



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월30일

(11) 등록번호 10-2712818

(24) 등록일자 2024년09월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 25/18 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 7/00 (2006.01) A61P 9/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C07D 487/04 (2022.08)  
A61K 31/519 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0156038

(22) 출원일자 2018년12월06일

심사청구일자 2021년08월18일

(65) 공개번호 10-2020-0068996

(43) 공개일자 2020년06월16일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020130139834 A

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 6 항

(73) 특허권자

한국화학연구원

대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)

(72) 발명자

임채조

대전광역시 유성구 지족로 343, 209동 2401호 (지족동, 반석마을아파트2단지)

오광석

대전광역시 유성구 배울2로 19, 905동 1301호 (관평동, 대덕테크노밸리9단지아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인필앤은지

심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 PDE9A 저해 활성을 가지는 화합물 및 이들의 의약 용도

(57) 요약

본 발명은 PDE 9A를 저해하는 활성을 갖는 특정 화학구조의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 본 발명은 이러한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명은 본 발명에 따른 화합물, 이의 염 및 이들을 포함하는 조성물의 PDE 9A 관련 질환의 치료 또는 예방용 의약 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물, 이의 염 또는 이들을 포함하는 조성물의 유효한 양을 치료에 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는 PDE 9A 관련 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

- A61P 25/18 (2018.01)
- A61P 25/28 (2018.01)
- A61P 7/00 (2018.01)
- A61P 9/04 (2018.01)

(72) 발명자

**이정현**

대전광역시 유성구 가정로 65, 101동 1204호 (신성동, 대림두레아파트)

**이규양**

대전광역시 유성구 어은로 57, 132동 605호 (어은동, 한빛아파트)

**김락정**

대전광역시 유성구 학하남로 10, 202동 802호 (계산동, 오투그란데 미학)

**이병호**

대전광역시 유성구 어은로 57, 135-1303 (어은동, 한빛아파트)

**서호원**

대전광역시 중구 계백로1583번길 54(유천동)

**김수희**

대전광역시 서구 만년로 45, 108동 1202호 (만년동, 초원아파트)

**최준영**

세종특별자치시 갈매로 480, 208동 1403호(어진동, 한뜰마을2단지)

**이미영**

대전광역시 유성구 엑스포로 448, 308동 1701호 (전민동, 엑스포아파트)

**이주희**

세종특별자치시 누리로 59, 504동 1303호(한솔동, 첫마을5단지)

(56) 선행기술조사문헌

- WO2017070293 A1
  - WO2014016789 A1
  - CN108309982 A
  - STN REGISTRY RN850912-08-2\*
  - STN REGISTRY RN850912-07-1\*
  - STN REGISTRY RN534593-30-1\*
  - STN REGISTRY RN534593-32-3\*
  - STN REGISTRY RN922692-57-7\*
  - STN REGISTRY RN922622-05-7\*
  - STN REGISTRY RN922568-42-1\*
  - STN REGISTRY RN922567-43-9\*
  - STN REGISTRY RN922556-09-0\*
  - STN REGISTRY RN922106-39-6\*
  - STN REGISTRY RN922023-36-7\*
  - STN REGISTRY RN921909-79-7\*
  - STN REGISTRY RN921889-75-0\*
  - STN REGISTRY RN851125-81-0\*
  - STN REGISTRY RN851125-80-9\*
  - STN REGISTRY RN851124-69-1\*
  - STN REGISTRY RN851124-67-9\*
  - STN REGISTRY RN851123-14-3\*
- \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호           KK1803-G00  
 부처명                    한국화학연구원  
 과제관리(전문)기관명   한국화학연구원  
 연구사업명                기관고유사업  
 연구과제명                차세대 심혈관 치료제 후보물질 개발  
 기   여   율                45/100  
 과제수행기관명         한국화학연구원  
 연구기간                 2018.01.01 ~ 2018.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호           KK1703-G00  
 부처명                    한국화학연구원  
 과제관리(전문)기관명   한국화학연구원  
 연구사업명                기관고유사업  
 연구과제명                차세대 심혈관 치료제 후보물질 개발  
 기   여   율                45/100  
 과제수행기관명         한국화학연구원  
 연구기간                 2017.01.01 ~ 2017.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호           KK1707-C08  
 부처명                    한국화학연구원  
 과제관리(전문)기관명   한국화학연구원  
 연구사업명                기관고유사업  
 연구과제명                (미래시드)임상 생태병리 모사 질환동물모델 구축 및 이를 활용한 약효 평가 시스템

개발

기   여   율                10/100  
 과제수행기관명         한국화학연구원  
 연구기간                 2017.01.01 ~ 2017.12.31

---

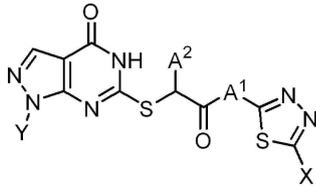
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는, 신경학적 질환 또는 정신 질환, 심부전 및 겸상적혈구병(sickle cell disease) 중에서 선택된 Phosphodiesterase 9A 관련 질환의 치료 또는 예방용 약학 조성물.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

A<sup>1</sup>는 NH 또는 N-C<sub>1-2</sub>알킬이고,

A<sup>2</sup>는 H, 직쇄 또는 측쇄인 C<sub>1-5</sub>의 알킬 혹은 페닐이고,

X는 -H, 할로젠, -NO<sub>2</sub>, -CN, -SR<sup>1</sup>, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환이거나 또는 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴, 및 비치환이거나 또는 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기이고,

Y는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>3-10</sub>의 사이클로알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 O 또는 S의 헤테로원자가 포함된 원자수 6-10의 헤테로사이클로알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환이거나 또는 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴, 및 비치환이거나 또는 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기이고,

R<sup>1</sup>는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환이거나 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴, 비치환이거나 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>1-2</sub>알킬-C<sub>6-10</sub>아릴, 및 비치환이거나 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기임.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 A<sup>1</sup>는 NH 또는 N-C<sub>1-2</sub>알킬이고,

A<sup>2</sup>는 H, 직쇄 또는 측쇄인 C<sub>1-5</sub>의 알킬 혹은 페닐이고,

X은 -H, 할로젠, -NO<sub>2</sub>, -CN, -SR<sup>1</sup>, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치

환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 및 비치환이거나 또는 하나 이상의 할로겐 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기이고,

Y는 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C<sub>1-6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C<sub>3-6</sub>의 사이클로알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 O 또는 S의 헤테로원자가 포함된 원자수 6-8의 헤테로사이클로알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C<sub>1-6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환이거나 또는 하나 이상의 할로겐 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴, 및 비치환이거나 또는 하나 이상의 할로겐 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기이며,

R<sup>1</sup>는 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C<sub>1-6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C<sub>1-6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환이거나 하나 이상의 할로겐 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴, 및 비치환이거나 하나 이상의 할로겐 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴옥시로 이루어지는 군으로부터 선택된,

약학 조성물.

### 청구항 3

제2항에 있어서,

A<sup>1</sup>는 NH 또는 NCH<sub>3</sub>이고,

A<sup>2</sup>는 H, CH<sub>3</sub>, 혹은 페닐이고,

X은 -H, -Cl, -Br, -SR<sup>1</sup>, 메틸, 에틸, t-부틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 페닐, 4-플루오로페닐, 및 4-메틸페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기이고,

Y은 페닐, 4-플루오로페닐, 4,4 -디플루오로사이클로헥실, 피란, 싸이오피란, 아이소프로필 혹은 사이클로프로필이며,

R<sup>1</sup>는 메틸, 에틸, 아이소프로필, 프로필, 벤질, 4-메틸벤질 혹은 4-클로로벤질인,

약학 조성물.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화합물은

- (1) 2-((1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)아세트아미드;
- (2) N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (3) N-(5-메틸-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (4) 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)아세트아미드;
- (5) N-(5-에틸-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (6) N-(5-(벤질싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-(4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;

- (7) N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (8) N-(5-((4-클로로벤질)싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-(4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (9) N-(5-((4-메틸벤질)싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-(4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (10) N-(5-메틸-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드;
- (11) N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드;
- (12) N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드;
- (13) N-(5-(메틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (14) N-(5-(이소프로필싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (15) N-(5-(프로필싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (16) N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-(4-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (17) N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-(4-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (18) N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-N-메틸-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (19) 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)아세트아미드;
- (20) 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-(p-톨릴)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)프로판아미드;
- (21) 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)아세트아미드;
- (22) N-(5-(터셔리-부틸)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (23) N-(5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (24) N-(5-페닐-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (25) 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-(p-톨릴)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)아세트아미드;
- (26) N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-2-페닐아세트아미드;
- (27) N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;

- (28) 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)프로판아마이드;
- (29) N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (30) N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (31) 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)프로판아마이드;
- (32) N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (33) N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (34) N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-싸이클로헥실-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (35) N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-싸이클로헥실-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (36) N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (37) N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-아이소프로필-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (38) N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-아이소프로필-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (39) N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (40) N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-싸이클로프로필-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (41) N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-싸이클로프로필-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (42) N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-싸이클로헥실-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (43) N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-아이소프로필-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (44) N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-싸이클로프로필-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드;
- (45) N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드;
- (46) N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드;
- (47) N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드; 또는
- (48) N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드인,

약학 조성물.

**청구항 5**

- (1) 2-((1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)아세타미드;
- (4) 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)아세타미드;
- (5) N-(5-에틸-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (6) N-(5-(벤질싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-(4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (7) N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (8) N-(5-((4-클로로벤질)싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-(4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (9) N-(5-((4-메틸벤질)싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-(4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (10) N-(5-메틸-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드;
- (11) N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드;
- (12) N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드;
- (13) N-(5-(메틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (14) N-(5-(이소프로필싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (15) N-(5-(프로필싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (17) N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-(4-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (18) N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-N-메틸-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (19) 2-((1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)아세타미드;
- (20) 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-(p-톨릴)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)프로판아마이드;
- (21) 2-((1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)아세타미드;
- (22) N-(5-(터셔리-부틸)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (23) N-(5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-

d]피리미딘-6-일)싸이오)아세트아미드;

- (24) N-(5-페닐-1,3,4-싸이아다리아졸-2-일)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)싸이오)아세트아미드;
- (25) 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)싸이오)-N-(5-(p-톨릴)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-일)아세트아미드;
- (26) N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-2-페닐아세타미드;
- (27) N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (28) 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)프로판아미드;
- (29) N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (30) N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (31) 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)프로판아미드;
- (32) N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (33) N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (34) N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-싸이클로헥실-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (35) N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-싸이클로헥실-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (36) N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (37) N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-아이소프로필-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (38) N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-아이소프로필-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (39) N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (40) N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-싸이클로프로필-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (41) N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-싸이클로프로필-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (42) N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-싸이클로헥실-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (43) N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-아이소프로필-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;
- (44) N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-싸이클로프로필-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로

[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드;

(45) N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드;

(46) N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드;

(47) N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드; 또는

(48) N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 6

삭제

#### 청구항 7

삭제

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 신경학적 질환 또는 정신 질환은 알츠하이머병, 헌팅턴(Huntington) 병, 소체 치매 (Lewy body demntia) 또는 피크 증후군(Pick's syndrome)인, 약학 조성물.

#### 청구항 9

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 특정 구조를 가져 우수한 PDE9A 저해 활성을 가지는 일군의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 이러한 화합물을 이용하여, PDE9A 관련 질환을 치료하는 유용한 방법에 관한 것이다. 즉, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물들의 PDE9A 관련 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약 용도에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 포스포디에스테라제 9A(PDE9A)는 뇌, 특히 소뇌의 신경질, 해마에 주로 많이 발현되고 있으며, cGMP농도 조절을 통한 글루탐산 연관된 신호전달 즉 기억과 학습에 연관이 있다고 알려져 있다. 따라서 포스포디에스테라제 9A의 억제제는 알츠하이머 질환, CNS 장애, 또는 다양한 신경변성 프로세스로 인한 인지 장애의 치료에 유용하다고 알려져 있다. 따라서, 학습 및 기억 문제가 있는 알츠하이머 질환뿐만 아니라 소체 치매 (Lewy body demntia), 피크 증후군(Pick's syndrome)을 포함한 전두엽 변성을 동반한 치매, 파킨슨 질환등 인지장애의 치료 또는 경감에 유용한 약리타겟으로 인지되고 있다.

[0003] 또한, 최근에는 뇌신경질환 이외에도 심장질환 환자 특히 심박출량보존 심부전 환자에서도 포스포디에스테라제 9A의 과발현이 발견되었고, 심장의 병리학적 상태를 유도한 동물모델에서는 포스포디에스테라제 9A의 과발현이 유도되는 것이 관찰되었다. 또한 포스포디에스테라제 9A의 저해를 통한 심기능의 개선 및 심근비대의 완화효과가 보고되고 있어 새롭게 심혈관질환 환자 특히 심박출량보존 심부전의 유용한 약리타겟으로 최근 주목받고 있다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

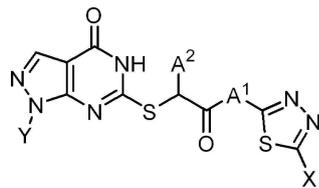
[0004] 따라서 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 PDE9A 저해 활성을 화합물, 이들을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물, 및 이들의 PDE9A 관련 질환의 치료 또는 예방용 의약 용도를 제공하는 것이다.

[0005] 본 발명이 해결하고자 하는 다른 과제는 PDE9A 활성을 저해하는 것을 특징으로 하는, 본 발명에 따른 화합물을 PDE9A 관련 질환의 치료, 개선 또는 예방이 필요한 환자에게 투여하는 것을 특징으로 하는 PDE9A 관련 질환의 치료 또는 개선 방법을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0006] 상기 과제를 해결하기 위하여, 일 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

**화학식 1**



[0007]

[0008] 상기 화학식 1에서,

[0009] A<sup>1</sup>는 NH 또는 N-C<sub>1-2</sub>알킬이고,

[0010] A<sup>2</sup>는 H, 직쇄 또는 측쇄인 C<sub>1-5</sub>의 알킬 혹은 페닐이고,

[0011] X는 -H, 할로젠, -NO<sub>2</sub>, -CN, -SR<sup>1</sup>, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환이거나 또는 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴, 및 비치환이거나 또는 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기이고,

[0012] Y는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>3-10</sub>의 사이클로알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 O 또는 S의 헤테로원자가 포함된 원자수 6-10의 헤테로사이클로알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환이거나 또는 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴, 및 비치환이거나 또는 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기이고,

[0013] R<sup>1</sup>는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환이거나 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴, 비치환이거나 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>1-2</sub>알킬-C<sub>6-10</sub>아릴, 및 비치환이거나 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기임.

[0014] 본 명세서에서 사용된 용어 "할로젠" 및 "할로"는 플루오린, 클로린, 브로민 또는 아이오딘을 의미한다.

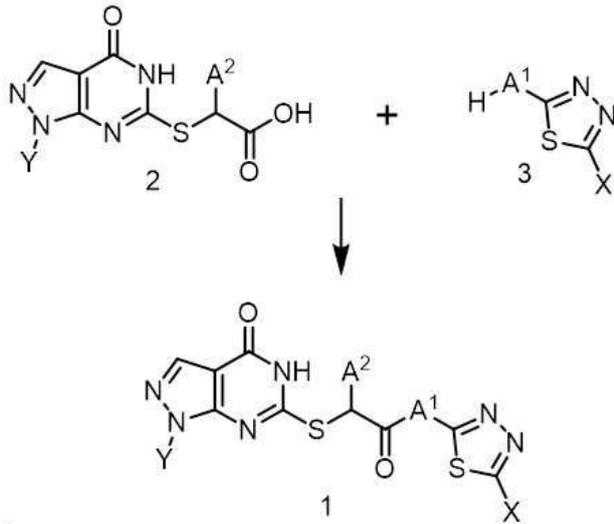
[0015] 본 명세서에서 사용된 용어 "C<sub>6-10</sub>아릴"은 6 내지 10의 고리 원자를 함유하는 탄소고리 방향족 그룹을 의미한다. 대표적인 예는 페닐, 톨일(tolyl), 자이릴(xylyl), 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 안트라세닐(anthracenyl), 플루오레닐(fluorenyl), 인데닐(indenyl), 아주레닐(azulenyl) 등을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 탄소

고리 방향족 그룹은 선택적으로 치환될 수 있다.

- [0016] 본 명세서에서 사용된 용어 "아릴옥시"는 R<sub>0</sub>-이며, R은 상기 정의된 아릴이다.
- [0017] 본 발명에 있어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 여기서 언급한 화합물들에서 발견되는 특정 치환체에 의존하는 비교적 비독성 산 및 염기로 제조된 활성 화합물의 염들을 포함한다. 본 발명의 화합물들은 상대적으로 산성 기능성을 포함할 때, 염기(base) 부가 염들은 충분한 양의 원하는 염기, 순수한 또는 적당한 비활성(inert) 용매로 그러한 화합물들의 중성 형태를 접촉하여 얻을 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염기 부가 염의 예들은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘 염 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물들은 상대적으로 염기성 기능성을 포함할 때, 산성 부가 염들은 충분한 양의 원하는 산, 순수한 또는 적당한 비활성(inert) 용매로 그러한 화합물들의 중성 형태를 접촉하여 얻을 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 산성 부가 염의 예들은 초산, 프로피온산, 이소부틸산, 옥살릭산(oxalic), 마레익(maleic), 말로닉(malonic), 안식향성, 숙신산, 수버릭(suberic), 푸마릭(fumaric), 만데릭(mandelic), 프탈릭(phthalic), 벤젠설포닉(benzenesulfonic), p-톨릴설포닉(tolylsulfonic), 구연산, 주석산, 메탄설포닉(methanesulfonic), 및 그 유사체를 포함하는 상대적으로 비독성 유기산에서 유래한 염들 뿐만 아니라, 염화수소, 브롬화 수소, 질산, 탄산, 일수소탄산(monohydrogencarbonic), 인산(phosphoric), 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화 수소 또는 아인산(phosphorous acid) 및 그 유사체를 포함한다. 또한 알긴네이트(arginate)와 그 유사체와 같은 아미노산의 염 및 글루쿠로닉(glucuronic) 또는 갈락투노릭(galactunoric) 산들과 그 유사체와 같은 유기산의 유사체를 포함한다. 본 발명의 일부 특정한 화합물들은 화합물들을 염기성 또는 산성 부가(addition) 염들로 전환하게 하는 염기성 및 산성 기능성 모두를 갖는다.
- [0018] 본 명세서에서 사용된 용어인 "본 발명의 화합물"은 화학식 1 각각의 화합물들뿐만 아니라, 이들의 클라드레이트(clathrates), 수화물, 용매화물, 또는 다형체를 포함하는 의미이다. 또한 용어 "본 발명의 화합물"은 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 언급되지 않을 경우 본 발명 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염도 포함하는 의미이다. 일 실시예에 본 발명의 화합물은 입체이성질체적으로 순수한 화합물들(예를 들어, 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는(예를 들어, 85% ee 이상, 90% ee 이상, 95% ee 이상, 97% ee 이상, 또는 99% ee 이상))로 존재할 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 그의 염이 호변이성적(tautomeric) 이성질체 및/또는 입체이성질체(예를 들어, 기하이성질체(geometrical isomer) 및 배좌 이성질체(conformational isomers))일 경우 그들의 분리된 이성질체 및 혼합물 각각 또한 본 발명의 화합물의 범주에 포함된다. 본 발명의 화합물 또는 그의 염이 구조 내에 비대칭 탄소(asymmetric carbon)를 가지고 있는 경우에, 그들의 광학 활성 화합물 및 라세믹 혼합물들 또한 본 발명의 화합물의 범위에 포함된다.
- [0019] 본 명세서에서 사용될 경우, 용어 "결정다형(polymorph)"은 본 발명의 화합물의 고체 결정 형태 또는 그것의 복합체를 의미한다. 같은 화합물의 다른 결정다형은 다른 물리적, 화학적 그리고/또는 스펙트럼적 특성을 보인다. 물리적 특성 측면의 차이점으로는 안정성(예를 들어, 열 또는 빛 안정성), 압축성과 밀도(제제화 및 생산물 제조에 중요함), 그리고 용해율(생물학적 이용률에 영향을 줄 수 있음)을 포함하나, 이에 한정되지 아니한다. 안정성에서 차이는 화학반응성 변화들(예를 들어, 또 다른 다형으로 구성되었을 때보다 하나의 다형으로 구성되었을 때 더 빠르게 변색이 되는 것 같은 차별적 산화) 또는 기계적인 특징들(예를 들어 동역학적으로 선호된 다형체로서 저장된 정제 파편들이 열역학 적으로 더 안정된 다형으로 변환) 또는 둘 다(하나의 다형의 정제는 높은 습도에서 더 분해에 예민)를 야기한다. 결정다형의 다른 물리적 성질들은 그들의 가공에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어, 한 결정다형은 또 다른 결정다형에 비하여, 예를 들어, 그것의 형태 또는 입자의 크기 분포에 기인하여 용매화합물을 형성할 가능성이 많을 수 있거나, 여과 또는 세척이 더 어려울 수 있다.
- [0020] 본 명세서에서 사용된 용어 "용매 화합물"은 비공유 분자간의 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적인 양의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 의미한다. 바람직한 용매들은 휘발성이고, 비독성이며, 인간에게 극소량 투여될 수 있다.
- [0021] 본 명세서에서 사용된 용어 "수화물(hydrate)"은 비공유 분자간의 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적인 양의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 의미한다.
- [0022] 본 명세서에서 사용된 용어 "클라드레이트(clathrate)"은 게스트 분자(예를 들어, 용매 또는 물)를 가두어 놓은 공간(예를 들어, 채널(channel))을 포함한 결정 격자의 형태의 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다.
- [0024] 본 발명에 따른 일 양태에서, 바람직하게, 상기 화학식 1의 치환기 중

