분석 완충액이 또한 50nM 칼모듈린, 3mM CaCl₂를 함유한다는 차이점이 있지만 PDE9A2 분석과 유사한 방식으로 수행되었다. 반응은 상기에서 기술된 (1-(2-클로로페닐)-6-[(2R)-3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필]-1,5-디하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온) 이외의 동일한 억제제를 적용하여 중지시킬 수 있다.

[0370] IC₅₀의 측정:

[0371] IC₅₀은 양성 대조군을 100으로 하고 음성 대조군을 0으로 설정하여 GraphPadPrism 또는 다른 적합한 소프트웨어로 계산될 수 있다. IC₅₀의 계산을 위해, 시험 화합물(기질)의 희석을 상술된 프로토콜에 따라 선택하고 시험한다.

[0372] 데이터

[0373] 하기에서 PDE9A2 억제에 대한 IC₅₀ 값(nM)은 본 발명에 따르는 화합물이 PDE9, 특히 PDE9A2를 억제한다는 것을 예시한다. 이것은 당해 화합물이 유용한 약리학적 특성을 제공한다는 것을 입증하는 것이다. 이러한 실시예들이 한정되는 것을 의미하는 것은 아니다.

[0374] 하기 표에서는 또한 PDE9A 대 PDE1C에 대한 화합물의 선호도를 나타내는 선택도 값(선택도)을 제공하고 있다. 선택도는 비(PDE1C 억제에 대한 IC₅₀[나노몰(nM)])/(PDE9A2 억제에 대한 IC₅₀[나노몰(nM)])이다.

[0375] 실시예 번호는 "**예시적인 양태**" 섹션에서 개시되고 상기 화합물 계열 표(양태 25)에서 정의된 바와 같은 최종 실시예를 지칭한다.

[0376] 모든 데이터는 본원에 기술된 절차에 따라 측정될 수 있다. 거울상이성체 1 또는 거울상이성체 2에 대한 정의는 키랄 SFC 및 키랄 HPLC에서 거울상이성체의 용출 순서와 관련된다.

| 화합물 계열 | 실시에 번호 | IC ₅₀ PDE9A2 [nM] | 선택도 |
|--------|---------------|-----------------------------------|------|
| A | 1* | 450 | 3 |
| B | 2* | 5 | 143 |
| C | 3* | 23 | 34 |
| D | 4* | 242 | 22 |
| E | 5* | 60 | 14 |
| F | 6* | 58 | 15 |
| G1 | 7* | 31 | 15 |
| G2 | 8* | 85 | 63 |
| H1 | 9* | 19 | 46 |
| H2 | 10* | 13 | 120 |
| I | 11* | 233 | ≥ 43 |
| J | 12* | 80 | 38 |
| K | 13* | 7 | 328 |
| K | 14 (거울상이성체 1) | 473 | 4,3 |
| K | 15 (거울상이성체 2) | 4 | 424 |
| L | 16* | 5 | 245 |
| M | 17* | 16 | 78 |
| M | 18 (거울상이성체 1) | 5 | 255 |
| M | 19 (거울상이성체 2) | 1345 | 0.61 |
| N | 20* | 31 | 68 |
| O | 21* | 433 | 10 |
| P | 22* | 21 | 49 |
| Q | 23 | 23 | 187 |
| Q | 24 (거울상이성체 1) | 218 | 8.9 |

[0377]

| 화합물 계열 | 실시에 번호 | IC ₅₀ PDE9A2 [nM] | 선택도 |
|--------|---------------|-----------------------------------|------|
| Q | 25 (거울상이성체 2) | 7 | 197 |
| R | 29* | 11 | 117 |
| R | 30 (거울상이성체 1) | 304 | 4.95 |
| R | 31 (거울상이성체 2) | 7 | 186 |
| S | 32* | 7 | 117 |
| S | 33 (거울상이성체 1) | 4 | 181 |
| S | 34 (거울상이성체 2) | 388 | 1.68 |
| T | 26* | 32 | >400 |
| T | 27 (거울상이성체 1) | 11 | 250 |
| T | 28 (거울상이성체 2) | 360 | 7 |

* 트랜스 라세미 혼합물

[0378]

[0379]

생체내 효과:

[0380]

본 발명의 화합물의 포지티브 시험관내 효능 결과는 포지티브 생체내 효능을 의미하는 것으로 믿어진다.

[0381]

본 발명의 화합물의 생체 내 효과는 문헌[Prickaerts *et al. Neuroscience*, 2002, 113, 351-361]의 절차에 따라 신규한 대상 인지 시험(Novel Object Recognition test)에서, 사회적 인지 시험 또는 문헌[van der Staay *et al. Neuropharmacology* 2008, 55, 908-918]에 기술된 절차에 따라 T-미로 자발적 교대 시험(T-maze

spontaneous alternation test)으로 시험될 수 있다. 생물학적 시험에 관한 추가의 정보에 대해서는 또한 상기 두 인용 문헌들을 참조한다.

- [0382] 표적 PDE9에 대한 억제 특성 이외에, 본 발명에 따르는 화합물은 추가의 이로운 약동학적 특성을 제공할 수 있다.
- [0383] 예를 들면, 본 발명에 따르는 화합물은 안전성, 균형을 이룬 대사, 약물-약물 상호작용을 일으킬 낮은 위험성 및/또는 균형을 이룬 제거율 분야에서 하나 이상의 이점을 나타낼 수 있다.
- [0384] 화합물은 또한 생체이용율, 높은 흡수 분획, 혈액 뇌 전달 특성, 양호한(예를 들면, 높은 평균) 체류 시간(mrt), 효과 구획에서 유리한 노출 등의 분야에서 하나 이상의 추가의 또는 대안적인 이점을 나타낼 수 있을 것이다.
- [0385] **화학적 제조**
- [0386] 약어:
- [0387] 버게스 시약: (메톡시카보닐설파모일)-트리에틸암모늄-N-베타인
- [0388] 라웨슨 시약: 2,4-비스-(4-메톡시-페닐)-[1,3,2,4]디티아디포스페탄 2,4-디설파이드
- [0389] APCI: 대기압 화학 이온화(Atmospheric pressure chemical ionization)
- [0390] ACN: 아세토니트릴
- [0391] CDI: 1,1'-카보닐디이미다졸
- [0392] DEA: 디에틸아민
- [0393] DIPEA: 디이소프로필에틸아민
- [0394] DME: 1,2-디메톡시에탄
- [0395] DMF: 디메틸포름아미드
- [0396] ESI: 전자분무 이온화(MS에서)
- [0397] EtOH: 에탄올
- [0398] Exp.: 실시예
- [0399] h: 시간(들)
- [0400] HATU: 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0401] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피
- [0402] HPLC-MS: 커플링된 고성능 액체 크로마토그래피-질량 분석법
- [0403] M: 몰(mol/l)
- [0404] MeOH: 메탄올
- [0405] min: 분
- [0406] MS: 질량 분석법
- [0407] NMP: 1-메틸-2-피롤리디논
- [0408] R_t: 체류 시간(HPLC에서)
- [0409] SFC: 초임계 유체 크로마토그래피
- [0410] TBTU: 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
- [0411] TFA: 트리플루오로아세트산