- [0025]  $A^1$ 는 NH 또는 N-C<sub>1-2</sub>알킬이고,
- [0026]  $A^2$ 는 H, 직쇄 또는 측쇄인 C<sub>1-5</sub>의 알킬 혹은 페닐이고,
- [0027] X은 -H, 할로젠, -NO<sub>2</sub>, -CN, -SR<sup>1</sup>, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 및 비치환이거나 또는 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기이고,
- [0028] Y는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>3-6</sub>의 사이클로알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 O 또는 S의 헤테로원자가 포함된 원자수 6-8의 헤테로사이클로알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환이거나 또는 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴, 및 비치환이거나 또는 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기이며,
- [0029] R<sup>1</sup>는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환이거나 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴, 및 비치환이거나 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴옥시로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0031] 본 발명에 따른 일 양태에서, 보다 바람직하게, 상기 화학식 1의 치환기 중
- [0032]  $A^1$ 는 NH 또는 NCH<sub>3</sub>이고,
- [0033]  $A^2$ 는 H, CH<sub>3</sub>, 혹은 페닐이고,
- [0034] X은 -H, -Cl, -Br, -SR<sup>1</sup>, 메틸, 에틸, t-부틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 페닐, 4-플루오로페닐, 및 4-메틸페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기이고,
- [0035] Y은 페닐, 4-플루오로페닐, 4,4 -디플루오로사이클로헥실, 피란, 싸이오피란, 아이소프로필 혹은 싸이클로프로필이며,
- [0036] R<sup>1</sup>는 메틸, 에틸, 아이소프로필, 프로필, 벤질, 4-메틸벤질 혹은 4-클로로벤질이다.
- [0038] 본 발명자들은 앞서 언급한 목적을 달성하기 위하여, 특히 PDE9A 저해 활성은 높고, 또 이들에 대한 선택성 또한 높은 화합물들 및 이들의 용도를 확보하기 위하여 다양한 화합물들을 합성 후 다양한 평가실험을 수행하였으며, 최종적으로 본 발명의 화합물들이 본 발명의 목적에 적합함을 확인하여 본 발명을 완성하였다.
- [0039] 비-한정적인, 본 발명에 따른 바람직한 화합물의 예로는 하기 표 1의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0041] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이, 화학식 2으로 표시되는 화합물과 화학식 3로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 2로 표시되는 화합물을 얻는 단계를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0042] [반응식 1]



[0043]

[0044] 상기 반응식 1에서, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, X 및 Y는 상기 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0045] 이하, 본 발명에 따른 상기 반응식 1로 표시되는 제조방법에 대하여 상세히 설명한다.

[0047] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 상기 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 2으로 표시되는 카르복실산 화합물 및 화학식 3로 표시되는 아민 화합물을 출발물질로 사용하여 축합 반응을 통하여 제조할 수 있다.

[0049] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 화학식 2으로 표시되는 화합물과 화학식 3로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 단계로서, 구체적으로, 화학식 2으로 표시되는 화합물과 화학식 3로 표시되는 화합물을 축합제 존재하에 축합반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수 있으며, 보다 구체적으로, 화학식 2으로 표시되는 카르복실산 화합물과 화학식 3로 표시되는 아민 화합물을 축합제 및 염기 존재하에 축합반응시켜 아마이드 본드를 가지는 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[0050] 이때, 상기 축합반응은 통상적인 두가지 방법을 통하여 수행할 수 있으며, 구체적인 예로는 다음과 같다.

[0052] **제법 1-A**

[0053] 상기 반응식 1의 화학식 3으로 표시되는 화합물과 화학식 4로 표시되는 화합물을 염기 존재하에 축합제를 사용하는 방법을 통하여 제조할 수 있다.

[0054] 이때, 사용 가능한 사용가능한 축합제로는 유기포스포러스계열의 시약으로 비스 (2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스포닉 클로라이드 (BOP-Cl), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(다이메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP), 다이페닐포스포닐아자이드(diphenylphosphonylazide, DPPA) 등이 있고, 카보다이이미드 계열의 시약으로 다이사이클로헥실카보다이이미드(DCC), 다이아이소프로필카보다이이미드(DIC), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드(EDC)등이 있고, N,N-카보닐다이이미다졸(N,N-carbonyldiimidazole), O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로니움-헥사플루오로포스페이트 (HBTU), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트 (

[0055] 1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-Oxide Hexafluorophosphate , HATU),

[0056] 2-클로로-1-메틸피리디늄 아이오다이드 (2-Chloro-1-methylpyridinium Iodide) (CMPI), 2-플로로-4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진 (2-Chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine, CDMT) 등을 사용할 수 있다.

[0057] 또한, 상기 염기는 반응을 촉진하고 수율을 높이기 위하여 사용되며, 사용가능한 염기로는 N,N-다이메틸아미노 피리딘(DMAP), 피리딘, 트리아에틸아민, N,N-다이이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]-7-운데센 (DBU) 등의 유기염기 또는 소듐바이카보네이트, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 무기염기가 있으며, 이를 단독

또는 혼합하여, 당량 또는 과량으로 사용할 수 있다.

[0058] 나아가, 반응 용매는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디클로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매, 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 아로마틱 하이드로카본용매, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드, 아세트나이트릴 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 반응 온도는 0℃에서 용매의 비등점까지이다.

[0060] **제법 1-B**

[0061] 또한, 상기 반응식 1의 화학식 3으로 표시되는 카르복실산 화합물을 공지의 방법에 의해 아실할라이드, 카르복실산 무수물 또는 활성 에스터(active ester)(예, p-나이트로페닐 에스터, N-하이드록시석신이미드 에스터, 페타플루오로페닐 에스터 등)로 변환시킨 후, 화학식 3로 표시되는 아민 화합물과 염기 존재하에 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.

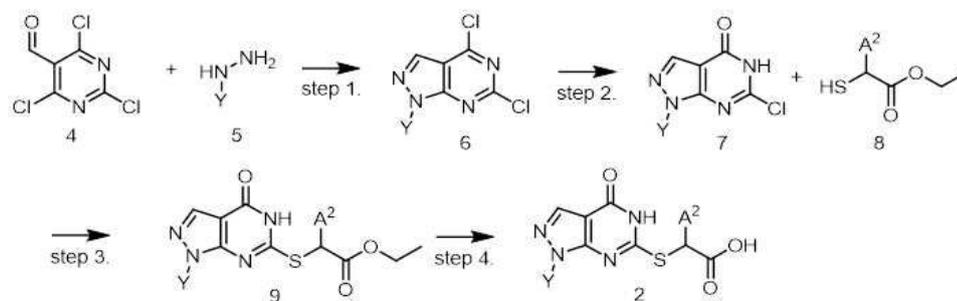
[0062] 이때, 상기 염기로는 트라이에틸아민, 디이소프로필에틸아민과 같은 삼차아민 유기염기와 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산세슘, 수산화바륨 등과 같은 무기염기가 있으며, 이를 단독 또는 혼합하여, 당량 또는 과량으로 사용할 수 있다.

[0063] 또한, 상기 반응에서 사용 가능한 용매로는 다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매와 1,2-다이클로로메탄, 혹은 1,2-다이클로로에탄 같은 할로젠 포함 용매 그리고 벤젠, 톨루엔 같은 아로마틱 하이드로카본용매등이 있으며, 이를 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있고, 용매 없이도 반응시킬 수 있다. 반응 온도는 0℃에서 용매의 비등점까지이다.

[0065] **출발물질(화학식 2으로 표시되는 화합물)의 제법**

[0066] 상기 반응식 1의 출발 물질인 화학식 2의 화합물은 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이, 화학식 4로 표시되는 화합물을 화학식 5으로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 6으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(step 1); 및 상기 step 1에서 얻은 화학식 6으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 7으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(step 2); 상기 step 2에서 얻은 화학식 7으로 표시되는 화합물을 화학식 8으로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 9으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(step 3); 및 상기 step 3에서 얻은 화학식 9으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 2으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(step 4)를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[0067] [반응식 2]



[0068] .

[0069] 상기 반응식 2에서, Y 과 A<sup>2</sup>은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0071] 이하, 상기 반응식 2로 표시되는 제조방법에 대하여 상세히 설명한다.

[0072] 상기 반응식 2로 표시되는 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 화학식 4로 표시되는 화합물을 화학식 5으로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 6으로 표시되는 화합물을 얻는 단계로, 구체적으로, 화학식 4로 표시되는 알데하이드 화합물과 염기 조건하에 하이드라진으로 불리우는 화합물 5과 고리화 반응을 통해 화학식 6으로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.

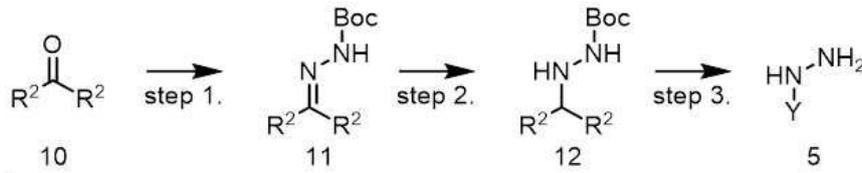
[0073] 상기 반응에서 화학식 5로 표시되는 화합물은 상업적으로 시판되는 화합물들을 사용 가능하며, 화학식 6으로 표시되는 화합물을 상업적으로 시판되는 화합물을 사용하거나 대응되는 케톤 화합물로부터 공지의 방법으로 제조하여 사용할 수 있다.

[0074] 또한, 상기 반응에서 사용가능한 염기로는 피페리딘이 대표적이며, 이외에 피롤리딘, 피리딘, 트라이에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, DBU 등의 유기염기를 사용하거나, NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 등의 무기염기를 당량

또는 과량 사용할 수 있다.

- [0075] 또한, 반응 용매는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등과 같은 에테르 용매, 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 방향족 하이드로카본 용매, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올과 같은 저급 알코올, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세트나이트릴, 물 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있고 반응온도는 0℃에서 용매의 비등점까지이다.
- [0077] 상기 반응식 2로 표시되는 제조방법에 있어서, 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 얻은 화학식 6으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 7으로 표시되는 화합물을 얻는 단계로, 구체적으로, 상기 단계 1에서 얻은 화학식 6으로 표시되는 에스테르 화합물을 염기 또는 산 조건하에 가수분해 반응시켜 화학식 6으로 표시되는 카르복실산 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0078] 이때, 상기 염기로는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산세슘, 수산화바륨등과 같은 무기염기가 있으며, 이를 단독 또는 혼합하여 당량 또는 과량 사용할 수 있으며, 상기 산으로는 염산, 황산, 메탄설폰산 등을 사용할 수 있고, 상기를 단독 또는 혼합하여, 당량 또는 과량사용할 수 있다.
- [0079] 또한, 상기 반응에서 사용 가능한 용매로는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디클로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매, 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 아로마틱 하이드로카본용매, 메탄올, 에탄올과 같은 알코올계 용매, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세트나이트릴, 물 등이 있으며, 이를 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 반응 온도는 0℃에서 용매의 비등점까지이다.
- [0081] 상기 반응식 2로 표시되는 제조방법에 있어서, 상기 단계 3는 상기 단계 2에서 얻은 화학식 7으로 표시되는 화합물과 화학식 8으로 표기되는 싸이올과 반응시켜 화학식 9으로 표시되는 화합물을 얻는 단계로, 구체적으로, 상기 단계 2에서 얻은 화학식 7으로 표시되는 클로린이 치환되어 있는 피라졸로피리미딘은 화합물과 화학식 8으로 표기되는 싸이올을 염기 조건하에 치환 반응시켜 화학식 9으로 표시되는 에스테르 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0082] 이때, 상기 염기로는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산세슘, 수산화바륨등과 같은 무기염기가 있으며, 이를 단독 또는 혼합하여 당량 또는 과량 사용할 수 있다.
- [0083] 또한, 상기 반응에서 사용 가능한 용매로는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디클로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매, 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 아로마틱 하이드로카본용매, 메탄올, 에탄올과 같은 알코올계 용매, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세트나이트릴, 물 등이 있으며, 이를 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 반응 온도는 0℃에서 용매의 비등점까지이다.
- [0085] 상기 반응식 2로 표시되는 제조방법에 있어서, 상기 단계 4는 상기 단계 3에서 얻은 화학식 9으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 2으로 표시되는 화합물을 얻는 단계로, 구체적으로, 상기 단계 3에서 얻은 화학식 9으로 표시되는 에스테르 화합물을 염기 또는 산 조건하에 가수분해 반응시켜 화학식 2으로 표시되는 카르복실산 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0086] 이때, 상기 염기로는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산세슘, 수산화바륨등과 같은 무기염기가 있으며, 이를 단독 또는 혼합하여 당량 또는 과량 사용할 수 있으며, 상기 산으로는 염산, 황산, 메탄설폰산 등을 사용할 수 있고, 상기를 단독 또는 혼합하여, 당량 또는 과량사용할 수 있다.
- [0087] 또한, 상기 반응에서 사용 가능한 용매로는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디클로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매, 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 아로마틱 하이드로카본용매, 메탄올, 에탄올과 같은 알코올계 용매, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세트나이트릴, 물 등이 있으며, 이를 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 반응 온도는 0℃에서 용매의 비등점까지이다.
- [0089] **출발물질(화학식 5로 표시되는 화합물)의 제법 1**
- [0090] 상기 반응식 2의 출발 물질인 화학식 5의 화합물은 Y의 종류에 따라 하기 반응식 3에 나타난 제조방법으로 제조할 수 있다.

[0091] [반응식 3]



[0092]

[0093] 상기 반응식 3에서, Y는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고; R<sup>2</sup>는 할로젠, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환 또는 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴 및 비치환 또는 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기이고, 여기서, R<sup>3</sup>는 독립적으로 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이다.

[0095] 이하, 상기 반응식 3으로 표시되는 제조방법에 대하여 상세히 설명한다.

[0097] 상기 반응식 3으로 표시되는 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 화학식 10로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 11로 표시되는 화합물을 얻는 단계이며, 구체적으로, 화학식 10로 표시되는 케톤 화합물과 터트-부틸 카바자이트와 축합 반응시켜 화학식 11으로 표시되는 이민 화합물을 제조하는 단계이다.

[0098] 또한, 상기 반응에서 사용 가능한 용매로는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디클로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매, 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 아로마틱 하이드로카본용매, 메탄올, 에탄올과 같은 알코올계 용매, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세트나이트릴, 물 등이 있으며, 이를 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 반응 온도는 0°C에서 용매의 비등점까지이다.

[0100] 상기 반응식 3으로 표시되는 제조방법에 있어서, 상기 단계 2은 상기 단계 1에서 얻은 화학식 11로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 12로 표시되는 화합물을 얻는 단계이며, 구체적으로, 화학식 11로 표시되는 이민 화합물과 금속환원제와 환원반응시켜 화학식 12으로 표시되는 하이드라진 화합물을 제조하는 단계이다.

[0101] 상기 반응에서 사용가능한 금속환원제는 소듐 보로하이드라이드 (NaBH<sub>4</sub>), 소듐트리아세톡시 보로하이드라이드 (NaBH(OAc)<sub>3</sub>), 소듐 시아노 보로하이드라이드(NaBH<sub>3</sub>CN)를 사용할 수 있다.

[0102] 또한, 상기 반응에서 사용 가능한 용매로는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디클로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매, 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 아로마틱 하이드로카본용매, 메탄올, 에탄올과 같은 알코올계 용매, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세트나이트릴, 물 등이 있으며, 이를 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 반응 온도는 0°C에서 용매의 비등점까지이다.

[0104] 상기 반응식 3으로 표시되는 제조방법에 있어서, 상기 단계 3은 상기 단계 2에서 얻은 화학식 12로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 5로 표시되는 화합물을 얻는 단계이며, 구체적으로, 화학식 12로 표시되는 하이드라진 화합물의 아민 보호기를 탈보호 반응을 통해 제거하여 화학식 5로 표시되는 최종 화합물을 제조하는 단계이다

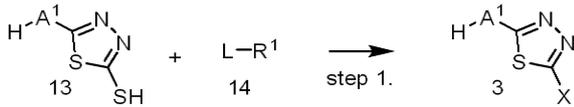
[0105] 본 발명에서는 산 조건을 사용하였으며, 상기 산으로는 염산, 황산, 메탄설포산, 트리플루오로아세트산 등을 사용할 수 있다.

[0106] 또한, 상기 반응에서 사용 가능한 용매로는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디클로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매, 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 아로마틱 하이드로카본용매, 메탄올, 에탄올과 같은 알코올계 용매, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세트나이트릴, 물 등이 있으며, 이를 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 반응 온도는 0°C에서 용매의 비등점까지이다.

[0108] **출발물질(화학식 3로 표시되는 화합물)의 제법 1**

[0109] 상기 반응식 1의 출발 물질인 화학식 3의 화합물은 X의 종류에 따라 하기 반응식 3에 나타낸 제조방법으로 제조할 수 있다.