- [0412] THF: 테트라하이드로푸란
- [0413] TLC: 박층 크로마토그래피
- [0414] **LC-MS 방법:**
- [0415] **방법 1**
- [0416] MS 장치 유형: Waters Micromass ZQ; HPLC 장치 유형: Waters Alliance 2695, Waters 2996 다이오드 어레이 검출기; 컬럼: Varian Microsorb 100 C18, 30 x 4.6 mm, 3.0 μ m; 용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: ACN; 구배: 0.0 분 5% B \rightarrow 0.18 분 5% B \rightarrow 2.0 분 98% B \rightarrow 2.2 분 98% B \rightarrow 2.3 분 5% B \rightarrow 2.5 분 5% B; 유속: 3.5 ml/분; UV 검출: 210-380 nm.
- [0417] **방법 2**
- [0418] MS 장치 유형: Waters Micromass ZQ; HPLC 장치 유형: Waters Alliance 2695, Waters 2996 다이오드 어레이 검출기; 컬럼: Varian Microsorb 100 C18, 30 x 4.6 mm, 3.0 μ m; 용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH; 구배: 0.0 분 5% B \rightarrow 0.35 분 5% B \rightarrow 3.95 분 100% B \rightarrow 4.45 분 100% B \rightarrow 4.55 분 5% B \rightarrow 4.9 분 5% B; 유속: 2.4 ml/분; UV 검출: 210-380 nm.
- [0419] **방법 3**
- [0420] MS 장치 유형: Waters Micromass ZQ; HPLC 장치 유형: Waters Alliance 2695, Waters 2996 다이오드 어레이 검출기; 컬럼: Varian Microsorb C18, 20 x 4.6 mm, 5.0 μ m; 용출액 A: 물 + 0.15% TFA, 용출액 B: MeOH; 구배: 0.0 분 5% B \rightarrow 0.25 분 5% B \rightarrow 1.90 분 100% B \rightarrow 2.05 분 100% B \rightarrow 2.15 분 5% B \rightarrow 2.25 분 5% B; 유속: 5.2 ml/분; UV 검출: 210-400 nm.
- [0421] **방법 1E 하이드로**
- [0422] 기기: LC/MS ThermoFinnigan. Hplc Surveyor DAD, MSQ Quadrupole; 컬럼: Synergi Hydro-RP80A, 4 μ m, 4.60 x 100 mm; 용출액 A: 90% 물 + 10% 아세트니트릴 + 암모늄 포르메이트 10 mM; 용출액 B = ACN 90% + 10% H₂O + NH₄COOH 10 mM; 구배: A(100)(1.5 분 동안), 이어서 10 분 내에 B(100)(1.5 분 동안)로; 유속: 1.2 ml/분; UV 검출: 254nm; 이온 공급원: APCI.
- [0423] **키랄 SFC 방법:**
- [0424] **방법 4**
- [0425] SFC 장치 유형: Berger "Analytix"; 컬럼: Daicel IC, 250 mm x 4.6 mm, 5.0 μ m; 용출액: CO₂/25% MeOH/0.2% DEA(등용매); 유속: 4.0 ml/분, 10 분; 온도: 40°C; UV 검출: 210/220/254 nm.
- [0426] **방법 5**
- [0427] SFC 장치 유형: Berger "Analytix"; 컬럼: Daicel ADH, 250 mm x 4.6 mm, 5.0 μ m; 용출액: CO₂/25% MeOH/0.2% DEA(등용매); 유속: 4.0 ml/분, 10 분; 온도: 40°C; UV 검출: 210/220/254 nm.
- [0428] **키랄 HPLC 방법:**
- [0429] **방법 6**
- [0430] HPLC 장치 유형: Agilent 1100; 컬럼: Daicel chiralcel OJ-H, 250 mm x 4.6 mm, 5.0 μ m; 용출액: 헥산/EtOH 80:20; 유속: 1 ml/분, 온도: 25°C; UV 검출: 가변(200-500 nm).
- [0431] **방법 6.1:**
- [0432] HPLC 장치 유형: Agilent 1100; 컬럼: Daicel chiralcel OJ-H, 250 mm x 4.6 mm, 5.0 μ m; 용출액: 헥산/EtOH 85:15; 유속: 1 ml/분, 온도: 25°C; UV 검출: 가변(200-500 nm).
- [0433] **방법 7:**
- [0434] HPLC 장치 유형: Agilent 1100; 컬럼: Chiralpak AD-H, 250 mm x 4.6 mm, 5.0 μ m; 용출액: 헥산/이소프로판올 80:20; 유속: 1 ml/분, 온도: 25°C; UV 검출: 가변(200-500 nm).

[0435] HPLC 장치 유형: Agilent 1100; 컬럼: Chiralpak AD-H, 250 mm x 4.6 mm, 5.0 μ m; 용출액: 헥산/이소프로판올 80:20; 유속: 1 ml/분, 온도: 25°C; UV 검출: 가변(200-500 nm).

[0436] **마이크로파 가열:**

[0437] • Discover[®] CEM 기기, 10 및 35 ml 용기 구비;

[0438] • Biotage Initiator Sixty.

[0439] **화합물 구조의 표시에 대한 일반적인 설명**

[0440] 입체 중심(stereogenic centre)(들)을 갖는 화합물: 아래 실험 섹션에서 도시된 구조는 단지 하나를 제외하고는 화합물의 모든 가능한 입체화학을 반드시 나타낼 필요는 없다. 그러나, 이러한 경우에, "트랜스-라세미 혼합물" 또는 "시스-라세미 혼합물"과 같은 용어가 다른 입체화학적 선택을 나타내기 위하여 도시된 구조식 다음에 덧붙여진다.

[0441] 하나의 예가 하기에 주어진다. 제시된 구조식은 다음과 같다:



트랜스-라세미 혼합물

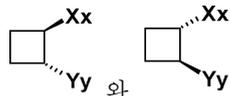
[0442]

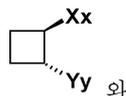
[0443] **트랜스-라세미 혼합물**

[0444] 추가된 용어 "트랜스-라세미 혼합물"은 제2 입체화학적 선택을 가리킨다:



[0445]

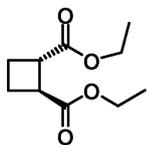


[0446] 따라서, 제조된 화합물은  와  의 혼합물이다.

[0447] 이러한 원리는 다른 도시된 구조에도 마찬가지로 적용된다.

[0448] **출발 화합물:**

[0449] 실시예 1A(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

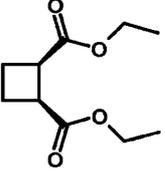
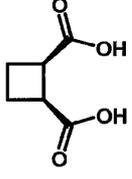
[0450]

[0451] 2.00 g(13.9 mmol) 트랜스-사이클로부탄-1,2-디카복실산을 0°C에서 16 ml EtOH와 혼합하고, 2.21 ml(30.5 mmol) 티오닐클로라이드를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시킨 후, 1시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 생성물을 활성화된 염기성 알루미나 패드를 통해 여과시켰다. 2.71 g(98%)의 생성물이 수득되었다.