[0111] [반응식 4]



[0112]

[0113] 상기 반응식 4에서, A<sup>1</sup>는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고; X는 SR<sup>1</sup>이며; L는 클로로, 브로모 혹은 아이오딘이며; R<sup>1</sup>는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0115] 이하, 상기 반응식 4으로 표시되는 제조방법에 대하여 상세히 설명한다.

[0117] 상기 반응식 3으로 표시되는 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 화학식 13로 표시되는 화합물을 화학식 14로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 3로 표시되는 화합물을 얻는 단계이며, 구체적으로, 화학식 13로 표시되는 싸이아다디아졸 싸이올 화합물과 화학식 14로 표시되는 알킬 할라이드와 염기 조건하에 치환 반응시켜 화학식 3으로 표시되는 싸이아다디아졸 아민 화합물을 제조하는 단계이다.

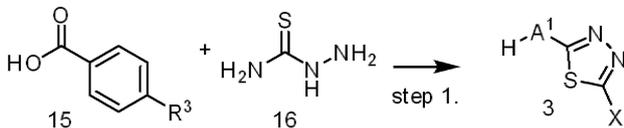
[0118] 이때, 상기 염기로는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산세슘, 수산화바륨등과 같은 무기염기 혹은, 피페리딘, 피롤리딘, 피리딘, 트라이에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, DBU 등의 유기염기를 사용하거나 이를 단독 또는 혼합하여 당량 또는 과량 사용할 수 있다.

[0119] 또한, 상기 반응에서 사용 가능한 용매로는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디클로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매, 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 아로마틱 하이드로카본용매, 메탄올, 에탄올과 같은 알코올계 용매, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세토나이트릴, 물 등이 있으며, 이를 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 반응 온도는 0℃에서 용매의 비등점까지이다.

[0121] **출발물질(화학식 3로 표시되는 화합물)의 제법 2**

[0122] 상기 반응식 1의 출발 물질인 화학식 3의 화합물은 X의 종류에 따라 하기 반응식 5에 나타난 제조방법으로 제조할 수 있다.

[0123] [반응식 5]



[0124]

[0125] 상기 반응식 5에서, R<sup>3</sup>는 할로젠, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환 또는 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴 및 비치환 또는 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기이고, 여기서, R<sup>3</sup>는 독립적으로 C<sub>1-10</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이다.

[0127] 이하, 상기 반응식 5로 표시되는 제조방법에 대하여 상세히 설명한다.

[0129] 상기 반응식 5로 표시되는 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 화학식 15로 표시되는 화합물을 화학식 16로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 3로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이며, 구체적으로, 화학식 15로 표시되는 벤조닉산 화합물을 화학식 16로 표시되는 싸이오세미카바자이드 화합물과의 염소화시약 존재하에 고리화 반응시켜 화학식 3로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

[0130] 상기 반응에서 사용가능한 염소화시약은 염화티오닐 (SOCl<sub>2</sub>), 포스포닐클로라이드 (POCl<sub>3</sub>)등을 사용할 수 있다.

[0131] 반응 용매는 물 등 수용성 용매, 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있고 반응 온도는 0℃에서 용매의 비등점까지이다.

[0133] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적으로 유효한 양, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

- [0134] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 질병(disease) 또는 상태(condition)를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 질병 또는 상태(condition)는 Phosphodiesterase 9A 관련 질환이다.
- [0135] 즉, 본 발명은 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 이용하는 것을 특징으로 하는 의약 용도를 제공한다. 일 양태에서, 본 발명의 의약 용도는 Phosphodiesterase 9A 관련 질환이다.
- [0136] 일 양태에서, 상기 Phosphodiesterase 9A 관련 질환은 신경학적 질환 또는 정신 질환이다. 일 양태에서, 상기 신경학적 질환 또는 정신 질환은 알츠하이머병, 헌팅턴(Huntington) 병, 소체 치매 (Lewy body demntia) 또는 피크 증후군(Pick's syndrome)이다.
- [0137] 또 다른 양태에서, 상기 Phosphodiesterase 9A 관련 질환은 심부전, 특히 심박출량 보존 심부전 그리고 겸상적혈구병(sickle cell disease)이다.
- [0139] 본 발명의 화합물은 일반적으로 치료적으로 유효한 양이 투여된다. 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의하여 이러한 경로에 적당한 약학 조성물의 형태, 그리고 의도된 치료를 위하여 효과적인 투여량으로 투여될 수 있다. 효과적인 투여량은 단일 또는 분할 투여로 일반적으로 약 0.001 내지 약 100 mg/체중kg/일이고, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 50 mg/kg/일이다. 나이, 중, 및 치료될 질병 또는 상태(condition)에 따라 이 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 적합할 수 있다. 다른 경우에는, 여전히 더 큰 투여량이 해로운 부작용없이 사용될 수 있다. 더 큰 투여량은 하루 동안 투여를 위하여, 여러 작은 투여량으로 분할될 수 있다. 적절한 투여량을 결정하기 위한 방법들이 본 발명이 속한 분야에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 문헌 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., 20th ed., 2000이 이용될 수 있다.
- [0141] 상기 설명된 질병 또는 상태(condition)의 치료를 위하여, 본 명세서에서 설명된 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 다음과 같이 투여될 수 있다.
- [0142] 구강 투여(Oral administration)
- [0143] 본 발명의 화합물은 구강으로 투여될 수 있으며, 구강은 연하(swallowing)를 포함하는 개념이다. 구강 투여에 의하여 본 발명의 화합물이 위장관(gastrointestinal tract)에 들어가거나, 예를 들어, 구강(buccal) 또는 설하(sublingual) 투여와 같이, 입으로부터 혈류로 직접적으로 흡수될 수 있다.
- [0144] 구강 투여를 위한 적합한 조성물은 고형상, 액상, 겔(gel), 또는 파우더 형상일 수 있으며, 정제(tablet), 로젠지(lozenge), 캡슐(capsule), 과립제, 산제 등의 제형을 가질 수 있다.
- [0145] 구강 투여를 위한 조성물은 선택적으로 장용 코팅(enteric coating)될 수 있으며, 장용 코팅을 통하여 지연된(delayed) 또는 지속된(sustained) 방출을 나타낼 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 구강 투여를 위한 조성물은 즉시 또는 변형된(modified) 방출 패턴을 가진 제형일 수 있다.
- [0146] 액체 제형은 용액, 시럽 및 현탁액을 포함할 수 있으며, 이러한 액상 조성물은 연질 또는 경질 캡슐 내에 함유된 형태일 수 있다. 이러한 제형은 약학적으로 허용 가능한 담체, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 셀룰로오스, 또는 오일(oil)을 포함할 수 있다. 상기 제형은 또한 하나 이상의 유효제 및/또는 현탁제를 포함할 수 있다.
- [0147] 정제(tablet) 제형에서, 활성 성분인 약물의 양은 정제 총 중량 대비 약 0.05 중량% 내지 약 95 중량%, 더욱 일반적으로 제형의 약 2 중량% 내지 약 50 중량%로 존재할 수 있다. 또한, 정제는 약 0.5 중량% 내지 약 35 중량%, 더욱 일반적으로 제형의 약 2 중량% 내지 약 25 중량%를 포함하는 붕해제를 함유할 수 있다. 붕해제의 예로는 유당, 전분, 소디움스타치글리콜레이트, 크로스포비돈, 크로스카멜로스소디움(croscarmellose sodium), 말토덱스트린 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0148] 정제로 제조하기 위해 포함되는 적합한 활택제는 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량% 양으로 존재할 수 있고, 탈크(talc), 이산화규소, 스테아린산, 칼슘, 아연 또는 마그네슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트 등이 활택제로 사용될 수 있으나, 본 발명은 이러한 첨가제들의 종류에 한정되는 것은 아니다.
- [0149] 정제로 제조하기 위한 결합제(binder)로는 젤라틴, 폴리에틸렌글리콜, 당(sugar), 검(gum), 녹말(starch), 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 등이 사용될 수 있으며, 정제로 제조하기 위한 적합한 희석제로는 만니톨, 자일리톨, 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 솔비톨, 녹말

(starch), 미결정셀룰로오스 등이 사용될 수 있으나, 본 발명은 이러한 첨가제들의 종류에 한정되는 것은 아니다.

[0150] 선택적으로 정제에 포함될 수 있는 가용화제는 정제 총 중량 대비 약 0.1 중량% 내지 약 3 중량% 양이 사용될 수 있고, 예를 들어, 폴리소르베이트, 소듐 라우릴설페이트, 소듐 도데실설페이트, 프로필렌 카보네이트, 디에틸렌글리콜모노에틸에테르, 디메틸이소소르비드, 폴리옥시에틸렌글리콜화된 천연 또는 수소화 피마자유, HCORTM(Nikkol), 올레일에스테르, 젤루시어(Gelucire™), 카프릴릭/카프릴산 모노/디글리세리드, 소르비탄지방산에스테르, 솔루톨HSTM 등이 본 발명에 따른 약학 조성물에 사용될 수 있으나, 본 발명은 이러한 가용화제의 구체적 종류에 한정되는 것은 아니다.

[0151] 비경구 투여(Parenteral Administration)

[0152] 본 발명의 화합물은 혈류, 근육, 또는 내장 내로 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여를 위한 적합한 방법은 정맥내(intravenous), 근육내(intra-muscular), 피하 동맥내(subcutaneous intraarterial), 복강내(intraperitoneal), 척추강내(intrathecal), 두개내(intracranial) 주사 등을 포함한다. 비경구 투여를 위한 적합한 장치는 (바늘 및 바늘 없는 주사기를 포함하는) 주사기(injector) 및 주입 방법(infusion method)을 포함한다.

[0153] 비경구 투여를 위한 조성물은 즉시 또는 변형된 방출 패턴을 가진 제형일 수 있으며, 변형된 방출 패턴은 지연된(delayed) 또는 지속된(sustained) 방출 패턴일 수 있다.

[0154] 대부분의 비경구 제형은 액상 조성물이며, 이러한 액상 조성물은 본 발명에 따른 약효 성분, 염, 완충제, 등장화제 등을 포함하는 수용액이다.

[0155] 비경구 제형은 또한 건조된 형태(예를 들어, 동결 건조) 또는 멸균 비-수용액으로서 제조될 수 있다. 이들 제형은 멸균수(sterile water)와 같은 적합한 비히클(vehicle)과 함께 사용될 수 있다. 용해도 증강제(solubility-enhancing agents) 또한 비경구 용액의 제조에 사용될 수 있다.

[0156] 국소 투여(Topical Administration)

[0157] 본 발명의 화합물은 피부 또는 점막으로 국소적으로 투여될 수 있다. 이 국소 투여를 위한 제형은 로션, 용액, 크림, 젤, 하이드로젤, 연고, 폼(foam), 임플란트(implant), 패치 등을 포함한다. 국소 투여 제형을 위한 약학적으로 허용 가능한 담체는 물, 알코올, 미네랄 오일, 글리세린, 폴리에틸렌글리콜 등을 포함할 수 있다. 국소 투여는 또한 전기천공법(electroporation), 이온도입법(iontophoresis), 음파영동(phonophoresis) 등에 의하여 수행될 수 있다.

[0158] 국소 투여를 위한 조성물은 즉시 또는 변형된 방출 패턴을 가진 제형일 수 있으며, 변형된 방출 패턴은 지연된(delayed) 또는 지속된(sustained) 방출 패턴일 수 있다.

**발명의 효과**

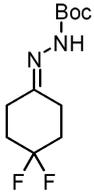
[0159] 본 발명은 PDE 9A 활성을 저해하여 다양한 약리 활성을 나타낼 수 있는 화합물, 이들을 유효 성분으로 포함하는 약학 조성물, 이들의 의약 용도(특히 신경병적 질환 및 정신 질환의 치료 또는 개선 용도) 및 이들을 치료 또는 예방이 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0160] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 등을 들어 상세하게 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예들에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 실시예들은 본 발명이 속한 분야에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0162] <제조예 1> (4,4-다이플루오로싸이클로헥실)하이드라진 하이드로젠클로라이드의 제조

[0163] 단계 1: tert-부틸 2-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실리덴)하이드라진-1-카복실레이트의 제조



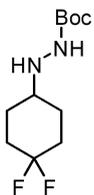
[0164]

[0165] 4,4-다이플루오로싸이클로헥사논 300 mg (2.24 mmol)을 10 ml의 헥산에 용해시키고 tert-부틸 카바자이트 296 mg (2.24 mmol)을 첨가하여 3시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 농축하여 목적 화합물을 100%의 수율로 550 mg (2.24 mmol)을 얻었다.

[0166] Rf = 0.30 (헥산 : 에틸아세테이트 = 3 : 1, v/v)

[0167] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.72 (br s, 1H), 2.45 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.99-2.12 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)

[0169] 단계 2: tert-부틸 2-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)하이드라진-1-카복실레이트 의 제조



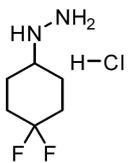
[0170]

[0171] 상기 단계 1에서 합성한 tert-부틸 2-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실리덴)하이드라진-1-카복실레이트 550 mg (2.21 mmol)을 10 ml의 THF에 용해시키고 소듐 트리아세톡시 보로하이드라이드 950 mg (4.48 mmol)을 첨가하여 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 100 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 100 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 : 에틸아세테이트 = 3 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 84%의 수율로 465 mg (1.86 mmol)을 얻었다.

[0172] Rf = 0.45 (헥산 : 에틸아세테이트 = 3 : 1, v/v)

[0173] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.20 (br s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 2.86-2.95 (m, 1H), 1.93-2.11 (m, 2H), 1.59-1.83 (m, 4H), 1.41-1.49 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)

[0175] 단계 3: (4,4-다이플루오로싸이클로헥실)하이드라진 하이드로젠클로라이드의 제조

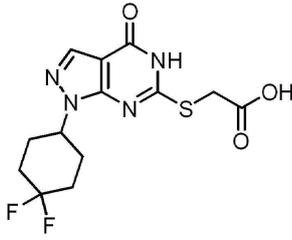


[0176]

[0177] 상기 단계 2에서 합성한 tert-부틸 2-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)하이드라진-1-카복실레이트 465 mg (1.86 mmol)을 10 ml의 메탄올에 용해시키고 염산을 첨가하여 50도씨에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 반응액을 감압 농축하여 목적 화합물을 96%의 수율로 335 mg (1.79 mmol)을 얻었다.

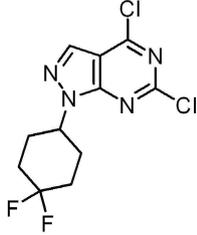
[0178] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.05-3.12 (m, 1H), 1.96-2.09 (m, 4H), 1.79-1.91 (m, 2H), 1.52-1.59 (m, 2H)

[0180] <제조예 2> 2-((1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산의 제조



[0181]

[0182] 단계 1: 4,6-다이클로로-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 제조



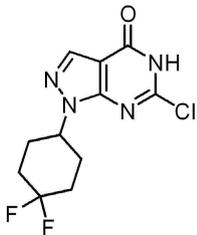
[0183]

[0184] 2,4,6-트리클로로피리미딘-5-카발데하이드 340 mg (1.61 mmol)을 6 ml의 에탄올에 용해시키고 -78도씨에서 상기 제조예 1 단계 3에서 합성한 (4,4-다이플루오로싸이클로헥실)하이드라진 하이드로클로라이드 300 mg (1.61 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민 0.86 ml (4.82 mmol)을 첨가하여 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 100 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 100 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na2SO4)으로 건조시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 73%의 수율로 360 mg (1.17 mmol)을 얻었다.

[0185] Rf = 0.35 (헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1, v/v)

[0186] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.57 (s, 1H), 4.97-5.04 (m, 1H), 2.13-2.23 (m, 6H), 2.03-2.07 (m, 2H)

[0188] 단계 2: 6-클로로-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



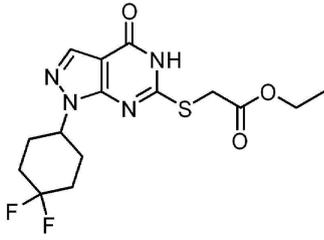
[0189]

[0190] 상기 단계 1에서 제조한 4,6-다이클로로-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 340 mg (1.11 mmol)을 6 ml의 THF에 용해시키고 2N 수산화나트륨 1 ml (1.11 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 6N 염산으로 산성화시키고 석출된 고체화합물을 필터하여 목적 화합물을 99%의 수율로 320 mg (1.10 mmol)을 얻었다.

[0191] Rf = 0.40 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0192] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11 (s, 1H), 4.77-4.81 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 6H), 1.94-2.00 (m, 2H)

[0194] 단계 3: 에틸 2-((1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세테이트의 제조



[0195]

[0196]

상기 단계 2에서 제조한 6-클로로-1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 150 mg (0.520 mmol)과 탄산칼륨 153 mg (1.559 mmol), 에틸 싸이오글리콜레이트 119  $\mu$ l (1.091 mmol)을 3 ml DMF에 용해시킨 후 90  $^{\circ}$ C에서 3시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트와 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 1N 염산, 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/디클로로메탄 = 3%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 170 mg (0.457 mmol) 88% 수율로 얻었다.

[0197]

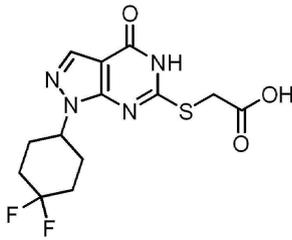
Rf = 0.60 (노말 헥산 : 에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

[0198]

$^1$ H NMR (300 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  7.95 (s, 1H), 4.68-4.80 (m, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.92-2.38 (m, 8H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[0200]

단계 4: 2-((1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산의 제조



[0201]

[0202]

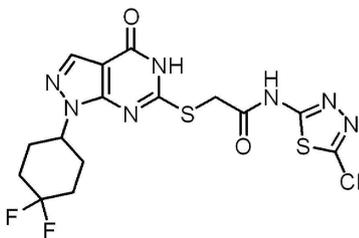
상기 단계 3에서 제조한 에틸 2-((1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세테이트 162 mg (0.435 mmol)을 3 ml 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 후 2N 수산화나트륨을 첨가하여 상온에서 1시간 30분 교반하였다. 반응 종결 후 1N 염산으로 중화하고 에틸 아세테이트와 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축하여 고체 목적 화합물을 151 mg (0.435 mmol) 99% 수율로 얻었다.

[0203]

$^1$ H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.87 (brs, 1H), 12.60 (brs, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.65-4.73 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 1.95-2.23 (m, 8H)

[0205]

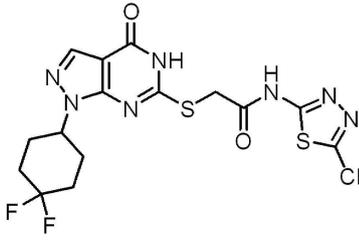
<실시예 1> 2-((1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)아세타미드의 제조



[0206]

[0207]

단계 1: 2-((1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)아세타미드의 제조



[0208]

[0209]

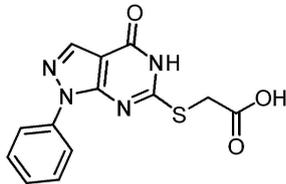
제조예 2에서 합성한 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.116 mmol), 5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 24 mg (0.174 mmol), CMP1 59 mg (0.232 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 41 ul (0.232 mmol)을 첨가하여 50 °C에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 12.6 mg (0.027 mmol) 24% 수율로 얻었다.

[0210]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.35 (brs, 1H), 12.63 (brs, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.47-4.61 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 1.65-2.14 (m, 8H)

[0212]

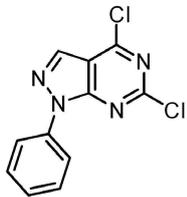
<제조예 3> 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산의 제조



[0213]

[0214]

단계 1: 4,6-다이클로로-1-페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 제조



[0215]

[0216]

2,4,6-트리클로로피리미딘-5-카발데하이드 2 g (9.44 mmol)을 30 ml의 에탄올에 용해시키고 -78도씨에서 페닐하이드라진 하이드로클로라이드 0.9 ml (9.44 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민 4.8 ml (28.32 mmol)을 첨가하여 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 300 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 200 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 68%의 수율로 1.7 g (6.41 mmol)을 얻었다.

[0217]

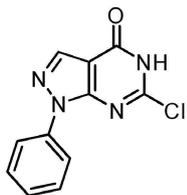
R<sub>f</sub> = 0.50 (헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1, v/v)

[0218]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 8.5, 7.6 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H)

[0220]

단계 2: 6-클로로-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0221]

[0222]

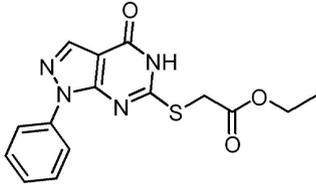
상기 단계 1에서 제조한 4,6-다이클로로-1-페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 1.9 g (8.98 mmol)을 20 ml의 THF에 용해시키고 2N 수산화나트륨 10 ml (17.96 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후,

6N 염산으로 산성화시키고 석출된 고체화합물을 필터하여 목적 화합물을 99%의 수율로 2.2 g (8.98 mmol)을 얻었다.

[0223] Rf = 0.23 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0224] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.47 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 8.0, 7.4 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H)

[0226] 단계 3: 에틸 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세테이트제조



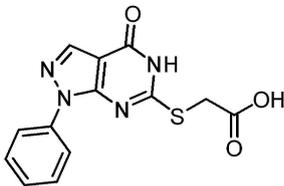
[0227]

[0228] 상기 단계 2에서 제조한 6-클로로-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 1 g (4.054 mmol)과 탄산칼륨 1.644 g (12.162 mmol)을 15 ml DMF에 용해시킨 후 에틸싸이오 클리콜레이트 930 ul (4.514 mmol)을 첨가하여 90 °C에서 3시간 30분 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트와 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (노말 헥산 : 에틸 아세테이트 = 3:1->1:1 -> 메탄올/디클로로메탄 = 5%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 1.117 g (3.381 mmol) 83% 수율로 얻었다.

[0229] Rf = 0.53 (노말 헥산 : 에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

[0230] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8.15 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.36-7.43 (m, 1H), 4.03-4.12 (m, 4H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[0232] 단계 4: 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산의 제조

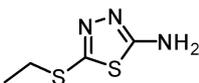


[0233]

[0234] 상기 단계 3에서 제조한 에틸 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세테이트 1.117 g (3.381 mmol)을 20 ml 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 후 2N 수산화나트륨을 첨가하여 상온에서 1시간 교반하였다. 반응 종결 후 1N 염산으로 중화하고 에틸 아세테이트와 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축하여 고체 목적 화합물을 928 mg (3.07 mmol) 91% 수율로 얻었다.

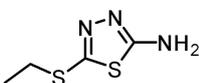
[0235] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.01 (brs, 1H), 12.84 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 1H), 4.03 (s, 2H)

[0237] <제조예 4> 5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다디아졸-2-아민의 제조



[0238]

[0239] 단계 1: 5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다디아졸-2-아민 의 제조



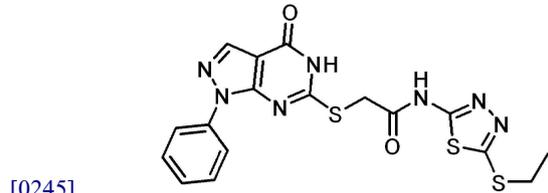
[0240]

[0241] 5-아미노-1,3,4-싸이아다디아졸-2-싸이올 2 g (15.96 mmol)과 수산화칼륨 1.01 g (18.02 mmol)을 아이소프로필

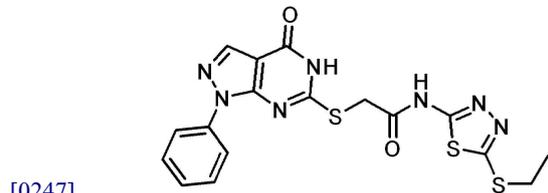
알콜 20 ml 과 물 15 ml 에 용해시킨 후 아이도에탄 1.27 ml (15.767 mmol)을 천천히 첨가하여 상온에서 4시간 60 도에서 1시간 동안 교반시킨다. 반응 종결 후 얼음물 70 ml에 첨가 하고 0℃에서 30분간 방치한다. 생성된 고체를 물과 함께 여과세척 하여 고체 목적 화합물을 1.238 g (7.678 mmol) 48% 수율로 얻었다.

[0242] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.15 (brs, 2H), 3.18 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

[0244] <실시예 2> N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드의 제조



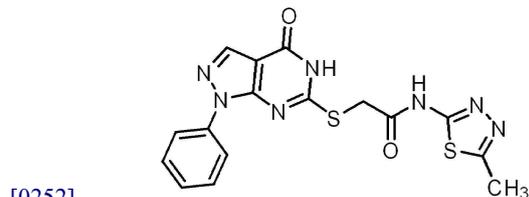
[0246] 단계 1: N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드 의 제조



[0248] 제조예 3에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 28 mg (0.093 mmol), 제조예 3에서 합성한 5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 18 mg (0.111 mmol) 과 2-클로로-1-메틸-피리디늄 아이오딘 36 mg (0.140 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 24 ul (0.140 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 21.1 mg (0.047 mmol) 51% 수율로 얻었다.

[0249] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.82-13.08 (m 2H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.19-7.35 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 3.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[0251] <실시예 3> N-(5-메틸-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드의 제조



[0253] 단계 1: N-(5-메틸-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드의 제조



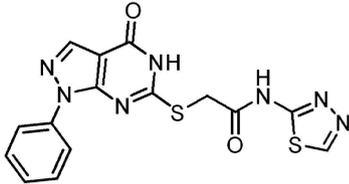
[0255] 제조예 3에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 50 mg (0.165 mmol), 2-아미노-5-메틸-1,3,4-싸이아다리아졸 57 mg (0.496 mmol)과 2-클로로-1-메틸-피리디늄 아이오딘 63 mg (0.248 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 43 ul (0.248 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시

간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르, 에틸 아세테이트로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 37 mg (0.093 mmol) 56% 수율로 얻었다.

[0256]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.77-12.93 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.20-7.36 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 2.59 (s, 3H)

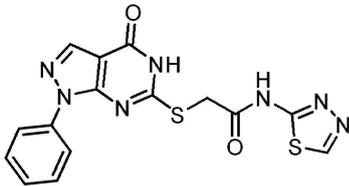
[0258] <실시예 4> 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(1,3,4-싸이아다아졸-2-닐)아세트아미드의 제조

[0259]



[0260] 단계 1: 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(1,3,4-싸이아다아졸-2-닐)아세트아미드의 제조

[0261]

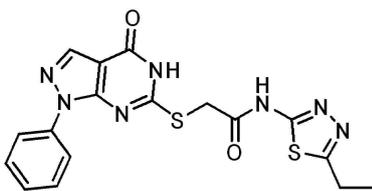


[0262] 제조예 3에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 50 mg (0.165 mmol), 2-아미노-1,3,4-싸이아다아디아졸 67 mg (0.660 mmol)과 2-클로로-1-메틸-피리디늄 아이오딘 84 mg (0.330 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 58  $\mu$ l (0.330 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르, 에틸 아세테이트로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 37.4 mg (0.097 mmol) 59% 수율로 얻었다.

[0263]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.00 (brs, 1H), 12.89 (brs, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 4.33 (s, 2H)

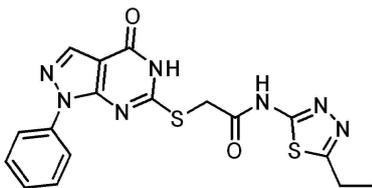
[0265] <실시예 5> N-(5-에틸-1,3,4-싸이아다아디아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드의 제조

[0266]



[0267] 단계 1: N-(5-에틸-1,3,4-싸이아다아디아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드의 제조

[0268]

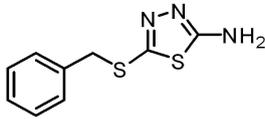


[0269] 제조예 3에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 50 mg (0.165 mmol), 2-아미노-5-에틸-1,3,4-싸이아다아디아졸 85 mg (0.660 mmol)과 2-클로로-1-메틸-피리디늄 아이오딘 84 mg (0.330 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 58  $\mu$ l (0.330 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시

간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르, 에틸 아세테이트로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 45 mg (0.109 mmol) 66% 수율로 얻었다.

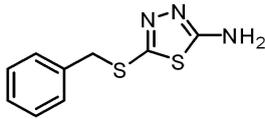
[0270]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.88 (brs, 1H), 12.82 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 4.31 (s, 2H)

[0272] <제조예 5> 5-(벤질싸이오)-1,3,4-싸이아다디아졸-2-아민의 제조



[0273]

[0274] 단계 1: 5-(벤질싸이오)-1,3,4-싸이아다디아졸-2-아민의 제조



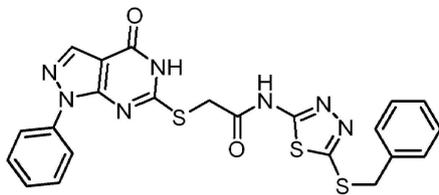
[0275]

[0276] 5-아미노-1,3,4-싸이아다디아졸-2-싸이올 200 mg (1.240 mmol)을 에탄올 5 ml에 용해시킨 후 2N 수산화나트륨과 벤질 브로마이드 155  $\mu\text{l}$  (1.302 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 1시간 동안 교반시킨다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/디클로로메탄 = 2%  $\rightarrow$  5%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 254 mg (1.137 mmol) 92% 수율로 얻었다.

[0277]  $R_f = 0.33$  (메탄올/디클로로메탄 = 5%, v/v)

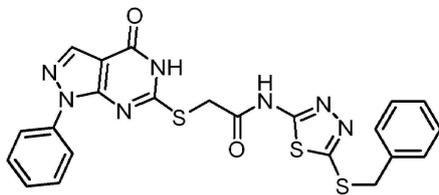
[0278]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.30-7.37 (m, 4H), 7.24-7.29 (m, 3H), 4.29 (s, 2H)

[0280] <실시예 6> N-(5-(벤질싸이오)-1,3,4-싸이아다디아졸-2-닐)-2-(4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드의 제조



[0281]

[0282] 단계 1: N-(5-(벤질싸이오)-1,3,4-싸이아다디아졸-2-닐)-2-(4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드의 제조



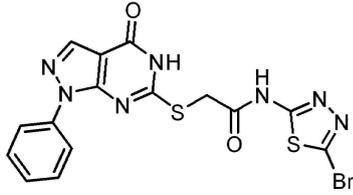
[0283]

[0284] 제조예 3에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 50 mg (0.165 mmol), 제조예 5에서 합성한 5-(벤질싸이오)-1,3,4-싸이아다디아졸-2-아민 154 mg (0.660 mmol)과 2-클로로-1-메틸-피리디늄 아이오딘 84 mg (0.330 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 58  $\mu\text{l}$  (0.330 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르, 메탄올, 에틸 아세테이트로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 44.8 mg (0.088 mmol) 53% 수율로 얻었다.

[0285]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.03 (brs, 1H), 12.88 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.20-7.31 (m, 6H), 4.45 (s, 2H), 4.30 (s, 2H)

[0287] <실시예 7> N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다디아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-

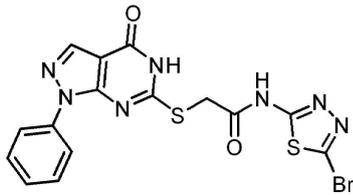
d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0288]

[0289]

단계 1 N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0290]

[0291]

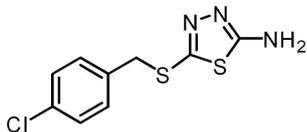
제조예 3에서 합성한 4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 50 mg (0.165 mmol), 2-아미노-5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸 119 mg (0.660 mmol)과 2-클로로-1-메틸-피리디늄 아이오딘 84 mg (0.330 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 58 ul (0.330 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르, 에틸 아세테이트로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 25.1 mg (0.054 mmol) 33% 수율로 얻었다.

[0292]

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.31 (brs, 1H), 12.90 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 4.34 (s, 2H)

[0294]

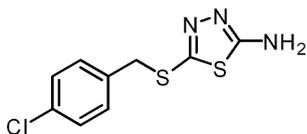
<제조예 6> 5-((4-클로로벤질)싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민제조



[0295]

[0296]

단계 1: 5-((4-클로로벤질)싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민제조



[0297]

[0298]

5-아미노-1,3,4-싸이아다리아졸-2-싸이올 200 mg (1.240 mmol)과 4-클로로벤질 브로마이드 268 mg (1.302 mmol)을 에탄올 5 ml에 용해시킨 후 2N 수산화나트륨을 첨가하여 상온에서 16시간 1시간 동안 교반시킨다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/디클로로메탄 = 2% -> 5%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 187 mg (0.756 mmol) 59% 수율로 얻었다.

[0299]

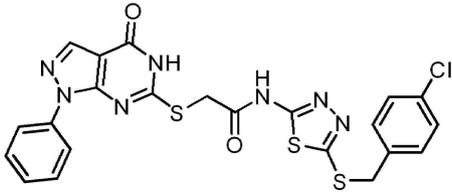
Rf = 0.21 (메탄올/디클로로메탄 = 5%, v/v)

[0300]

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.33-7.41 (m, 4H), 7.29 (brs, 2H), 4.28 (s, 2H)

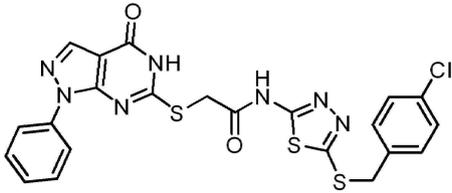
[0302]

<실시예 8> N-(5-((4-클로로벤질)싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-(4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0303]

[0304] 단계 1: N-(5-((4-클로로벤질)싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-(4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드의 제조

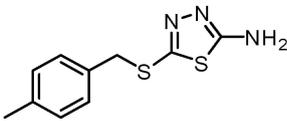


[0305]

[0306] 제조예 3에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 50 mg (0.165 mmol), 제조예 6에서 합성한 5-((4-클로로벤질)싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 170 mg (0.660 mmol)과 2-클로로-1-메틸-피리디늄 아이오딘 84 mg (0.330 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 58 ul (0.330 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르, 메탄올, 에틸 아세테이트로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 27.5 mg (0.051 mmol) 31% 수율로 얻었다.

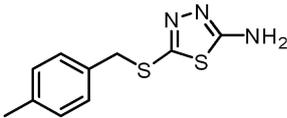
[0307] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.80-13.11 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.17-7.42 (m, 7H), 4.44 (s, 2H), 4.30 (s, 2H)

[0309] <제조예 7> 5-((4-메틸벤질)싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민제조



[0310]

[0311] 단계 1: 5-((4-메틸벤질)싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민제조



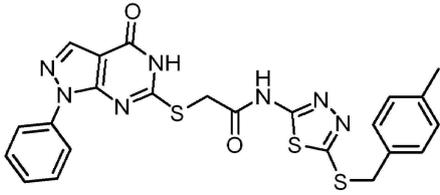
[0312]

[0313] 5-아미노-1,3,4-싸이아다리아졸-2-싸이올 200 mg (1.240 mmol)과 4-메틸벤질 브로마이드 241 mg (1.302 mmol)을 에탄올 5 ml에 용해시킨 후 2N 수산화나트륨을 첨가하여 상온에서 16시간 1시간 동안 교반시킨다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/디클로로메탄 = 2% -> 5%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 257 mg (1.083 mmol) 87% 수율로 얻었다.

[0314] R<sub>f</sub> = 0.20 (메탄올/디클로로메탄 = 5%, v/v)

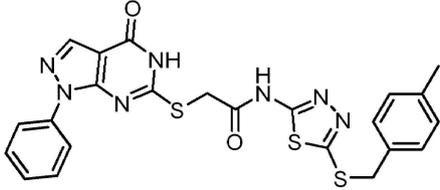
[0315] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.27 (brs, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.27 (s, 3H)

[0317] <실시예 9> N-(5-((4-메틸벤질)싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-(4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드의 제조



[0318]

[0319] 단계 1: N-(5-((4-메틸벤질)싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-(4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드의 제조



[0320]

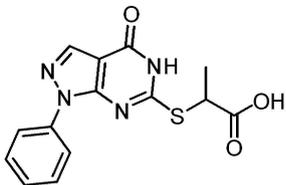
[0321] 제조예 3에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 50 mg (0.165 mmol), 제조예 7에서 합성한 5-((4-메틸벤질)싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 157 mg (0.660 mmol)과 2-클로로-1-메틸-피리디늄 아이오딘 84 mg (0.330 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 58 ul (0.330 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르, 메탄올, 에틸 아세테이트로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 30.6 mg (0.059 mmol) 36% 수율로 얻었다.

[0322]

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.87-13.06 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.19-7.31 (m, 5H), 7.03 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.20 (s, 3H)

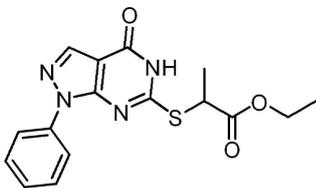
[0324]

<제조예 8> 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판오닉 산의 제조



[0325]

[0326] 단계 1: 에틸 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판오에이트 제조



[0327]

[0328] 상기 제조예3 단계 2에서 제조한 6-클로로-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 150 mg (0.608 mmol)과 탄산칼륨 252 mg (1.824 mmol)을 5 ml DMF에 용해시킨 후 에틸 2-머캅토 프로피오네이트 165 ul (1.277 mmol)을 첨가하여 90 °C에서 3시간 30분 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트과 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 1N 염산, 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (노말 헥산 : 에틸 아세테이트 = 3:1->1:1 -> 메탄올/디클로로메탄 = 5%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 154 mg (0.447 mmol) 74% 수율로 얻었다.

[0329]

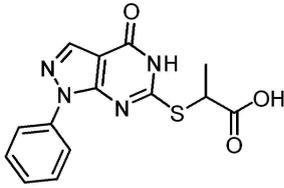
$R_f = 0.51$  (노말 헥산 : 에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

[0330]

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.45 (brs, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.50-7.55 (m, 2H),

7.35-7.40 (m, 1H), 4.58 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H), 4.06-4.13 (m, 1H), 1.71 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[0332] 단계 2: 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판오익 산 의 제조

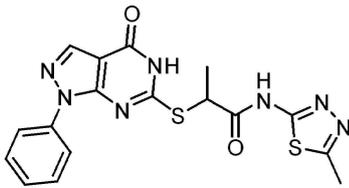


[0333]

[0334] 상기 단계 1에서 제조한 에틸 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판오익 에이트 146 mg (3.381 mmol)을 5 ml 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 후 2N 수산화나트륨을 첨가하여 상온에서 4시간 교반하였다. 반응 종결 후 1N 염산으로 중화하고 에틸 아세테이트과 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축하여 고체 목적 화합물을 134 mg (0.423 mmol) 99% 수율로 얻었다.