[0452] HPLC-MS(방법 1): $R_t = 1.34$ 분

[0453] MS(ESI pos): $m/z = 201(M+H)^+$

[0454] 하기 실시예의 화합물은 상응하는 이산(diacid)을 출발 물질로서 사용하여 실시예 1A의 제조와 유사하게 합성되었다.

| 실시예 | 구조 | 출발 물질 | R _t [분] | MS (ESI pos, m/z) |
|----------------------|---|---|--------------------|------------------------|
| 실시예 1B 시스-라세미 혼합물 |  |  | 1.12 (방법 3) | 201 (M+H) ⁺ |

[0455]

[0456] 실시예 2A(라세미 혼합물)

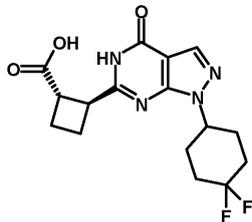


[0457]

[0458] 8.00 g(89.7 mmol) 2-아미노-프로피온산을 88.0 ml(0.93 mol) 아세트산 무수물 및 88.0 ml 피리딘과 혼합하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 135분 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 톨루엔을 잔류물에 첨가하고, 용매를 감압 하에서 제거한 후, 204 ml(816 mmol) HCl(4 M 수용액)을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 1-부탄올(20 ml)을 잔류물에 첨가하고 용매를 감압 하에서 제거하였다. 11.6 g의 표제의 화합물을 하이드로클로라이드 염으로서 수득하였다.

[0459] MS(ESI pos): m/z = 88(M+H)⁺

[0460] 실시예 3A(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

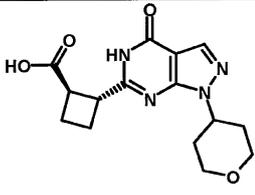
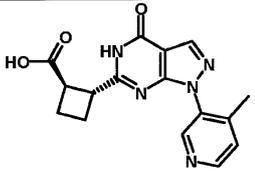
[0461]

[0462] 1.00 g(4.09 mmol) 5-아미노-1-(4,4-디플루오로-사이클로헥실)-1H-피라졸-4-카복실산 아마이드(PCT 특허 출원 제 WO 2010/026214호, 실시예 8A 참조)를 15 ml의 무수 EtOH와 혼합하고, 2.46 g(12.3 mmol)의 실시예 1A의 화합물 및 0.66 g(16.4 mmol)의 수소화나트륨(광유 중의 60% 현탁액)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 오븐에서 30분 동안 140℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 수산화나트륨 용액(4 M 수용액)을 첨가하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)에 의해 정제하였다. 0.70 g(49%)의 생성물이 수득되었다.

[0463] HPLC-MS(방법 1): R_t = 1.24 분

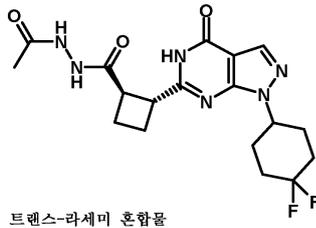
[0464] MS(ESI pos): m/z = 353(M+H)⁺

[0465] 하기 실시예의 화합물들은, 상응하는 아마이드 및 에스테르를 출발 물질로서 사용하여 실시예 3A의 제조와 유사하게 합성되었다(출발 물질에 대하여, PCT 특허 출원 제WO 2010/026214호, 제WO 2009/121919호 및 제WO 2004/09921호를 참조할 수 있다).

| 실시예 | 구조 | 출발 물질: 아미드 | 출발 물질: 에스테르 | R _t [분] | MS (ESI pos, m/z) |
|--------------------------|---|--|----------------|-----------------------|---------------------------|
| Exp. 3B (트랜스-라세미 혼합물) |  | 5-아미노-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-1H-피라졸-4-카복실산 아미드 (국제 공개 공보 제WO 2009/121919호 실시예 11B 참조) | Exp. 1B | 1.07 (방법 3) | 319 (M+H) ⁺ |
| Exp. 3C (트랜스-라세미 혼합물) |  | 5-아미노-1-(4-메틸-피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-카복실산 아미드 (국제 공개 공보 제WO 2004/099211호 실시예 35A 참조) | Exp. 1A | 0.81 (방법 1) | 326 (M+H) ⁺ |

[0466]

[0467] 실시예 4A(트랜스-라세미 혼합물)



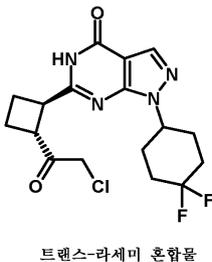
[0468]

[0469] 0.200 g(0.568 mmol) 실시예 3A의 화합물을 0.157 ml(1.14 mmol) 트리에틸아민 및 5 ml DMF와 혼합하였다. 혼합물에 0.237 g(0.624 mmol) HATU를 첨가하고, 이어서 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반시켰다. 혼합물에 0.042 g(0.568 mmol) 아세트산 하이드라이드를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 분취용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)에 의해 정제하였다. 30 mg의 생성물이 수득되었다.

[0470] HPLC-MS(방법 1): R_t = 1.03 분

[0471] MS(ESI pos): m/z = 409(M+H)⁺

[0472] 실시예 5A(트랜스-라세미 혼합물)



[0473]

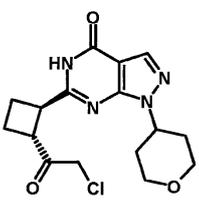
[0474] 0.150 g(0.426 mmol)의 실시예 3A의 화합물을 2 ml THF와 혼합하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 0.036 ml(0.426 mmol) 옥살릴클로라이드 및 1방울의 DMF를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반시켰다.

반응 혼합물에 2 ml ACN 및 0.426 ml(0.851 mmol) 트리메틸실릴디아조메탄(헥산 중의 2 M)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반시키고, 이어서 0.213 ml HCl(디옥산 중의 4 M)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반시켰다. 혼합물에 에틸아세테이트 및 포화 수성 탄산수소나트륨 용액을 첨가하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용적이 약 2 ml가 될 때까지 용매를 부분적으로 증발시켰다. 추가의 정제 없이 혼합물을 다음 단계에서 처리하였다.

[0475] HPLC-MS(방법 1): $R_t = 1.40$ 분

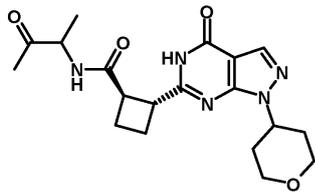
[0476] MS(ESI pos): $m/z = 385/387(Cl)$

[0477] 하기 실시예의 화합물은, 상응하는 산을 출발 물질로서 사용하여 실시예 5A의 제조와 유사하게 합성되었다.

| 실시예 | 구조 | 출발 물질 | R_t [분] | MS (ESI pos, m/z) |
|------------------------|---|---------|----------------|-------------------------|
| Exp. 5B 트랜스-라세미 혼합물 |  | Exp. 3B | 1.12 (방법 1) | 351/353 (Cl) |

[0478]

[0479] 실시예 6A(트랜스-입체이성체들의 혼합물)



트랜스-입체이성체들의 혼합물

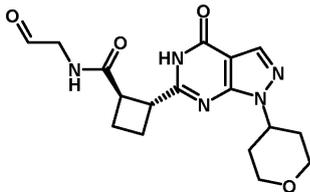
[0480]

[0481] 0.200 g(0.628 mmol)의 실시예 3B의 화합물을 1 ml DMF와 혼합하였다. 0.261 ml(1.89 mmol)의 트리에틸아민 및 0.222 g(0.691 mmol)의 TBTU를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반시켰다. 이어서, 0.078 g(0.628 mmol)의 실시예 2A의 화합물을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 분취용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)에 의해 정제하였다. 190 mg의 생성물이 수득되었다.