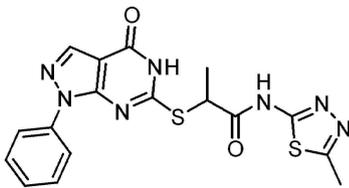
[0335] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.50-13.40 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 1H), 4.44 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 7.5 Hz, 3H)

[0337] <실시예 10> N-(5-메틸-1,3,4-싸이아다디아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드의 제조



[0338]

[0339] 단계 3: N-(5-메틸-1,3,4-싸이아다디아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드의 제조



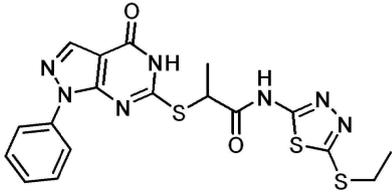
[0340]

[0341] 제조예 8에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판오익 산 30 mg (0.095 mmol), 2-아미노-5-메틸-1,3,4-싸이아다디아졸 22 mg (0.190 mmol), BOP-Cl 48 mg (0.190 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 TEA 26 ul (0.190 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응종결 후 에틸 아세테이트로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 1:1 -> 메탄올/디클로로메탄 = 5%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 13.6 mg (0.033 mmol) 35% 수율로 얻었다.

[0342] R<sub>f</sub> = 0.19 (Hex:EA = 1:1, v/v)

[0343] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.80-12.90 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 1H), 4.77 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.64 (d, J = 7.5 Hz, 3H)

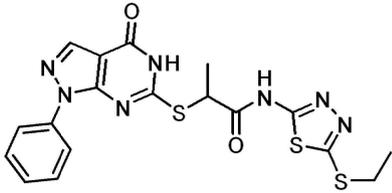
[0345] <실시예 11> N-(5-에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다디아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드의 제조



[0346]

[0347]

단계 1: N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드의 제조



[0348]

[0349]

제조예 8에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판오닉 산 40 mg (0.126 mmol), 제조예 4에서 합성한 5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 41 mg (0.253 mmol), BOP-C1 64 mg (0.253 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 TEA 35 ul (0.253 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응종결 후 에틸 아세테이트로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 1:1 -> 메탄올/디클로로메탄 = 5%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 19.8 mg (0.043 mmol) 34% 수율로 얻었다.

[0350]

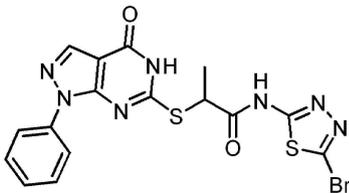
Rf = 0.18 (Hex:EA = 1:1, v/v)

[0351]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.07 (brs, 1H), 12.87 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 1H), 4.76 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.20 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

[0353]

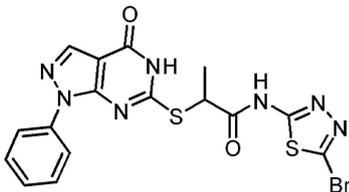
<실시예 12> N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드의 제조



[0354]

[0355]

단계 1: N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드의 제조



[0356]

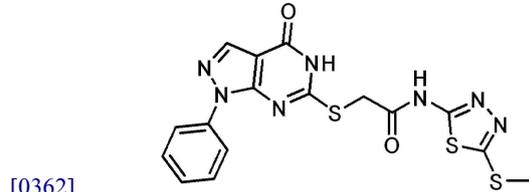
[0357]

제조예 8에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판오닉 산 40 mg (0.126 mmol), 5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 41 mg (0.253 mmol), BOP-C1 64 mg (0.253 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 TEA 35 ul (0.253 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응종결 후 에틸 아세테이트로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 1:1 -> 메탄올/디클로로메탄 = 3%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 13.1 mg (0.027 mmol) 22% 수율로 얻었다.

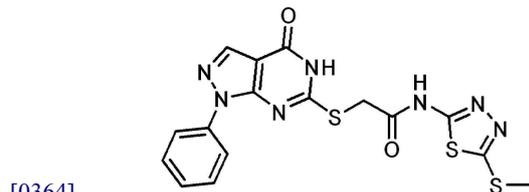
[0358] Rf = 0.43 (Hex:EA = 1:1, v/v)

[0359] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23 (s, 1H), 7.91 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 1H), 4.71 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 7.2 Hz, 3H)

[0361] <실시예 13> N-(5-(메틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드의 제조



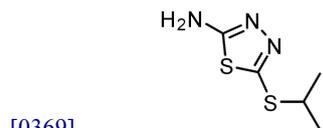
[0363] 단계 1: N-(5-(메틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드의 제조



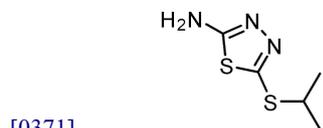
[0365] 제조예 3에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 50 mg (0.165 mmol), 5-(메틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 97 mg (0.660 mmol)과 2-클로로-1-메틸-피리디늄 아이오딘 84 mg (0.330 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 58 ul (0.330 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 56.3 mg (0.130 mmol) 79% 수율로 얻었다.

[0366] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.02 (brs, 1H), 12.89 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.21-7.37 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 2.69 (s, 3H)

[0368] <제조예 9> 5-(아이소프로필싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민의 제조



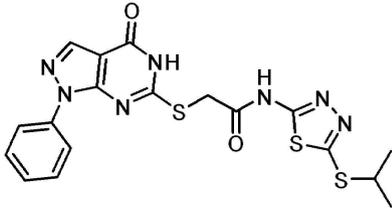
[0370] 단계 1: 5-(아이소프로필싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민의 제조



[0372] 5-아미노-1,3,4-싸이아다리아졸-2-싸이올 500 mg (3.754 mmol)과 수산화칼륨 316 mg (5.631 mmol)을 아이소프로필알콜 5 ml 과 물 3 ml 에 용해시킨 후 2-아이도프로판 375 ul (3.754 mmol)을 천천히 첨가하여 상온에서 4 시간 60 도에서 1시간 동안 교반시킨다. 반응 종결 후 얼음물 70 ml에 첨가 하고 0℃에서 30분간 방치한다. 생성된 고체를 물과 함께 여과세척 하여 고체 목적 화합물을 391 mg (2.231 mmol) 59% 수율로 얻었다.

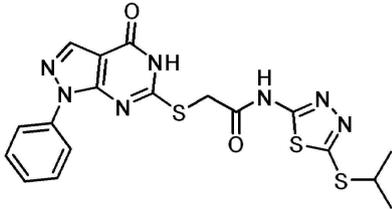
[0373] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.34 (brs, 2H), 3.50 (sep, J = 6.6 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

[0375] <실시예 14> N-(5-(이소프로필싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드의 제조



[0376]

[0377] 단계 1: N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다디아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드 의 제조

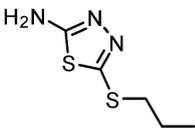


[0378]

[0379] 제조예 3에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 50 mg (0.165 mmol), 제조예 9에서 합성한 5-(아이소프로필)-1,3,4-싸이아다디아졸-2-아민 116 mg (0.660 mmol)과 2-클로로-1-메틸-피리디늄 아이오딘 84 mg (0.330 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 58 ul (0.330 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 40.9 mg (0.089 mmol) 54% 수율로 얻었다.

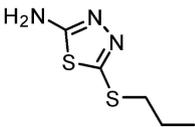
[0380] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.07 (brs, 1H), 12.99 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.18-7.33 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 3.66-3.78 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

[0382] <제조예 10> 5-(프로필싸이오)-1,3,4-싸이아다디아졸-2-아민의 제조



[0383]

[0384] 단계 1: 5-(프로필싸이오)-1,3,4-싸이아다디아졸-2-아민의 제조

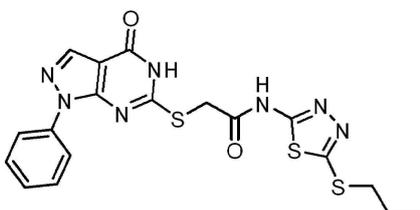


[0385]

[0386] 5-아미노-1,3,4-싸이아다디아졸-2-싸이올 500 mg (3.754 mmol)과 수산화칼륨 316 mg (5.631 mmol)을 아이소프로필알콜 5 ml 과 물 3 ml 에 용해시킨 후 1-아이도프로판 440 ul (4.505 mmol)을 천천히 첨가하여 상온에서 4 시간 60 도에서 1시간 동안 교반시킨다. 반응 종결 후 얼음물 70 ml에 첨가 하고 0℃에서 30분간 방치한다. 생성된 고체를 물과 함께 여과세척 하여 고체 목적 화합물을 530 mg (3.024 mmol) 81% 수율로 얻었다.

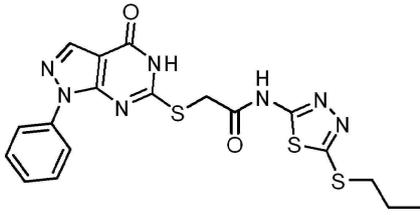
[0387] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.34 (brs, 2H), 3.50 (sep, J = 6.6 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

[0389] <실시예 15> N-(5-(이소프로필싸이오)-1,3,4-싸이아다디아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드의 제조



[0390]

[0391] 단계 1: N-(5-(이소프로필싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드의 제조

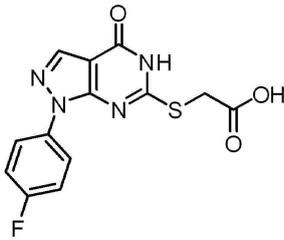


[0392]

[0393] 제조예 3에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 50 mg (0.165 mmol), 제조예 10에서 합성한 5-프로필-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 116 mg (0.660 mmol)과 2-클로로-1-메틸-피리디늄 아이오딘 84 mg (0.330 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 58 ul (0.330 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 40.9 mg (0.089 mmol) 54% 수율로 얻었다.

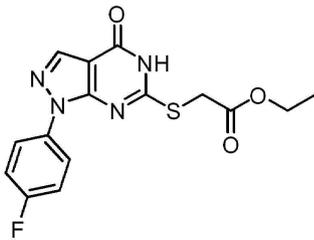
[0394]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.07 (brs, 1H), 12.99 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.18-7.33 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 3.66-3.78 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

[0396] <제조예 11> 2-((1-(4-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산의 제조



[0397]

[0398] 단계 1: 에틸 2-((1-(4-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트레이트의 제조



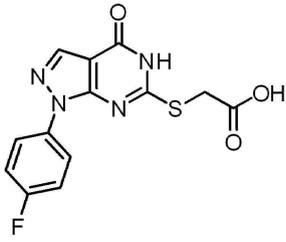
[0399]

[0400] 6-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 100 mg (0.378 mmol)과 탄산 칼륨 153 mg (2.232 mmol), 에틸 싸이오글리콜레이트 87 ul (0.794 mmol)을 3 ml DMF에 용해시킨 후 90 °C에서 3시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트와 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 1N 염산, 포화 소금 물로 세척 하였다. 감압 농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/디클로로메탄 = 3%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 106 mg (0.304 mmol) 81% 수율로 얻었다.

[0401] R<sub>f</sub> = 0.68 (노말 헥산 : 에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

[0402]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.86 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99-8.04 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.00 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 6.9 Hz, 3H)

[0404] 단계 2: 2-((1-(4-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산의 제조



[0405]

[0406]

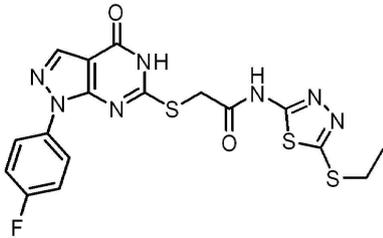
상기 단계 1에서 에틸 2-((1-(4-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세테이트 101 mg (0.290 mmol)을 3 ml 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 후 2N 수산화나트륨을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 1N 염산으로 중화하고 에틸 아세테이트와 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축하여 고체 목적 화합물을 63 mg (0.197 mmol) 68% 수율로 얻었다.

[0407]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.98 (brs, 1H), 12.84 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01-8.09 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 4.02 (s, 2H)

[0409]

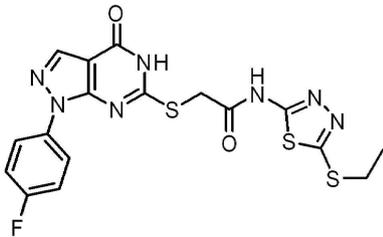
<실시예 16> N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-(4-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0410]

[0411]

단계 1 : N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-(4-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0412]

[0413]

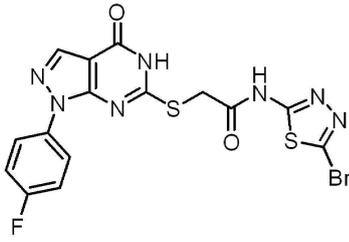
제조예 11에서 합성한 2-((1-(4-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 30 mg (0.094 mmol), 제조예3에서 합성한 5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 61 mg (0.376 mmol), CMP1 48 mg (0.187 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 33  $\mu$ l (0.187 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 9.4 mg (0.020 mmol) 22% 수율로 얻었다.

[0414]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.82-13.04 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (dd,  $J$  = 13.6, 8.8 Hz, 2H), 7.13 (dd,  $J$  = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.19 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H)

[0416]

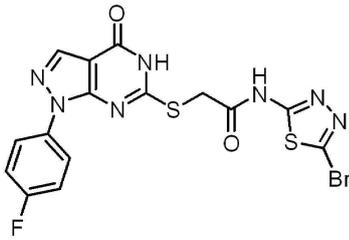
<실시예 17> N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-(4-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0417]

[0418]

단계 1: N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-(4-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0419]

[0420]

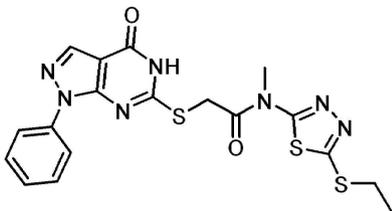
제조예 11에서 합성한 2-((1-(4-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 30 mg (0.094 mmol), 5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 68 mg (0.376 mmol), CMP1 48 mg (0.187 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 33 ul (0.187 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 9.4 mg (0.020 mmol) 22% 수율로 얻었다.

[0421]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.25 (brs, 1H), 12.91 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 13.8, 8.8 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 8.8, 8.5 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H)

[0423]

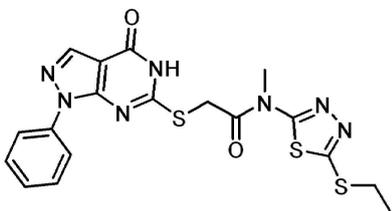
<실시예 19> N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-N-메틸-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0424]

[0425]

단계 1: N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-N-메틸-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0426]

[0427]

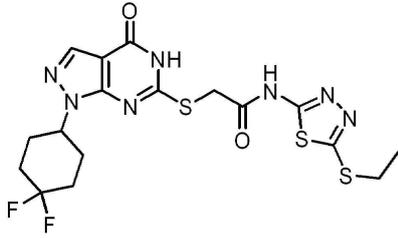
제조예 3에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 35 mg (0.114 mmol), 5-(메틸싸이오)-N-메틸-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 60 mg (0.342 mmol)과 2-클로로-1-메틸-피리디늄 아이오딘 58 mg (0.228 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 40 ul (0.228 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 31.3 mg (0.068 mmol) 60% 수율로 얻었다.

[0428]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.92 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 3H), 4.68

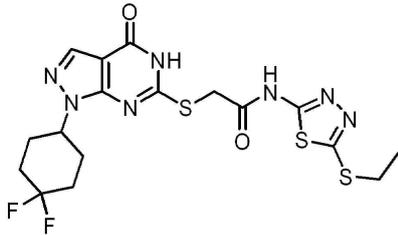
(s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[0430] <실시예 18> 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)아세트아미드의 제조



[0431]

[0432] 단계 1: 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)아세트아미드의 제조

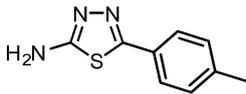


[0433]

[0434] 제조예 2에서 합성한 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.116 mmol), 제조예 4에서 합성한 5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 56 mg (0.348 mmol), HATU 88 mg (0.232 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 41 ul (0.232 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르로 세척 여과하여 고체 목적 화합물을 21 mg (0.043 mmol) 22% 수율로 얻었다.

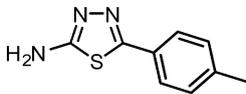
[0435] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.09 (brs, 1H), 12.62 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.46-4.55 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.66-2.01 (m, 8H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[0437] <제조예 12> 5-(p-톨릴)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민의 제조



[0438]

[0439] 단계 1: 5-(p-톨릴)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민의 제조



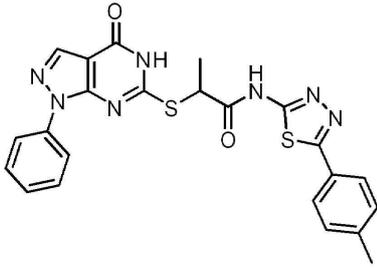
[0440]

[0441] 파라-톨루익에시드(500 mg, 3.67 mmol)을 과량의 포스포릴클로라이드에 녹인 후 싸이오세미카바자이드(1.004 g, 11.02 mmol)을 첨가한다. 75 °C 에서 2시간 반응 후 차갑게 한다. 그리고 물을 첨가한 후 4시간 동안 끓인 후 차갑게 한다. 50% 포타슘하이드록사이드 수용액으로 재결정 한 후 여과하면 96% 수율로 677 mg(3.52 mmol)을 수득하였다.

[0442] R<sub>f</sub>=0.45 (EA:HEX=1:10)

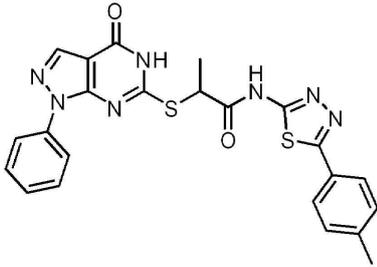
[0443] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.83 (br s, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H)

[0445] <실시예 20> 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)싸이오)-N-(5-(p-톨릴)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-일)프로판아마이드 의 제조



[0446]

[0447] 단계 1: 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)싸이오)프로판오익에 아디아아졸-2-일)프로판아마이드 의 제조



[0448]

[0449] 제조예 8에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)싸이오)프로판오익에 시드(40 mg, 0.165 mmol)을 디메틸포름아마이드에 녹인 후 제조예 12에서 합성한 5-(p-톨릴)-1,3,4-싸이아디아아졸-2-아민(101 mg, 0.661 mmol), HATU(50 mg, 0.33 mmol), HOAT(36 mg, 0.33 mmol), DIPEA(47  $\mu$ L, 0.33 mmol)을 첨가한다. 상온에서 12시간 이상 반응 후 차가운 물을 넣으면 하얀색 고체가 생긴다. 고체를 여과한 후 컬럼크로마토그래피(MeOH/MC 5%)하면 16% 수율로 10 mg(0.021 mmol)을 수득하였다.