[0482] HPLC-MS(방법 3): $R_t = 1.03$ 분

[0483] MS(ESI pos): $m/z = 388(M+H)^+$

[0484] 실시예 7A(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0485]

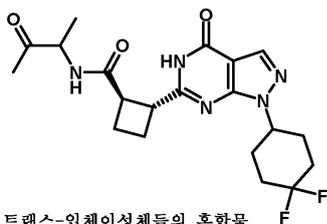
[0486] 0.200 g(0.628 mmol)의 실시예 3B의 화합물을 1 ml DMF와 혼합하였다. 0.174 ml(1.26 mmol)의 트리에틸아민 및 0.222 g(0.691 mmol)의 TBTU를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반시켰다. 이어서, 0.066 g(0.628 mmol)의 2,2-디메톡시-에틸아민을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다.

이어서, HCl(2 M 수용액)을 첨가하고, 혼합물을 분취용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)에 의해 정제하였다. 잔류물을 5 ml 아세톤 및 1 ml HCl(2 M 수용액)과 혼합시키고, 질소 하에 밤새 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 증발시키고, 분취용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)에 의해 정제하였다. 170 mg의 생성물을 수득하였다.

[0487] HPLC-MS(방법 3): $R_t = 1.01$ 분

[0488] MS(ESI pos): $m/z = 360(M+H)^+$

[0489] 실시예 8A(트랜스-입체이성체들의 혼합물)



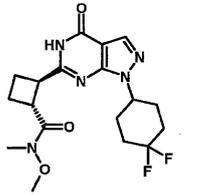
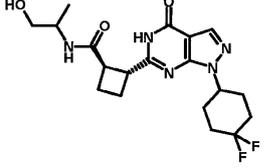
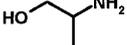
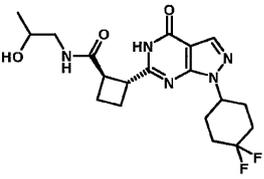
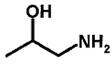
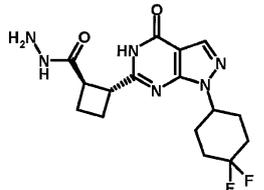
[0490] 트랜스-입체이성체들의 혼합물

[0491] 0.200 g(0.568 mmol)의 실시예 3A의 혼합물을 1.0 ml DMF와 혼합하였다. 0.432 ml(2.84 mmol)의 DIPEA 및 0.200 g(0.624 mmol)의 TBTU를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반시켰다. 이어서, 0.140 g(1.14 mmol)의 실시예 2A의 화합물을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 분취용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)에 의해 정제하였다. 70 mg(29%)의 생성물을 수득하였다.

[0492] HPLC-MS(방법 1): $R_t = 1.23$ 분

[0493] MS(ESI pos): $m/z = 422(M+H)^+$

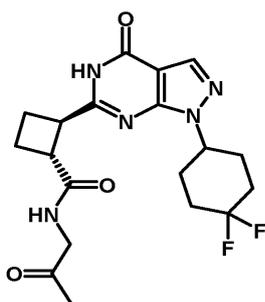
[0494] 상응하는 친핵체를 출발 물질로서 사용하여 실시예 8A의 제조와 유사하게 하기 실시예의 화합물들을 합성하였다.

| 실시예 | 구조 | 출발 물질 | R _t [분] | MS (ESI pos, m/z) |
|----------------------------|---|--|--------------------|---------------------------|
| Exp. 8B 트랜스-라세미 혼합물 |  |  하이드로클로라이드 | 1.31 (방법 1) | 396 (M+H) ⁺ |
| Exp. 8C 트랜스-입체이성체들의 혼합물 |  |  | | 410 (M+H) ⁺ |
| Exp. 8D 트랜스-입체이성체들의 혼합물 |  |  | 1.12 (방법 1) | 410 (M+H) ⁺ |
| Exp. 8E 트랜스-라세미 혼합물 |  | 하이드라진 수화물 | 0.99 (방법 1) | 367 (M+H) ⁺ |

[0495]

[0496]

실시예 9A(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0497]

[0498]

0.182 g(0.430 mmol) 데스-마틴 퍼요오디난을 2.5 ml DCM과 혼합하였다. 2.5 ml DCM 중의 0.160 g(0.391 mmol) 실시예 8D의 화합물을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 및 30℃에서 30분 동안 교반시켰다. 혼합물에 10 ml 티오황산나트륨 용액(물 중의 10%) 및 10 ml 포화 탄산수소나트륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 증발시켰다. 93 mg(58%)의 생성물을 수득하였다.

[0499]

HPLC-MS(방법 1): R_t = 1.18 분

[0500]

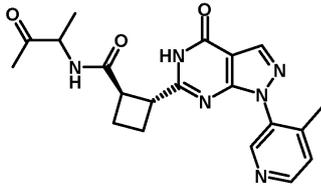
MS(ESI pos): m/z = 408(M+H)⁺

[0501] 상응하는 알코올을 출발 물질로서 사용하여 실시예 9A의 제조와 유사하게 하기 실시예의 화합물을 합성하였다.

| 실시예 | 구조 | 출발 물질 |
|-----------------------------------|----|---------|
| Exp. 9B 트랜스- 입체이성체들의 혼합물 | | Exp. 8C |

[0502]

[0503] 실시예 10A(트랜스-입체이성체들의 혼합물)



트랜스-입체이성체들의 혼합물

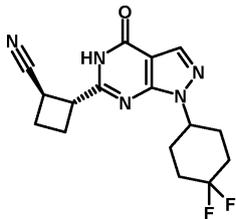
[0504]

[0505] 0.450 g의 실시예 3C의 화합물을 3.5 ml DMF 및 0.273 g(2.21 mmol)의 실시예 2A의 화합물과 혼합하였다. 1.00 ml(6.64 mmol) DIPEA 및 0.390 g(1.22 mmol) TBTU를 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 분취용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)에 의해 정제하였다. 360 mg(83%)의 생성물을 수득하였다.

[0506] HPLC-MS(방법 1): $R_t = 0.85$ 분

[0507] MS(ESI pos): $m/z = 395(M+H)^+$

[0508] 실시예 11A(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

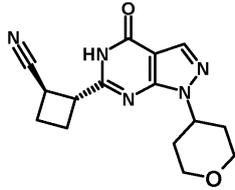
[0509]

[0510] 300 mg(1.23 mmol)의 5-아미노-1-(4,4-디플루오로-사이클로헥실)-1H-피라졸-4-카복실산 아마이드(국제 공개 공보 제WO 2010/026214호, 실시예 8A 참조)를 질소 하에 4 ml 무수 EtOH, 326 mg(3.07 mmol) 트랜스-사이클로부탄-1,2-디카보니트릴 및 0.197 g(4.91 mmol)의 수소화나트륨(광유 중의 60% 현탁액)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 오븐에서 45분 동안 140°C로 가열시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)에 의해 정제하였다. 210 mg(51%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0511] HPLC-MS(방법 3): $R_t = 1.19$ 분

[0512] MS(ESI pos): $m/z = 334(M+H)^+$

[0513] 실시예 11B(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

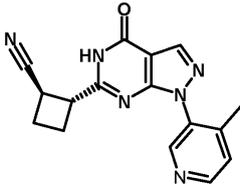
[0514]

[0515] 8 ml 무수 EtOH 중의 0.8 g(3.805 mmol)의 5-아미노-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-1H-피라졸-4-카복실산 아미드(PCT 특허 출원 제WO 2010/026214호 참조)의 용액에 0.457 g(19.6 mmol)의 수소화나트륨(광유 중의 60% 현탁액)을 실온에서 질소 하에 첨가하였다. 교반 하의 1시간 후에, 1.2 g(11.42 mmol)의 트랜스-사이클로부탄-1,2-디카보니트릴을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로파 오븐에서 45분 동안 140°C로 가열시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 DCM에 용해시키고, 물을 첨가하고, 상을 분리시켰다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 조질의 물질을 플래시 크로마토그래피(Cy/EtOAc 80/20에서 100%)에 의해 정제하여 표제의 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.64 g, 55%).

[0516] HPLC-MS(방법 1Eh): $R_t = 6.21$ 분

[0517] MS(APCI): $m/z = 300(M+H)^+$

[0518] 실시예 11C(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

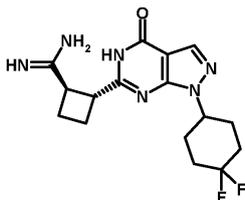
[0519]

[0520] 10 ml 무수 EtOH 중의 0.85 g(3.91 mmol)의 5-아미노-1-(4-메틸-피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-카복실산 아미드(PCT 특허 출원 제WO 2004/09921호)의 용액에 0.47 g(11.74 mmol)의 수소화나트륨(광유 중의 60% 현탁액)을 질소 하에 실온에서 첨가하였다. 교반 하의 1시간 후에, 1.28 g(11.74 mmol)의 트랜스-사이클로부탄-1,2-디카보니트릴을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로파 오븐에서 45분 동안 140°C로 가열시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 SCX 카트리지 상에 부하하고, 암모니아 분액을 수집하고, 증발시킨 후, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 90:10)에 의해 정제하여 표제의 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.63 g, 52%).

[0521] HPLC-MS(방법 1Eh): $R_t = 5.92$ 분

[0522] MS(APCI pos): $m/z = 307(M+H)^+$

[0523] 실시예 12A(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0524]

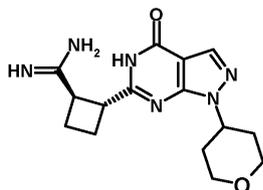
[0525] 190 mg(0.570 mmol)의 실시예 11A의 화합물을 0.281 ml 톨루엔 및 0.093 ml(2.30 mmol) 무수 MeOH와 혼합하였다. 0.103 ml(1.45 mmol) 아세틸클로라이드를 0°C에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물에 0.5 ml MeOH를 첨가하였다. 이어서, 0.407 ml(2.85

mmol)의 암모니아(MeOH 중의 7M)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 30분 후에, 반응 혼합물을 물로 처리하고, pH를 TFA의 첨가에 의해 pH=1로 조절하였다. 혼합물을 분취용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)에 의해 정제하여 110 mg(42%)의 생성물을 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

[0526] HPLC-MS(방법 3): $R_t = 1.04$ 분

[0527] MS(ESI pos): $m/z = 351(M+H)^+$

[0528] 실시예 12B(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

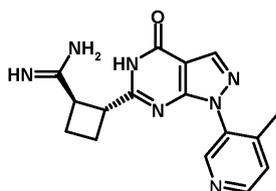
[0529]

[0530] 0°C로 냉각된 무수 EtOH(5 ml) 및 무수 CHCl₃(5 ml)의 혼합물에 아세틸클로라이드(2.27 ml, 30.82 mmol)를 천천히 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반 하에 방치시켰다. 무수 CHCl₃(5 ml) 중의 실시예 11B의 화합물(0.410 g, 1.027 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 무수 EtOH(5 ml)에 용해시키고, MeOH(30.82 mmol) 중의 6.4 ml의 7.0M 암모니아 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 최종 생성물을 하이드로클로라이드로서 수득하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다(0.37 g, HPLC-MS에 의해 추산된 함량 50%).

[0531] HPLC-MS(방법 1Eh): $R_t = 5.38$ 분

[0532] MS(APCI pos): $m/z = 317(M+H)^+$

[0533] 실시예 12C(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

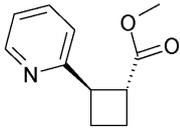
[0534]

[0535] 0°C로 냉각된 무수 EtOH(4 ml) 및 무수 CHCl₃(10 ml)의 혼합물에 아세틸클로라이드(4.38 ml, 61.7 mmol)를 천천히 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반 하에 방치시켰다. 무수 CHCl₃(5 ml) 중의 실시예 11C의 화합물(0.63 g, 2.057 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 증발시키고, 무수 MeOH(10 ml)에 용해된 잔류물 및 MeOH(72 mmol) 중의 10.3 ml의 7.0M 암모니아 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 하이드로클로라이드 염으로서 수득된 최종 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그 자체로 사용하였다(0.85 g, 함량 84%, 1H-NMR에 의해 추산).

[0536] HPLC-MS(방법 1Eh): $R_t = 5.15$ 분

[0537] MS(APCI pos): $m/z = 324(M+H)^+$

[0538] 실시예 13A(트랜스-라세미 혼합물)



[0539]

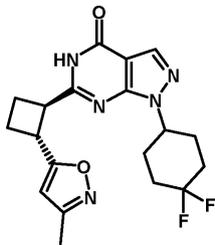
[0540] 무수 EtOH(12 ml) 중의 1.6 g(10.24 mmol)의 2-아세틸-사이클로부탄카복실산 메틸 에스테르(문헌[참조: J. Med. Chem, 25, 109, 1982]에 기술된 바에 따라 제조)의 용액에, 프로파길아민(1.4 ml, 20.4 mmol)을 첨가한 후 0.122 g(0.307 mmol)의 삼염화금나트륨을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 오븐에서 45분 동안 140℃로 가열시키고, 고체를 여과시키고, 유기 물질을 증발시켰다. 조질의 물질을 플래시 크로마토그래피(Cy/EtOAc 70:30)에 의해 정제하여 표제의 화합물을 황녹색 오일로서 수득하였다.(0.18 g, 9.2%).

[0541] HPLC-MS(방법 1Eh): $R_t = 0.87$ 분

[0542] MS(APCI pos): $m/z = 192(M+H)^+$

[0543] 예시적인 양태들

[0544] 실시예 1(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

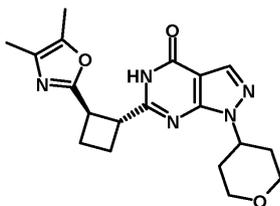
[0545]

[0546] 22.0 mg(0.306 mmol)의 프로판-2-온 옥시미를 2 ml 무수 THF와 혼합시키고, 0.471 ml(1.22 mmol) n-부틸리튬(톨루엔 중의 2.6 mol/L)을 혼합물에 주의하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 1 ml 무수 THF 중의 0.110 g(0.278 mmol)의 실시예 8B의 화합물을 10분 동안 주의하여 첨가하였다. 30분 후에, 반응 혼합물을 0.28 ml H₂SO₄와 4 ml THF/물(4:1)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 환류시켰다. 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)에 의해 정제하였다. 8 mg(8%)의 생성물이 수득되었다.