[0450]

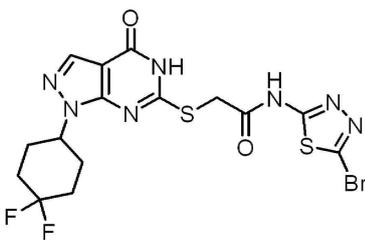
R<sub>f</sub> = 0.20 (EA:HEX = 2:1 )

[0451]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.03 (br s, 1H), 12.92 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 3H), 4.79 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 1H), 1.65 (d, J = 7.4 Hz, 3H)

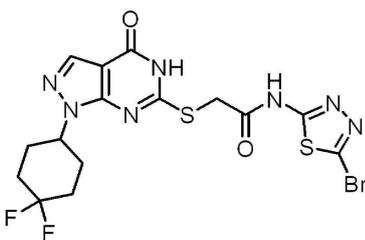
[0453]

<실시예 21> 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)N-(5-브로모-1,3,4-싸이아디아아졸-2-닐)아세트아미드의 제조



[0454]

[0455] 단계 1: 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)N-(5-브로모-1,3,4-싸이아디아아졸-2-닐)아세트아미드의 제조



[0456]

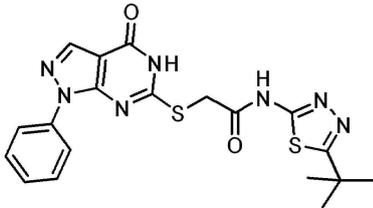
[0457] 실시예 2에서 합성한 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.116 mmol), 5-브로모-1,3,4-싸이아디아아졸-2-아민 65 mg (0.348 mmol),

CDMT 41 mg (0.232 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 NMM 26  $\mu$ l (0.232 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축된 여액을 컬럼 크로마토그래피 (핵산:에틸 아세테이트 = 1:1 -> 메탄올/디클로로메탄 5%)로 정제하여 고체 목적 화합물을 14 mg (0.028 mmol) 24% 수율로 얻었다.

[0458] Rf = 0.47 (메탄올/디클로로메탄 = 10%, v/v)

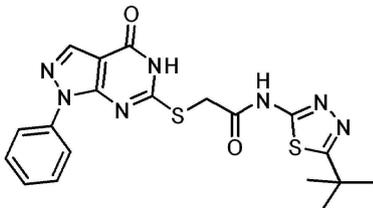
[0459] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.94 (s, 1H), 4.57-4.62 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 1.74-2.19 (m, 8H)

[0461] <실시예 22> N-(5-(터셔리-부틸)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0462]

[0463] 단계 1: N-(5-(터셔리-부틸)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조

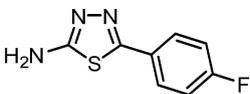


[0464]

[0465] 제조예 3에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.132 mmol), 5-터셔리부틸-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 62 mg (0.397 mmol)과 2-클로로-1-메틸-피리디늄 아이오딘 67 mg (0.264 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 46  $\mu$ l (0.264 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 23.5 mg (0.053 mmol) 40% 수율로 얻었다.

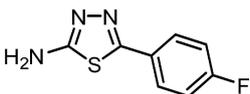
[0466] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.77-12.92 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.17-7.31 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 1.37 (s, 9H)

[0468] <제조예 13> 5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민의 제조



[0469]

[0470] 단계 1: 5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민의 제조



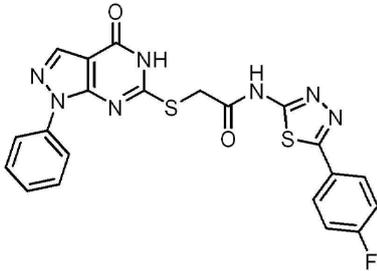
[0471]

[0472] 4-플루오로벤조익에시드(300 mg, 2.14 mmol)을 과량의 포스포릴클로라이드에 녹인 후 싸이오세미카바자이드(195 mg, 2.14 mmol)을 첨가한다. 75 oC 에서 2시간 반응 후 차갑게 한다. 그리고 물을 첨가한 후 4시간 동안 끓인 후 차갑게 한다. 50% 포타슘하이드록사이드 수용액으로 재결정 한 후 여과하면 56% 수율로 233 mg(1.20 mmol)을 수득하였다.

[0473] Rf = 0.32 ( EA:HEX = 3:1 )

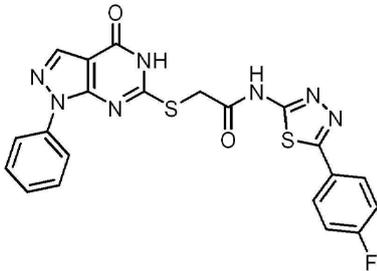
[0474]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.09 (br s, 1H), 12.91 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95-7.99 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.28-7.38 (m, 4H), 7.19-7.24 (m, 1H), 4.35 (s, 2H)

[0476] <실시예 23> N-(5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-일)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)싸이오)아세트아마이드 의 제조



[0477]

[0478] 단계 1: N-(5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-일)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)싸이오)아세트아마이드의 제조



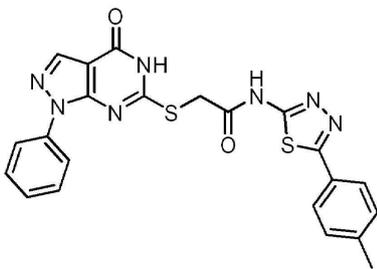
[0479]

[0480] 제조예 3에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)싸이오)아세트아마이드 (40 mg, 0.138 mmol)을 디메틸포름아마이드에 녹인 후 제조예 13에서 합성한 5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민(107 mg, 0.55 mmol), HATU(105 mg, 0.276 mmol), HOAT(37 mg, 0.276 mmol), DIPEA(48  $\mu\text{L}$ , 0.276 mmol)을 첨가한다. 상온에서 12시간 이상 반응 후 차가운 물을 넣으면 하얀색 고체가 생긴다. 고체를 여과한 후 컬럼크로마토그래피(EA:HEX = 3:1  $\rightarrow$  MeOH/MC = 5%) 분리 정제하면 61% 수율로 40 mg(0.084 mmol)을 수득하였다.

[0481]  $R_f$  = 0.32 (EA:HEX = 3:1)

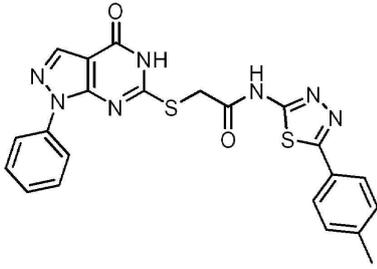
[0482]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.09 (br s, 1H), 12.91 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95-7.99 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.28-7.38 (m, 4H), 7.19-7.24 (m, 1H), 4.35 (s, 2H)

[0484] <실시예 24> 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)싸이오)-N-(5-(p-톨릴)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-일)아세트아마이드의 제조



[0485]

[0486] 단계 1: 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)싸이오)-N-(5-(p-톨릴)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-일)아세트아마이드의 제조



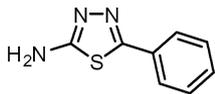
[0487]

[0488] 제조예 3에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)싸이오)아세트아미드 (40 mg, 0.138 mmol)을 디메틸포름아미드에 녹인 후 제조예 12에서 합성한 5-(p-톨릴)-1,3,4-싸이아다디아졸-2-아민(64 mg, 0.552 mmol), HATU(105 mg, 0.276 mmol), HOAT(37 mg, 0.276 mmol), DIPEA(48 uL, 0.276 mmol)을 첨가한다. 상온에서 12시간 이상 반응 후 차가운 물을 넣으면 하얀색 고체가 생긴다. 고체를 여과하면 59% 수율로 39 mg(0.081 mmol)을 수득하였다.

[0489] Rf = 0.35 ( EA:HEX = 3:1 )

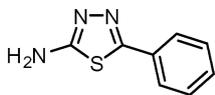
[0490] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.05 (br s, 1H), 12.89 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.28-7.33 (m, 4H), 7.19-7.24 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)

[0492] <제조예 14> 5-페닐-1,3,4-싸이아다디아졸-2-아민의 제조



[0493]

[0494] 단계 1: 5-페닐-1,3,4-싸이아다디아졸-2-아민의 제조



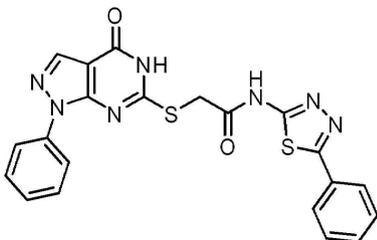
[0495]

[0496] 벤조익에시드(500 mg, 4.09 mmol)을 과량의 포스포릴클로라이드에 녹인 후 싸이오세미카바자이드(373 mg, 4.09 mmol)을 첨가한다. 75 oC 에서 2시간 반응 후 차갑게 한다. 그리고 물을 첨가한 후 4시간 동안 끓인 후 차갑게 한다. 50% 포타슘하이드록사이드 수용액으로 재결정 한 후 여과하면 41% 수율로 300 mg(1.68 mmol)을 수득하였다.

[0497] Rf=0.45 (EA:HEX=1:10)

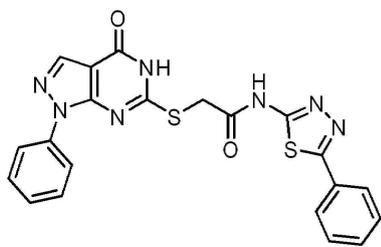
[0498] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.73 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 2H), 7.40-7.46 (m, 5H)

[0500] <실시예 25> N-(5-페닐-1,3,4-싸이아다디아졸-2-일)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)싸이오)아세트아미드의 제조



[0501]

[0502] 단계1: N-(5-페닐-1,3,4-싸이아다디아졸-2-일)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)싸이오)아세트아미드 의 제조



[0503]

[0504]

제조예 3에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)싸이오)아세트산에시드 (40 mg, 0.138 mmol)을 디메틸포름아마이드에 녹인 후 제조예 14에서 합성한 5-페닐-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민(42 mg, 0.413 mmol), HATU(105 mg, 0.276 mmol), HOAT(37 mg, 0.276 mmol), DIPEA(48  $\mu$ L, 0.276 mmol)을 첨가한다. 상온에서 12시간 이상 반응 후 차가운 물을 넣으면 하얀색 고체가 생긴다. 고체를 여과하면 74% 수율로 48 mg(0.102 mmol)을 수득하였다.

[0505]

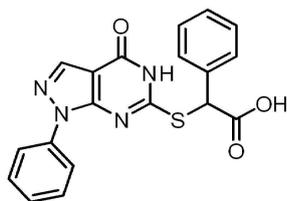
R<sub>f</sub> = 0.22 ( EA:HEX = 3:1 )

[0506]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.99 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.84-7.91 (m, 4H), 7.50-7.52 (m, 3H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H), 4.34 (s, 2H)

[0508]

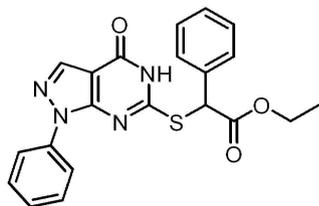
<제조예 15> 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)싸이오)-2-페닐아세트산의 제조



[0509]

[0510]

단계 1: 에틸 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)싸이오)-2-페닐아세테이트의 제조



[0511]

[0512]

제조예 3 단계 2에서 합성한 6-클로로-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 184 mg (0.744 mmol)과 탄산칼륨 302 mg (2.232 mmol), 에틸 2-머캅토-2-페닐아세테이트 219 mg (1.116 mmol)을 5 ml DMF에 용해시킨 후 90 °C에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트와 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 1N 염산, 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (노말 헥산 : 에틸 아세테이트 = 2:1->1:1 -> 메탄올/디클로로메탄 = 5%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 80 mg (0.197 mmol) 26% 수율로 얻었다.

[0513]

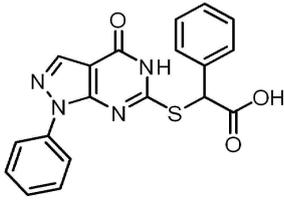
R<sub>f</sub> = 0.54 (노말 헥산 : 에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

[0514]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.22 (brs, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.36-7.43 (m, 4H), 5.65 (s, 1H), 4.14-4.21 (m, 1H), 3.99-4.07 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[0516]

단계 2 : 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)싸이오)-2-페닐아세트산의 제조

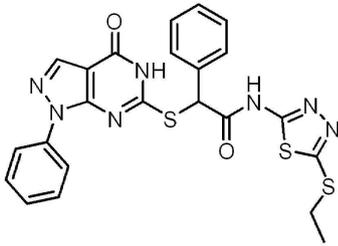


[0517]

[0518] 단계 1에서 합성한 에틸 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-2-페닐아세테이트 73 mg (0.180 mmol)을 3 ml 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 후 2N 수산화나트륨을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 1N 염산으로 중화하고 에틸 아세테이트와 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축하여 고체 목적 화합물을 71 mg (0.180 mmol) 99% 수율로 얻었다.

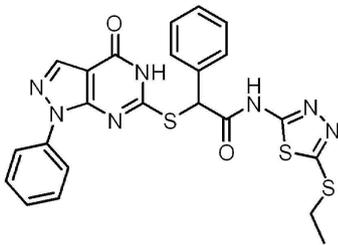
[0519] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48-7.59 (m, 4H), 7.35-7.44 (m, 4H), 5.63 (s, 1H)

[0521] <실시예 26> N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다디아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-2-페닐아세타미드



[0522]

[0523] 단계 1: N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다디아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-2-페닐아세타미드의 제조



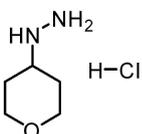
[0524]

[0525] 제조예 15에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-2-페닐아세트 산 28 mg (0.074 mmol), 제조예 4에서 합성한 5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다디아졸-2-아민 36 mg (0.368 mmol), BOP-Cl 38 mg (0.148 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 26 ul (0.148 mmol)을 첨가하여 상온에서 64시간 교반하였다. 반응 종결후 에틸 아세테이트로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 3:1 -> 1:1, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 5 mg (0.0096 mmol) 13% 수율로 얻었다.

[0526] R<sub>f</sub> = 0.45 (Hex:EA = 1:1, v/v)

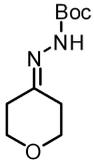
[0527] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8.15 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.30-7.43 (m, 5H), 7.19-7.26 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.20 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

[0529] <제조예 16> (테트라하이드로-2H-피란-4-일)하이드라진 하이드로클로라이드의 제조



[0530]

[0531] 단계 1: tert-부틸 2-(테트라하이드로-4H-4-일아텐)하이드라진-1-카복실레이트의 제조



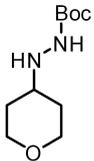
[0532]

[0533] 테트라하이드로-4H-피란4-온 3 g (29.96 mmol)을 60 ml의 헥산에 용해시키고 tert-부틸 카바자이트 3.96 g (29.96 mmol)을 첨가하여 3시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 농축하여 목적 화합물을 100%의 수율로 6.4 g (29.96 mmol)을 얻었다.

[0534] Rf = 0.19 (헥산 : 에틸아세테이트 = 1 : 1, v/v)

[0535] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.65 (br s, 1H), 3.69 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.27 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)

[0537] 단계 2: tert-부틸 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)하이드라진-1-카복실레이트의 제조



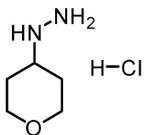
[0538]

[0539] 상기 단계 1에서 합성한 tert-부틸 2-(테트라하이드로-4H-4-일아텐)하이드라진-1-카복실레이트 6.4 g (29.96 mmol)을 50 ml의 THF에 용해시키고 소듐 트리아세톡시 보로하이드라이드 12.7 g (59.92 mmol)을 첨가하여 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 500 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 500 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 1 : 2, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 92%의 수율로 6 g (27.74 mmol)을 얻었다.Rf = 0.45 (헥산 : 에틸아세테이트 = 3 : 1, v/v)

[0540] Rf = 0.38 (헥산 : 에틸아세테이트 = 1 : 2, v/v)

[0541] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.24 (br s, 1H), 3.95-3.99 (m, 2H), 3.38-3.43 (m, 2H), 3.05-3.11 (m, 1H), 1.75-1.81 (m, 2H), 1.40-1.52 (m, 11H)

[0543] 단계 3: (테트라하이드로-2H-피란-4-일)하이드라진 하이드로젠클로라이드의 제조



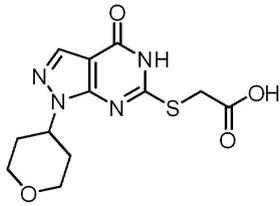
[0544]

[0545] 상기 단계 2에서 합성한 tert-부틸 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)하이드라진-1-카복실레이트 6 g (27.74 mmol)을 50 ml의 메탄올에 용해시키고 염산을 첨가하여 50도씨에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 반응액을 감압 농축하여 목적 화합물을 94%의 수율로 4 g (26.21 mmol)을 얻었다.

[0546] Rf = 0.00 (헥산 : 에틸아세테이트 = 3 : 1, v/v)

[0547] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.25 (br s, 1H), 3.83-3.92(m, 2H), 3.23-3.31 (m, 2H), 3.08-3.18 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 2H), 1.41-1.54 (m, 2H)

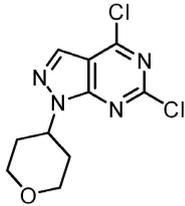
[0549] <제조예 17> 2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산의 제조



[0550]

[0551]

단계 1: 4,6-다이클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 제조



[0552]

[0553]

제조예 16에서 합성한 2,4,6-트리클로로피리미딘-5-카발데하이드 5.55 g (26.21 mmol)을 50 ml의 에탄올에 용해시키고 -78도씨에서 상기 단계 3에서 합성한 (테트라하이드로-2H-피란-4-일)하이드라진 하이드로젠클로라이드 4 g (26.21 mmol)와 N,N-다이아이스프로필에틸아민 14 ml (78.63 mmol)을 첨가하여 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 100 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 100 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na2SO4)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 91%의 수율로 6.5 g (23.80 mmol)을 얻었다.

[0554]

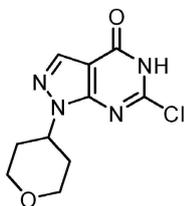
Rf = 0.20 (헥산 : 에틸아세테이트 = 9 : 1, v/v)

[0555]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.57 (s, 1H), 4.96-5.03 (m, 1H), 3.98-4.02 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H)

[0557]

단계 2: 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0558]

[0559]

상기 단계 1에서 제조한 4,6-다이클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 6.5 g (23.80 mmol)을 50 ml의 THF에 용해시키고 2N 수산화나트륨 25 ml (23.80 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 6N 염산으로 산성화시키고 석출된 고체화합물을 필터하여 목적 화합물을 89%의 수율로 5.4 g (21.20 mmol)을 얻었다.