[0547] HPLC-MS(방법 1): $R_t = 1.40$ 분

[0548] MS(ESI pos): $m/z = 390(M+H)^+$

[0549] 실시예 2(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0550]

[0551] 0.190 g의 실시예 6A의 화합물을 3 ml DME 및 0.273 g(1.14 mmol) 버게스 시약과 혼합하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 오븐에서 1시간 동안 130℃로 가열시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 분취용 HPLC(용출액 A: 물

+ 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)에 의해 정제하였다. 70 mg(55%)의 생성물이 수득되었다.

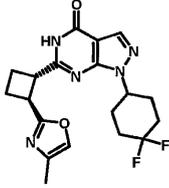
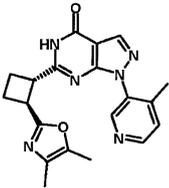
[0552] HPLC-MS(방법 1): $R_t = 1.11$ 분

[0553] MS(ESI pos): $m/z = 370(M+H)^+$

[0554] 상응하는 아미드를 출발 물질로서 사용하여 실시예 2의 제조와 유사하게 하기 실시예의 화합물들을 합성하였다.

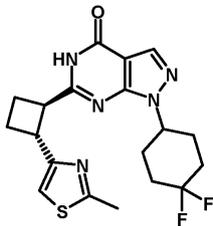
| 실시예 | 구조 | 출발 물질 | R_t [분] | MS (ESI pos, m/z) |
|------------------------------|----|---------|----------------|-------------------------------|
| Exp. 3 트랜스- 라세미 혼합물 | | Exp. 7A | 1.17 (방법 3) | 342 ($M+H$) ⁺ |
| Exp. 4 트랜스- 라세미 혼합물 | | Exp. 4A | 1.20 (방법 1) | 391 ($M+H$) ⁺ |
| Exp. 5 트랜스- 라세미 혼합물 | | Exp. 8A | 1.38 (방법 1) | 404 ($M+H$) ⁺ |
| Exp. 6 트랜스- 라세미 혼합물 | | Exp. 9A | 1.37 (방법 1) | 390 ($M+H$) ⁺ |

[0555]

| | | | | |
|--|---|-----------------|------------------------|----------------------------------|
| <p>Exp. 7 트랜스- 라세미 혼합물</p> |  | <p>Exp. 9B</p> | <p>1.42 (방법 3)</p> | <p>390 (M+H)⁺</p> |
| <p>Exp. 8 트랜스- 라세미 혼합물</p> |  | <p>Exp. 10A</p> | <p>0.97 (방법 1)</p> | <p>377 (M+H)⁺</p> |

[0556]

[0557] 실시예 9(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

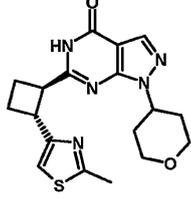
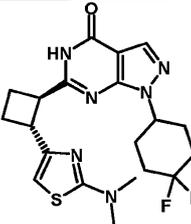
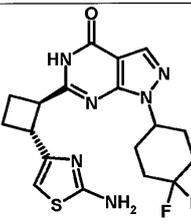
[0558]

[0559] 상술된 바와 같이, 0.426 mmol의 실시예 3A의 화합물로부터 출발하여 합성된 실시예 5A의 화합물의 용액에, 2 ml EtOH 중의 0.062 g(0.832 mmol) 티오아세트아미드를 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반시켰다. 혼합물을 분취용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)에 의해 정제하였다. 62 mg의 표제의 화합물이 수득되었다.

[0560] HPLC-MS(방법 1): Rt = 1.37 분

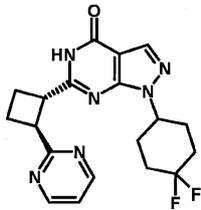
[0561] MS(ESI pos): m/z = 406(M+H)⁺

[0562] 상응하는 출발 물질을 사용하여 실시예 9의 제조와 유사하게 하기 실시예의 화합물들을 합성하였다.

| 실시예 | 구조 | 출발 물질: 친핵체 | 출발 물질: 클로로케톤 | R _t [분] | MS (ESI pos, m/z) |
|-------------------------------|--|------------------|-----------------|--------------------|----------------------------|
| Exp. 10 트랜스- 라세미 혼합물 |  | 티오아세트아미드 | Exp. 5B | 1.21 (방법 3) | 372 (M+H) ⁺ |
| Exp. 11 트랜스- 라세미 혼합물 |  | 1,1-디메틸 티오우레아 | Exp. 5A | 1.15 (방법 3) | 435 (M+H) ⁺ |
| Exp. 12 트랜스- 라세미 혼합물 |  | 티오우레아 | Exp. 5A | 1.15 (방법 3) | 407 (M+H) ⁺ |

[0563]

[0564] 실시예 13(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0565]

[0566] 100 mg(0.215 mmol)의 실시예 12A의 화합물을 1.00 ml(6.07 mmol) 1,1,3,3- 테트라메톡시프로판과 혼합하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 오븐을 사용하여 1시간 동안 175°C로 가열시켰다. 반응 혼합물을 DCM/MeOH 및 한 방울의 트리에틸아민으로 처리하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 혼합물을 분취용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)에 의해 정제하여 45 mg(54%)의 표제의 화합물을 수득하였다.

[0567] HPLC-MS(방법 3): R_t = 1.36 분

[0568] MS(ESI pos): m/z = 387(M+H)⁺

[0569] 키랄 고정 상을 사용하여 HPLC에 의해 표제의 화합물의 거울상이성체들을 분리하였다.

[0570] 거울상이성체 분리(enantioseparation) 방법:

[0571] HPLC 장치 유형: Berger Minigram; 컬럼: Daicel IC, 5.0 μm, 250 mm x 10 mm; 방법: 용출액 CO₂/30% MeOH/0.2% DEA(등용매); 유속: 10 ml/분, 온도: 40°C; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm

| 실시예 | 구조 | R _t [분] |
|---------------------------------|----|--------------------|
| Exp. 14 트랜스- 거울상 이성체 1 | | 3.15 (방법 4) |
| Exp. 15 트랜스- 거울상 이성체 2 | | 3.78 (방법 4) |

[0572]

[0573]

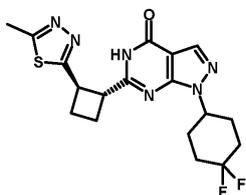
상응하는 디알데히드디아세탈을 출발 물질로서 사용하여 실시예 13의 제조와 유사하게 하기 실시예의 화합물들을 합성하였다.

| 실시예 | 구조 | 출발 물질 | R _t [분] | MS (ESI pos, m/z) |
|-------------------------------|----|--------------------------------|--------------------|----------------------------|
| Exp. 16 트랜스- 라세미 혼합물 | | 1,1,3,3- 테트라에톡시- 2-메틸프로판 | 1.42 (방법 3) | 401 (M+H) ⁺ |

[0574]

[0575]

실시예 17(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0576]

[0577]

176 mg(0.431 mmol)의 실시예 4A의 화합물을 실온에서 3 ml THF 및 122 mg(0.302 mmol) 라웨슨 시약과 혼합하였다. 이어서, 혼합물을 60°C에서 6시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물로 처리하고, DCM으로 희석하였다. 혼합물을 염기성 알루미늄 산에서 여과시키고, DCM 및 EtOH로 용출시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)에 의해 정제하였다. 45 mg(26%)의 생성물이 수득되었다.

[0578]

HPLC-MS(방법 3): R_t = 1.37 분

[0579]

MS(ESI pos): m/z = 407(M+H)⁺

[0580] 키랄 고정 상을 사용하여 HPLC에 의해 표제의 화합물의 거울상이성체들을 분리하였다.

[0581] 거울상이성체 분리 방법:

[0582] HPLC 장치 유형: Berger Minigram; 컬럼: Daicel ADH, 5.0 μm, 250 mm x 10 mm; 방법: 용출액 CO₂/30% MeOH/0.2% DEA(등용매); 유속: 10 ml/분; 온도: 40°C; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm

| 실시예 | 구조 | R _t [분] |
|--|----|--------------------|
| Exp. 18 트랜스- 거울상 이성체 1 (S,S) | | 2.47 (방법 5) |
| Exp. 19 트랜스- 거울상 이성체 2 (R,R) | | 2.96 (방법 5) |

[0583]

[0584] 실시예 19의 단일 결정을 에틸아세테이트로부터 재결정하여 제조하고 X-선 결정 분석하였다. 데이터로부터 실시예 19의 화합물의 절대 배열이 (R,R)이 됨을 확인하였다.

[0585] 실험: 데이터 수집 및 환산: AFC11K 고니오미터(goniometer) 상에 장착된 Saturn 944 CCD 상에 수집된 데이터, 방사선: RU200 회전 애노드 및 RIGAKU VARIMAX 광학기로부터의 Cu Kα, 온도: 100K.

[0586] 데이터 수집 통계 자료에 관한 요약

| | |
|-----------------------------|--|
| [0587] 공간군(Spacegroup) | P2 ₁ |
| [0588] 단위 셀 직경 | 8.560(2) 6.844(1) 15.603(3) 90.00 98.82(3) 90.00 |
| [0589] 해상도 범위 | 15.42 - 0.85(0.88 - 0.85) |
| [0590] 반사의 총수 | 10857 |
| [0591] 고유 반사 수 | 1588 |
| [0592] 평균 리던던시(redundancy) | 6.84(2.46) |
| [0593] % 완결도 | 95.7(79.1) |
| [0594] 알머지(Rmerge) | 0.064(0.118) |
| [0595] 아웃풋(Output) <I/sigI> | 27.7(7.9) |

[0596] 괄호() 안의 값은 최종 해상 셀에 대한 것이다.

[0597] 개량 통계치:

[0598] P2₁에서 실시예 19의 화합물에 대한 최종 구조 인자 계산값

[0599] l.s 파라미터의 총 수 = 255

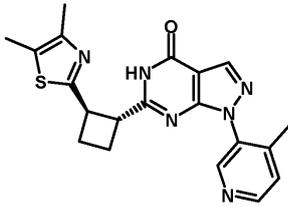
[0600] GooF = S = 1.154

[0601] 무게 = 1/[sigma^2(Fo^2) + (0.0421 * P)^2 + 0.38 * P](여기서 P = (Max (Fo^2, 0) + 2 * Fc^2)/3)

[0602] R1 = 0.0695(2207에 대해) Fo > 4sig(Fo) 및 0.0829(모든 2334 데이터에 대해), wR2 = 0.1646,

[0603] 플랙(Flack) x 파라미터 = 0.09(3).

[0604] 실시예 20(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

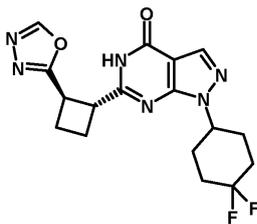
[0605]

[0606] 0.060 g의 실시예 10A의 화합물을 4 ml 무수 디옥산 및 0.074 g(0.180 mmol) 라웨슨 시약과 혼합하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 오븐에서 1시간 동안 120°C로 가열하였다. 혼합물을 염기성 알루미나 상에서 여과시키고, DCM 및 MeOH로 용출시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)에 의해 정제하였다. 22 mg의 생성물을 TFA와의 염으로서 수득하였다.

[0607] HPLC-MS:(방법 1): R_t = 0.94 분

[0608] MS(ESI pos): m/z = 393(M+H)⁺

[0609] 실시예 21(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

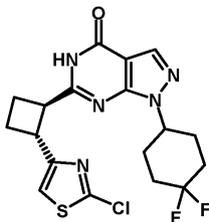
[0610]

[0611] 0.190 g(0.519 mmol)의 실시예 8E의 화합물을 1.38 ml(8.31 mmol)의 트리에톡시메탄과 혼합하였다. 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 분취용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)에 의해 정제하였다. 90 mg(46%)의 생성물이 수득되었다.

[0612] HPLC-MS:(방법 1): R_t = 1.19 분

[0613] MS(ESI pos): m/z = 377(M+H)⁺

[0614] 실시예 22(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0615]

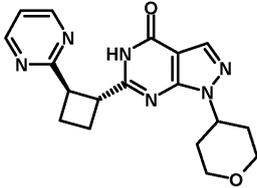
[0616] 13 mg(0.10 mmol) CuCl₂ 및 26 ml(0.22 mmol) 3급-부틸-니트라이트를 ACN과 혼합하였다. ACN 중의 22 mg(0.05 mmol) 실시예 12의 혼합물을 0°C에서 주의하여 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 추가의 9 mg(0.07 mmol) CuCl₂ 및 13 ml(0.11 mmol) 3급-부틸-니트라이트를 첨가하고, 또 다시 20분 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 DCN에 용해시키고, HCl 및 물로 추출하였다. 혼합물을 분취용

HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)에 의해 정제하여 2.1 mg(9%)의 생성물을 수득하였다.

[0617] HPLC-MS(방법 3): $R_t = 1.46$ 분

[0618] MS(ESI pos): $m/z = 426/428(C1)(M+H)^+$

[0619] 실시예 23(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0620]

[0621] 180 mg(0.26 mmol, 함량 50%, HPLC-MS에 의해 추산)의 실시예 12B의 화합물을 1.00 ml(6.07 mmol)의 1,1,3,3-테트라메톡시프로판과 혼합하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 오븐을 사용하여 1시간 동안 175°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 처리하고, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 조질의 물질을 플래시 크로마토그래피(Cy/EtOAc 80/20에서 AcOEt/MeOH 96/4)에 의해 정제하고, 이어서 두 번째 플래시 크로마토그래피(DCM 100%에서 DCM/EtOH 96/4)에 의해 정제하여 표제의 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다(0.034 g).

[0622] HPLC-MS(방법 1Eh): $R_t = 6.57$ 분

[0623] MS(APCI pos): $m/z = 353(M+H)^+$

[0624] 표제 화합물의 거울상이성체들을 키랄 고정 상을 사용하여 HPLC에 의해 분리하였다.