[0560]

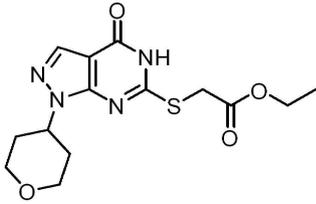
Rf = 0.20 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0561]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.21 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.75-4.81 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 2H), 1.81-1.86 (m, 2H)

[0563]

단계 3: 에틸 2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)싸이오)아세테이트의 제조



[0564]

[0565]

상기 단계 2에서 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 300 mg (1.178 mmol)과 탄산칼륨 478 mg (3.117 mmol), 에틸 싸이오클리코레이트 270 ul (2.474 mmol)을 5 ml DMF에 용해시킨 후 90 °C에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트와 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 1N 염산, 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/디클로로 메탄 3%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 374 mg (1.105 mmol) 94% 수율로 얻었다.

[0566]

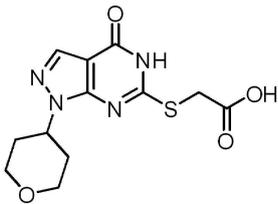
Rf = 0.27 (노말 헥산 : 에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

[0567]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.71 (brs, 1H), 8.04 (s, 1H), 4.68-4.81 (m, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11-4.20 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.54-3.65 (m, 2H), 2.29-2.45 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[0569]

단계 4: 2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산의 제조



[0570]

[0572]

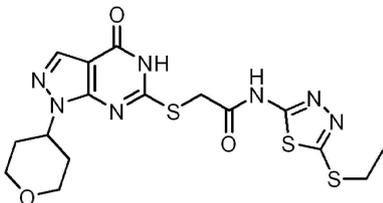
상기 단계 3에서 제조한 에틸 2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세테이트 360 mg (1.064 mmol)을 5 ml 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 후 2N 수산화 나트륨을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 1N 염산으로 중화하고 에틸 아세테이트와 테트라 하이드로퓨란으로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축하여 고체 목적 화합물을 277 mg (0.893 mmol) 84% 수율로 얻었다.

[0573]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.86 (brs, 1H), 12.54 (brs, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.65-4.78 (m, 1H), 3.94-4.03 (m, 4H), 3.41-3.52 (m, 2H), 1.99-2.15 (m, 2H), 1.79-1.88 (m, 2H)

[0575]

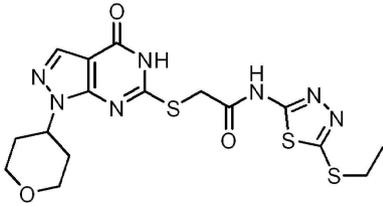
<실시예 27> N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0576]

[0577]

단계1: N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0578]

[0579]

제조예 17에서 합성한 2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.129 mmol), 제조예 4에서 합성한 5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 62 mg (0.387 mmol), CMPI 66 mg (0.258 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 45 ul (0.258 mmol)을 첨가하여 상온에서 72시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척하였다. 감압농축 한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1->메탄올/디클로로메탄 3%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 19.5 mg (0.043 mmol) 33% 수율로 얻었다.

[0580]

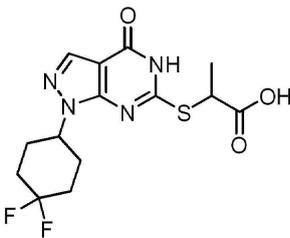
Rf = 0.23 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

[0581]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.96 (s, 1H), 4.48-4.56 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.15-3.24 (m, 4H), 1.89-1.99 (m, 2H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

[0583]

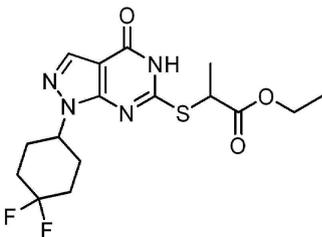
<제조예 18> 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판오익산의 제조



[0584]

[0585]

단계 1: 에틸 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판오익산의 제조



[0586]

[0587]

제조예 2 단계 2에서 합성한 6-클로로-1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 300 mg (1.039 mmol)과 탄산칼륨 431 mg (3.117 mmol), 에틸 2-머캅토프로피오네이트 282 ul (2.182 mmol)을 5 ml DMF에 용해시킨 후 90 °C에서 3시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트와 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 1N 염산, 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 2:1, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 201 mg (0.520 mmol) 50% 수율로 얻었다.

[0588]

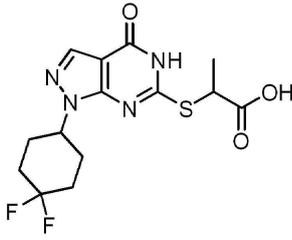
Rf = 0.65 (노말 헥산 : 에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

[0589]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.74 (brs, 1H), 8.03 (s, 1H), 4.61-4.74 (m, 1H), 4.49 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.09-4.31 (m, 2H), 2.24-2.48 (m, 4H), 1.88-2.13 (m, 4H), 1.70 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[0591]

단계 2: 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판오익산의 제조



[0592]

[0593]

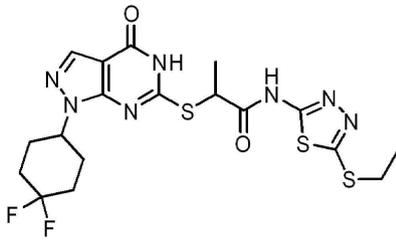
단계 1에서 합성한 에틸 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판오에이트 200 mg (0.518 mmol)을 3 ml 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 후 2N 수산화나트륨을 첨가하여 상온에서 1시간 30분 교반하였다. 반응 종결 후 1N 염산으로 중화하고 에틸 아세테이트와 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축하여 고체 목적 화합물을 166 mg (0.463 mmol) 89% 수율로 얻었다.

[0594]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.97 (s, 1H), 4.65-4.77 (m, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.93-2.23 (m, 8H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H)

[0596]

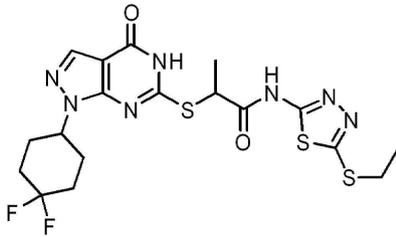
<실시예 28> 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)프로판아마이드의 제조



[0597]

[0598]

단계1: 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)프로판아마이드의 제조



[0599]

[0600]

제조예 18에서 합성한 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.112 mmol), 제조예 4에서 합성한 5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 54 mg (0.336 mmol), CDMT 39 mg (0.223 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 NMM 25  $\mu$ l (0.223 mmol)을 첨가하여 상온에서 48시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1.5:1->1:1.5, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 28.7 mg (0.057 mmol) 51% 수율로 얻었다.

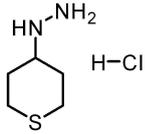
[0601]

Rf = 0.24 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

[0602]

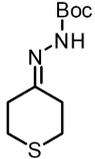
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  12.05-12.70 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 4.61-4.80 (m, 2H), 3.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.13-2.41 (m, 4H), 1.91-2.02 (m, 4H), 1.78 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[0604] <제조예 19> (테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)하이드라진 하이드로클로라이드의 제조



[0605]

[0606] 단계 1: tert-부틸 2-(테트라하이드로-4H-싸이오피란-4-일아텐)하이드라진-1-카복실레이트의 제조



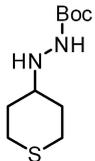
[0607]

[0608] 테트라하이드로-4H-싸이오피란-4-온 3.3 g (28.40 mmol)을 60 ml의 헥산에 용해시키고 tert-부틸 카바자이트 4.13 g (31.24 mmol)을 첨가하여 3시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 농축하여 목적 화합물을 100%의 수율로 6.5 g (28.40 mmol)을 얻었다.

[0609] Rf = 0.15 (헥산 : 에틸아세테이트 = 3 : 1, v/v)

[0610] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.67 (br s, 1H), 2.73-2.76 (m, 2H), 2.65-2.68 (m, 2H), 2.60-2.63 (m, 2H), 2.47-2.50 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)

[0612] 단계 2: tert-부틸 2-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)하이드라진-1-카복실레이트의 제조



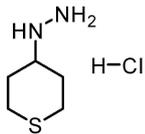
[0613]

[0615] 상기 단계 1에서 합성한 tert-부틸 2-(테트라하이드로-4H-싸이오피란-4-일아텐)하이드라진-1-카복실레이트 6.4 g (28.40 mmol)을 80 ml의 THF에 용해시키고 소듐 트리아세톡시 보로하이드라이드 12 g (56.80 mmol)을 첨가하여 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 300 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 300 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 2 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 98%의 수율로 6.5 g (27.97 mmol)을 얻었다.

[0616] Rf = 0.34 (헥산 : 에틸아세테이트 = 2 : 1, v/v)

[0617] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.20 (br s, 1H), 4.28 (br s, 1H), 2.65-2.73 (m, 3H), 2.05-2.49 (m, 2H), 1.93-1.98 (m, 2H), 1.34-1.43 (m, 1H)

[0619] 단계 3: (테트라하이드로-2H-피란-4-일)하이드라진 하이드로클로라이드의 제조

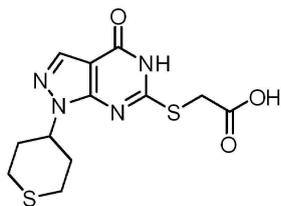


[0620]

[0621] 상기 단계 2에서 합성한 tert-부틸 2-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)하이드라진-1-카복실레이트 6.5 g (27.97 mmol)을 60 ml의 메탄올에 용해시키고 염산을 첨가하여 50도씨에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 반응액을 감압 농축하여 목적 화합물을 94%의 수율로 4.7 g (27.97 mmol)을 얻었다.

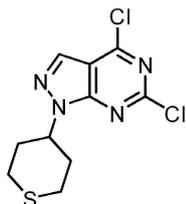
[0622] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.91-2.96 (m, 1H), 2.66-2.72 (m, 2H), 2.57-2.62 (m, 2H), 2.25-2.29 (m, 2H), 1.53-1.60 (m, 2H)

[0624] <제조예 20> 2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산의 제조



[0625]

[0626] 단계 1: 4,6-다이클로로-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 제조



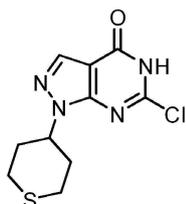
[0627]

[0628] 제조예 19에서 합성한 2,4,6-트리클로로피리미딘-5-카발데하이드 5.9 g (27.97 mmol)을 60 ml의 에탄올에 용해시키고 -78도씨에서 상기 단계 3에서 합성한 (테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)하이드라진 하이드로젠클로라이드 4.7 g (27.97 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민 15 ml (83.91 mmol)을 첨가하여 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 200 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 200 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨 (Na2SO4)으로 건조시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 86%의 수율로 7 g (24.20 mmol)을 얻었다.

[0629] Rf = 0.41 (헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1, v/v)

[0630] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.57 (s, 1H), 4.78-4.85 (m, 1H), 2.93-2.98 (m, 2H), 2.73-2.78 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 4H)

[0632] 단계 2: 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



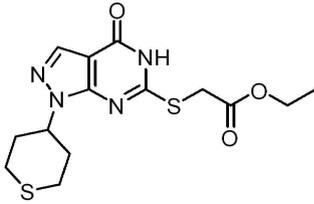
[0633]

[0634] 상기 단계 1에서 제조한 4,6-다이클로로-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 7 g (24.20 mmol)을 50 ml의 THF에 용해시키고 2N 수산화나트륨 25 ml (47.60 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 6N 염산으로 산성화시키고 석출된 고체화합물을 필터하여 목적 화합물을 87%의 수율로 5.7 g (21.05 mmol)을 얻었다.

[0635] Rf = 0.31 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0636] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.20 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.56-4.63 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 2H), 2.72-2.76 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 4H)

[0638] 단계 3: 에틸 2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세테이트의 제조



[0639]

[0641]

상기 단계 2에서 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-닐)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 200 mg (0.739 mmol)과 탄산칼륨 300 mg (2.216 mmol), 에틸 싸이오클로레이트 170  $\mu$ l (1.552 mmol)을 4 ml DMF에 용해시킨 후 90 °C에서 3 시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트과 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 1N 염산, 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 196 mg (0.553 mmol) 75% 수율로 얻었다.

[0642]

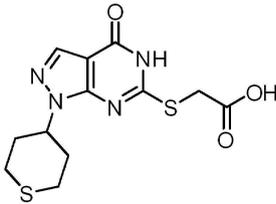
Rf = 0.47 (노말 헥산 : 에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

[0643]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.08 (brs, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.48-4.56 (m, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.79-2.93 (m, 4H), 2.36-2.46 (m, 2H), 2.21-2.28 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[0645]

단계 4: 2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산의 제조



[0646]

[0647]

상기 단계 3에서 제조한 에틸 2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세테이트 185 mg (0.522 mmol)을 5 ml 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 후 2N 수산화나트륨을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 1N 염산으로 중화하고 에틸 아세테이트과 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축하여 고체 목적 화합물을 173 mg (0.530 mmol) 99% 수율로 얻었다.

[0648]

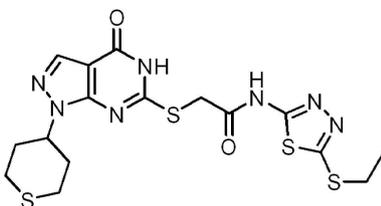
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.97 (s, 1H), 4.45-4.58 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.69-2.88 (m, 4H), 2.07-2.21 (m, 4H)

[0650]

<실시예

29>

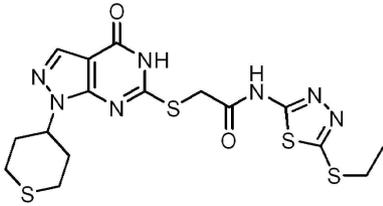
N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0651]

[0652]

단계 1: N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0653]

[0654]

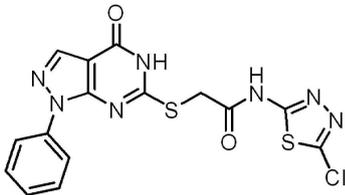
제조예 20에서 합성한 2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.123 mmol), 5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다디아졸-2-아민 63 mg (0.369 mmol), CMPI 63 mg (0.245 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 43 ul (0.245 mmol)을 첨가하여 상온에서 72시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 31.1 mg (0.066 mmol) 54% 수율로 얻었다.

[0655]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.07 (brs, 1H), 12.59 (brs, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.28-4.40 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.21 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.51-2.58 (m, 4H), 1.82-2.07 (m, 4H), 1.32 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

[0657]

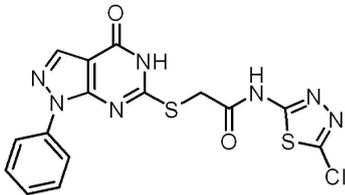
<실시예 30> N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다디아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드의 제조



[0658]

[0659]

단계 1: N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다디아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드의 제조



[0660]

[0661]

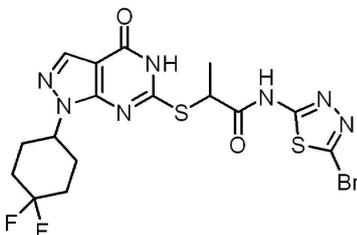
제조예 3에서 합성한 2-((4-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.132 mmol), 5-클로로-1,3,4-싸이아다디아졸-2-아민 54 mg (0.397 mmol)과 2-클로로-1,3-디메틸이미다조늄 테트라플루오로보레이트 58 mg (0.265 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 46 ul (0.264 mmol)을 첨가하여 50 °C에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 29 mg (0.069 mmol) 52% 수율로 얻었다.

[0662]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.91-13.20 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 1H), 4.33 (s, 2H)

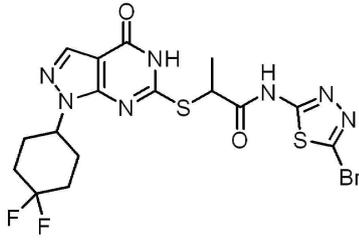
[0664]

<실시예 31> 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다디아졸-2-닐)프로판아미드의 제조



[0665]

[0666] 단계1: 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)-N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)프로판아마이드의 제조



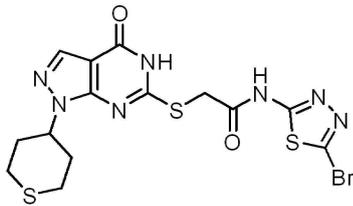
[0667]

[0668] 제조예 18에서 합성한 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 56 mg (0.156 mmol), 5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 84 mg (0.468 mmol), CDMT 80 mg (0.313 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 NMM 34 ul (0.313 mmol)을 첨가하여 50 °C에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 36 mg (0.069 mmol) 44% 수율로 얻었다.

[0669] Rf = 0.29 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

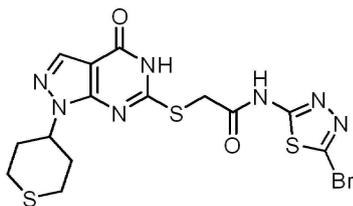
[0670] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.39 (brs, 1H), 12.63 (brs, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.69 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.48-4.60 (m, 1H), 1.65-2.28 (m, 8H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H)

[0672] <실시예 32> N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0673]

[0674] 단계 1: N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조

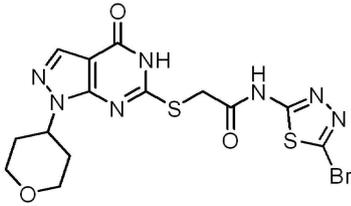


[0675]

[0676] 제조예 20에서 합성한 2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 50 mg (0.153 mmol), 5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 41 mg (0.229 mmol), CMPI 78 mg (0.306 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 53 ul (0.306 mmol)을 첨가하여 50 °C에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 17.9 mg (0.037 mmol) 24% 수율로 얻었다.

[0677] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.37 (brs, 1H), 12.61 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.31-3.49 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.51-2.60 (m, 4H), 1.84-2.05 (m, 4H)

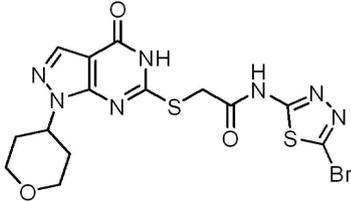
[0679] <실시예 33> N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0680]

[0681]

단계1: N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0682]

[0683]

제조예 17에서 합성한 2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 45 mg (0.145 mmol), 5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 78 mg (0.435 mmol), CMPI 74 mg (0.290 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 51 ul (0.290 mmol)을 첨가하여 50 °C에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압농축 한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1->메탄올/디클로로메탄 3%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 16.1 mg (0.034 mmol) 24% 수율로 얻었다.

[0684]

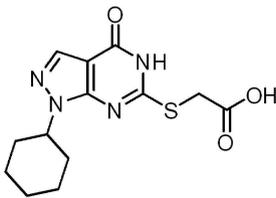
Rf = 0.11 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

[0685]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.39 (brs, 1H), 12.64 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.45-4.59 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.73-3.84 (m, 2H), 3.13-3.25 (m, 2H), 1.86-2.04 (m, 2H)

[0687]

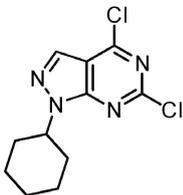
<제조예 21> 2-((1-싸이클로헥실-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산의 제조



[0688]

[0689]

단계 1: 4,6-다이클로로-1-싸이클로헥실-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 제조



[0690]

[0691]

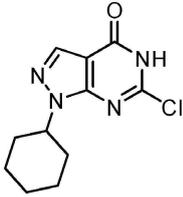
2,4,6-트리클로로피리미딘-5-카발데하이드 4.39 g (20.71 mmol)을 50 ml의 에탄올에 용해시키고 -78도씨에서 싸이클로헥실 하이드라진 하이드로젠클로라이드 3.12 g (20.71 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민 11 ml (62.13 mmol)을 첨가하여 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 200 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 200 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 92%의 수율로 5.2 g (19.18 mmol)을 얻었다.