[0625] 거울상이성체 분리 방법:

[0626] 반분취(semipreparative) 조건:

[0627] HPLC 반분취 시스템: Waters 600 펌프; 컬럼: Daicel chiralcel OJ-H, 250 mm x 20 mm, 5.0 μ m; 용출액: 헥산/EtOH 80:20; 유속: 15 ml/분; 온도: 25°C; UV 검출: 254 nm

| 실시예 | 구조 | R_t [분] |
|---------------------------------|----|------------------|
| Exp. 24 트랜스- 거울상 이성체 1 | | 15.604 (방법 6) |
| Exp. 25 트랜스- 거울상 이성체 1 | | 20.119 (방법 6) |

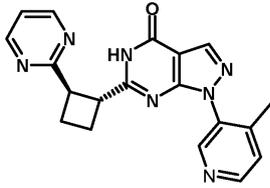
[0628]

[0629] 분석 조건

[0630] HPLC 장치 유형: Agilent 1100; 방법 6; 컬럼: Daicel chiralcel OJ-H, 250 mm x 4.6 mm, 5.0 μ m; 용출액: 헥

산/EtOH 80:20; 유속: 1 ml/분; 온도: 25℃; UV 검출: 254 nm

[0631] 실시예 26(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0632]

[0633] 140 mg(함량 84%, 0.33 mmol)의 실시예 12C의 화합물을 1.4 ml의 1,1,3,3-테트라메톡시프로판 및 1.4 ml의 NMP와 혼합하였다. 반응 혼합물을, 마이크로파 오븐을 사용하여 1시간 동안 175℃로 가열시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 MeOH로 희석시키고, SCX 카트리지 위에 부하하였다. 암모니아 분액을 수집하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(Cy/EtOAc 90/10에서 100%)에 의해 정제하여 표제의 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(30 mg).

[0634] HPLC-MS(방법 1Eh): $R_t = 6.72$ 분

[0635] MS(APCI pos): $m/z = 370(M+H)^+$

[0636] 키랄 고정 상을 사용하여 HPLC에 의해 표제의 화합물의 거울상이성체들을 분리하였다.

[0637] 거울상이성체 분리 방법:

[0638] 반분취 조건:

[0639] HPLC 반분취 시스템: Waters 600 펌프; 컬럼: Daicel chiralcel OJ-H, 250 mm x 20 mm, 5.0 μ m; 용출액: 헥산/EtOH 80:20; 유속: 15 ml/분; 온도: 25℃; UV 검출: 230 nm

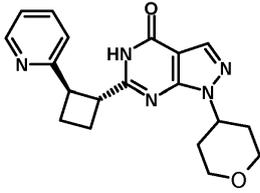
| 실시예 | 구조 | R_t [분] |
|---------------------------------|----|------------------|
| Exp. 27 트랜스- 거울상 이성체 1 | | 17.748 (방법 6) |
| Exp. 28 트랜스- 거울상 이성체 2 | | 20.475 (방법 6) |

[0640]

[0641] 분석 조건

[0642] HPLC 장치 유형: Agilent 1100; Method 6; 컬럼: Daicel chiralcel OJ-H, 250 mm x 4.6 mm, 5.0 μ m; 용출액: 헥산/EtOH 80:20; 유속: 1 ml/분; 온도: 25℃; UV 검출: 254 nm

[0643] 실시예 29(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0644]

[0645] 무수 EtOH(1.5 ml) 중의 0.132 g(0.63 mmol)의 5-아미노-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-1H-피라졸-4-카복실산 아미드(PCT 특허 출원 제WO 2010/026214호 참조)의 현탁액에 0.066 g(1.66 mmol)의 수소화나트륨(광유 중의 60% 현탁액)을 질소 하에 실온에서 첨가하였다. 10분 후에, 0.181 mg(0.945 mmol)의 실시예 13A의 화합물을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로파 오븐(Power 100W)에서 40분 동안 140°C로 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물을 첨가하고, 유기 물질을 분리시키고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조질의 물질을 플래시 크로마토그래피(DCM/IPA 98:2)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(54 mg, 32%).

[0646] HPLC-MS(방법 1Eh): $R_t = 8.01$ 분

[0647] MS(APCI pos): $m/z = 352(M+H)^+$

[0648] 키랄 고정 상을 사용하여 HPLC에 의해 표제의 화합물의 거울상이성체를 분리하였다.

[0649] 거울상이성체 분리 방법:

[0650] 반분취 조건:

[0651] HPLC 반분취 시스템: Waters 600 펌프; 컬럼: Daicel chiralcel OJ-H, 250 mm x 20 mm, 5.0 μ m; 용출액: 헥산/EtOH 85:15; 유속: 15 ml/분; 온도: 25°C; UV 검출: 254 nm

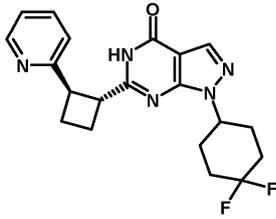
| 실시예 | 구조 | R_t [분] |
|---------------------------------|----|--------------------|
| Exp. 30 트랜스- 거울상 이성체 1 | | 14.754 (방법 6.1) |
| Exp. 31 트랜스- 거울상 이성체 2 | | 16.834 (방법 6.1) |

[0652]

[0653] 분석 조건

[0654] HPLC 장치 유형: Agilent 1100; 방법 6.1; 컬럼: Daicel chiralcel OJ-H, 250 mm x 4.6 mm, 5.0 μ m; 용출액: 헥산/EtOH 85:15; 유속: 1 ml/분; 온도: 25°C; UV 검출: 254 nm

[0655] 실시예 32(트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0656]

[0657] 무수 EtOH(1.5 ml) 중의 0.135 g(0.553 mmol)의 5-아미노-1-(4,4-디플루오로-사이클로헥실)-1H-피라졸-4-카복실산 아미드(PCT 특허 출원 제WO 2010/026214호 참조)의 현탁액에, 0.066 g(1.66 mmol)의 수소화나트륨(광유 중의 60% 현탁액)을 실온에서 질소 하에 첨가하였다. 10분 후에 0.161 mg(0.837 mmol)의 실시예 13A의 화합물을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로파 오븐(Power 100W)에서 40분 동안 140°C로 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물을 첨가하고, 유기 물질을 분리시키고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조질의 물질을 플래시 크로마토그래피(Cy/EA 50:50에서 10:90)에 의해 정제하여 표제의 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(54 mg, 25%).

[0658] HPLC-MS(방법 1Eh): $R_t = 9.63$ 분

[0659] MS(APCI pos): $m/z = 386(M+H)^+$

[0660] 키랄 고정 상을 사용하여 HPLC에 의해 표제의 화합물의 거울상이성체들을 분리하였다.

[0661] 거울상이성체의 분리 방법:

[0662] 반분취 조건:

[0663] HPLC 반분취 시스템: Waters 600 펌프; 컬럼: Daicel chiralpak AD-H, 250 mm x 20 mm, 5.0 μ m; 용출액: 헥산/이소프로판올 80:20; 유속: 10 ml/분, 온도: 25°C; UV 검출: 260 nm

| 실시예 | 구조 | R_t [분] |
|---------------------------------|----|-----------------|
| Exp. 33 트랜스- 거울상 이성체 1 | | 14.80 (방법 7) |
| Exp. 34 트랜스- 거울상 이성체 2 | | 20.40 (방법 7) |

[0664]

[0665] 분석 조건

[0666] HPLC 장치 유형: Agilent 1100; 방법 7; 컬럼: Daicel chiralcel AD-H, 250 mm x 4.6 mm, 5.0 μ m; 용출액: 헥산/이소프로판올 80:20; 유속: 1 ml/분; 온도: 25°C; UV 검출: 260 nm.