[0692]

Rf = 0.39 (헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1, v/v)

[0693]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (s, 1H), 4.75-4.82 (m, 1H), 2.01-2.08 (m, 2H), 1.93-1.99 (m, 2H), 1.77-1.81 (m, 1H), 1.48-1.57 (m, 2H), 1.30-1.39 (m, 1H), 1.01-1.04 (m, 2H)

[0695] 단계 2: 6-클로로-1-싸이클로헥실-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



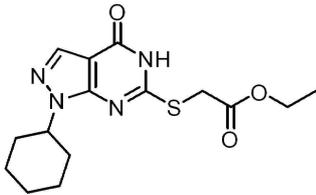
[0696]

[0697] 상기 단계 1에서 제조한 4,6-다이클로로-1-싸이클로헥실-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 5 g (18.44 mmol)을 12 ml의 THF에 용해시키고 2N 수산화나트륨 19 ml (36.88 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 6N 염산으로 산성화시키고 석출된 고체화합물을 필터하여 목적 화합물을 98%의 수율로 4.6 g (18.20 mmol)을 얻었다.

[0698]  $R_f$  = 0.35 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0699]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.18 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.46-4.52 (m, 1H), 1.80-1.87 (m, 4H), 1.66-1.69 (m, 1H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.18-1.25 (m, 1H)

[0701] 단계 3: 에틸 2-((1-싸이클로헥실-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산의 제조



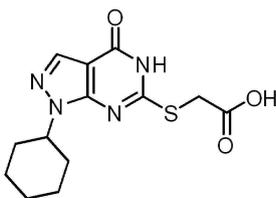
[0702]

[0703] 상기 단계 2에서 6-클로로-1-싸이클로헥실-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 400 mg (1.583 mmol)과 탄산칼륨 642 mg (4.749 mmol), 에틸 싸이오클로리데이트 363  $\mu\text{l}$  (3.324 mmol)을 5 ml DMF에 용해시킨 후 90  $^\circ\text{C}$ 에서 3 시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트와 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 1N 염산, 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 376 mg (1.118 mmol) 71% 수율로 얻었다.

[0704]  $R_f$  = 0.52 (노말 헥산 : 에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

[0705]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.58 (brs, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.45-4.57 (m, 1H), 4.25 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 1.89-2.04 (m, 6H), 1.69-1.80 (m, 2H), 1.35-1.53 (m, 2H), 1.31 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H)

[0707] 단계 4: 2-((1-싸이클로헥실-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산의 제조



[0708]

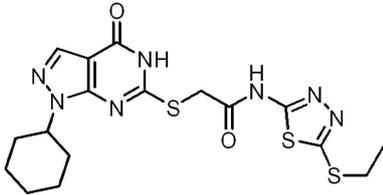
[0710] 상기 단계 3에서 제조한 에틸 2-((1-싸이클로헥실-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세테이트 370 mg (1.118 mmol)을 5 ml 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 후 2N 수산화나트륨을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 1N 염산으로 중화하고 에틸 아세테이트와 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축하여 고체 목적 화합물을 354 mg (1.118 mmol) 99% 수

율로 얻었다.

[0711] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.85 (brs, 1H), 12.53 (brs, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.38-4.52 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 1.61-1.92 (m, 7H), 1.18-1.50 (m, 3H)

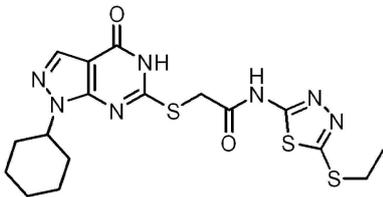
[0713] <실시예 34> N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-싸이클로헥실-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조

[0714]



[0715] 단계 1: N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-싸이클로헥실-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조

[0716]



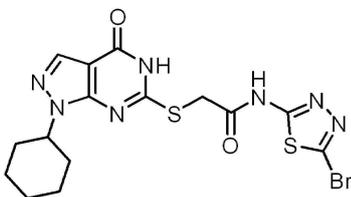
[0717] 제조예 21에서 합성한 2-((1-싸이클로헥실-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.130 mmol), 5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 63 mg (0.390 mmol), CMPI 66 mg (0.260 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 45 ul (0.260 mmol)을 첨가하여 50°C에서 18시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트와 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1->1:2, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 13.4 mg (0.030 mmol) 23% 수율로 얻었다.

[0718] Rf = 0.18 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

[0719] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.91 (s, 1H), 4.24-4.31 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.20 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.47-1.77 (m, 7H), 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.03-1.17 (m, 3H)

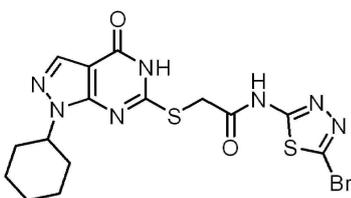
[0721] <실시예 35> N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-싸이클로헥실-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조

[0722]



[0723] 단계 1: N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-싸이클로헥실-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조

[0724]

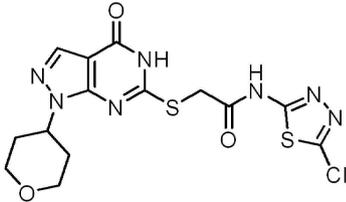


[0725] 제조예 21에서 합성한 2-((1-싸이클로헥실-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)

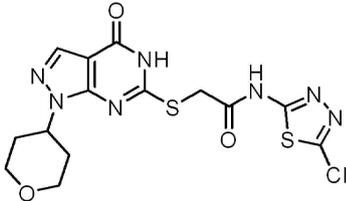
아세트산 40 mg (0.130 mmol), 5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 66 mg (0.390 mmol), CMPI 66 mg (0.260 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 45 ul (0.260 mmol)을 첨가하여 50℃에서 18시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 9.7 mg (0.021 mmol) 16% 수율로 얻었다.

[0726] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.36 (brs, 1H), 12.58 (brs, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.17-4.30 (m, 3H), 1.48-1.90 (m, 7H), 1.01-1.26 (m, 3H)

[0728] <실시예 36> N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드의 제조

[0729] 

[0730] 단계 1: N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트아미드의 제조

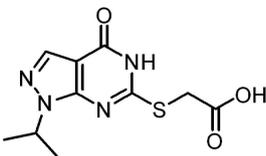
[0731] 

[0732] 제조예 17에서 합성한 2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.129 mmol), 5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 66 mg (0.258 mmol), CMPI 66 mg (0.258 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 45 ul (0.258 mmol)을 첨가하여 50℃에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압농축 한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1->메탄올/디클로로메탄 3%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 21.9 mg (0.051 mmol) 40% 수율로 얻었다.

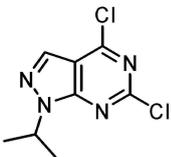
[0733] R<sub>f</sub> = 0.09 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

[0734] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.39 (brs, 1H), 12.64 (brs, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.47-4.60 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.75-3.85 (m, 2H), 3.14-3.25 (m, 2H), 1.86-2.03 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H) 1.86-2.04 (m, 2H)

[0736] <제조예 22> 2-((1-아이소프로필-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산의 제조

[0737] 

[0738] 단계 1: 4,6-다이클로로-1-아이소프로필-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 제조

[0739] 

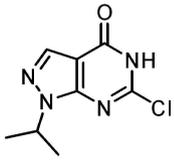
[0740] 2,4,6-트리클로로피리미딘-5-카발데하이드 2.22 g (10.49 mmol)을 30 ml의 에탄올에 용해시키고 -78도씨에서 아이소프로필 하이드라진 하이드로젠클로라이드 1.16 g (10.49 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민 5.5 ml

(31.47 mmol)을 첨가하여 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 200 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 200 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 87%의 수율로 2.1 g (9.08 mmol)을 얻었다.

[0741] Rf = 0.48 (헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1, v/v)

[0742] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (s, 1H), 5.16-5.22 (m, 1H), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 6H)

[0744] 단계 2: 6-클로로-1-아이소프로필-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



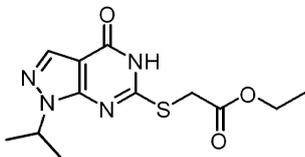
[0745]

[0746] 상기 단계 1에서 제조한 4,6-다이클로로-1-아이소프로필-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 2 g (8.65 mmol)을 12 ml의 THF에 용해시키고 2N 수산화나트륨 8.6 ml (17.13 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 6N 염산으로 산성화시키고 석출된 고체화합물을 필터하여 목적 화합물을 92%의 수율로 1.7 g (7.99 mmol)을 얻었다.

[0747] Rf = 0.29 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0748] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.16 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.85-4.91 (m, 1H), 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 6H)

[0750] 단계 3: 에틸 2-((1-아이소프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세테이트의 제조



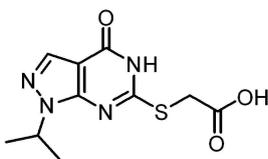
[0751]

[0752] 상기 단계 2에서 6-클로로-1-아이소프로필-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 300 mg (1.411 mmol)과 탄산칼륨 572 mg (4.233 mmol), 에틸 싸이오클리코레이트 324 ul (2.963 mmol)을 5 ml DMF에 용해시킨 후 90 °C에서 3 시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트와 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 1N 염산, 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1-> 메탄올/디크로로메탄 = 5%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 287 mg (0.968 mmol) 69% 수율로 얻었다.

[0753] Rf = 0.44 (노말 헥산 : 에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

[0754] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.78 (brs, 1H), 8.04 (s, 1H), 4.89-5.00 (m, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[0756] 단계 4: 2-((1-아이소프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산의 제조



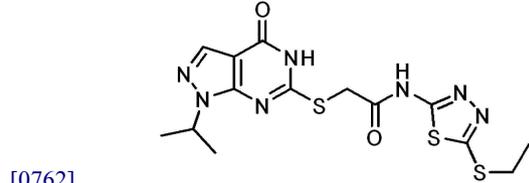
[0757]

[0758] 상기 단계 3에서 제조한 에틸 2-((1-아이소프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세테이트 287 mg (0.968 mmol)을 5 ml 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 후 2N 수산화나트륨을 첨가하

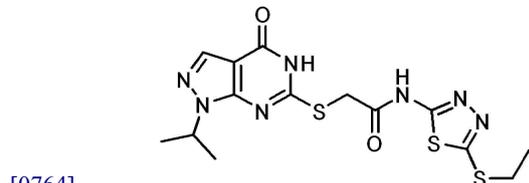
여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 1N 염산으로 중화하고 에틸 아세테이트과 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축하여 고체 목적 화합물을 252 mg (0.939 mmol) 97% 수율로 얻었다.

[0759] <sup>1</sup>H MMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.90 (brs, 1H), 12.56 (brs, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.80-4.90 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

[0761] <실시예 37> N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-아이소프로필-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0763] 단계 1: N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-아이소프로필-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조

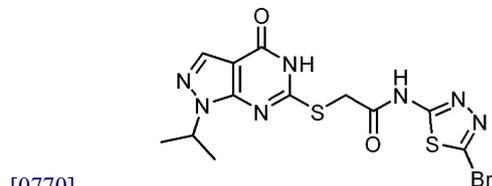


[0765] 제조예 22에서 합성한 2-((1-아이소프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.149 mmol), 제조예 4에서 합성한 5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 36 mg (0.224 mmol), CMP1 76 mg (0.298 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 52 ul (0.298 mmol)을 첨가하여 50 °C에서 18시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트과 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1->메탄올/디클로로메탄 = 5%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 32.3 mg (0.078 mmol) 53% 수율로 얻었다.

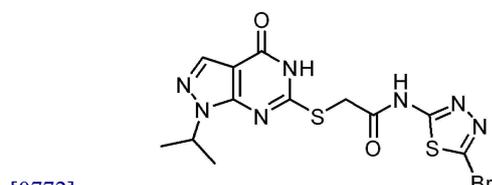
[0766] R<sub>f</sub> = 0.13 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

[0767] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.11 (brs, 1H), 12.61 (brs, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.69-4.79 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

[0769] <실시예 38> N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-아이소프로필-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0771] 단계 1: N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-아이소프로필-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조

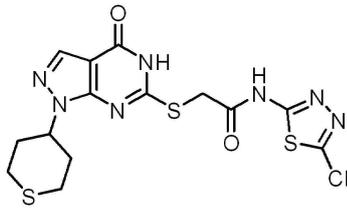


[0773] 제조예 22에서 합성한 2-((1-아이소프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.149 mmol), 5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 40 mg (0.224 mmol), CMPI 76 mg (0.298 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 52 ul (0.298 mmol)을 첨가하여 50℃에서 18시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트와 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1->메탄올/디클로로메탄 = 5%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 22.2 mg (0.052 mmol) 53% 수율로 얻었다.

[0774] Rf = 0.11 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

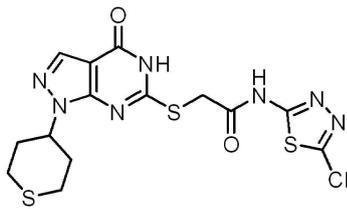
[0775] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.41 (brs, 1H), 12.59 (brs, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.68-4.79 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

[0777] <실시예 39> N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0778]

[0779] 단계 1: N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조

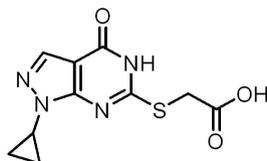


[0780]

[0781] 제조예 20에서 합성한 2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.123 mmol), 5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 25 mg (0.184 mmol), CMPI 63 mg (0.246 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 43 ul (0.246 mmol)을 첨가하여 50℃에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 14.7 mg (0.033 mmol) 27% 수율로 얻었다.

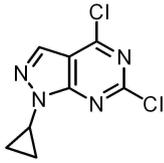
[0782] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.37 (brs, 1H), 12.65 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.31-4.41 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.53-2.62 (m, 4H), 1.85-2.08 (m, 4H)

[0784] <제조예 23> 2-((1-싸이클로프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산의 제조



[0785]

[0786] 단계 1: 4,6-다이클로로-1-사이클로프로필-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 제조



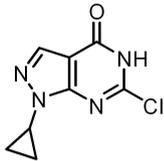
[0787]

[0788] 2,4,6-트리클로로피리미딘-5-카발데하이드 1.95 g (9.21 mmol)을 30 ml의 에탄올에 용해시키고 -78도씨에서 사이클로프로필 하이드라진 하이드로젠클로라이드 1 g (9.21 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민 4.8 ml (27.63 mmol)을 첨가하여 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 200 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 200 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na2SO4)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 45%의 수율로 950 mg (4.15 mmol)을 얻었다.

[0789] Rf = 0.45 (헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1, v/v)

[0790] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (s, 1H), 3.88-3.92 (m, 1H), 1.35-1.38 (m, 2H), 1.21-1.25 (m, 2H)

[0792] 단계 2: 6-클로로-1-사이클로프로필-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



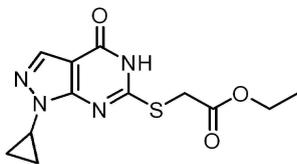
[0793]

[0794] 상기 단계 1에서 제조한 4,6-다이클로로-1-사이클로프로필-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 930 mg (4.06 mmol)을 12 ml의 THF에 용해시키고 2N 수산화나트륨 4 ml (8.12 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 6N 염산으로 산성화시키고 석출된 고체화합물을 필터하여 목적 화합물을 80%의 수율로 680 mg (3.23 mmol)을 얻었다.

[0795] Rf = 0.28 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0796] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.20 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 1.05-1.15 (m, 4H)

[0798] 단계 3: 에틸 2-((1-사이클로프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세테이트의 제조



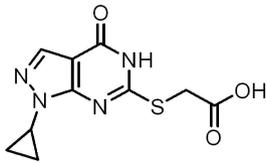
[0799]

[0800] 상기 단계 2에서 6-클로로-1-사이클로프로필-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 300 mg (1.424 mmol)과 탄산칼륨 578 mg (4.273 mmol), 에틸 싸이오클리코레이트 327 ul (2.990 mmol)을 5 ml DMF에 용해시킨 후 90 °C에서 3 시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트와 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 1N 염산, 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1-> 메탄올/디클로로메탄 = 5%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 345 mg (1.172 mmol) 82% 수율로 얻었다.

[0801] Rf = 0.28 (노말 헥산 : 에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

[0802] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.91 (brs, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.69-3.79 (m, 1H), 1.22-1.35 (m, 5H), 1.05-1.13 (m, 2H)

[0804] 단계 4: 2-((1-사이클로프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산의 제조

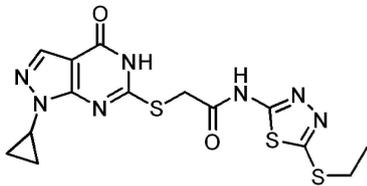


[0805]

[0806] 상기 단계 3에서 제조한 에틸 2-((1-사이클로프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세테이트 336 mg (1.142 mmol)을 5 ml 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 후 2N 수산화나트륨을 첨가하여 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 1N 염산으로 중화하고 에틸 아세테이트와 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축하여 고체 목적 화합물을 262 mg (0.991 mmol) 87% 수율로 얻었다.

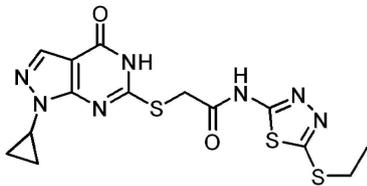
[0807] <sup>1</sup>H MMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.89 (brs, 1H), 12.55 (brs, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 0.98-1.18 (m, 4H)

[0809] <실시예 40> N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-사이클로프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0810]

[0811] 단계 1: N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-사이클로프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조

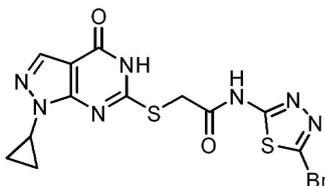


[0812]

[0813] 제조예 23에서 합성한 2-((1-사이클로프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.150 mmol), 제조예 4에서 합성한 5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 36 mg (0.224 mmol), CMPI 76 mg (0.298 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 52 ul (0.298 mmol)을 첨가하여 50°C에서 18시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 8.5 mg (0.021 mmol) 14% 수율로 얻었다.

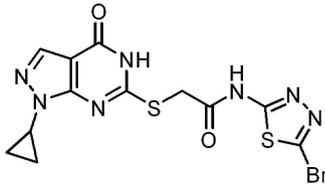
[0814] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.40-13.15 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.59-3.70 (m, 1H), 3.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92-1.00 (m, 2H)

[0816] <실시예 41> N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-사이클로프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0817]

[0818] 단계 1: N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-사이클로프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0819]

[0820]

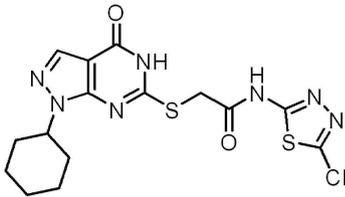
제조예 23에서 합성한 2-((1-사이클로프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.150 mmol), 5-브로모-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 36 mg (0.224 mmol), CMPI 76 mg (0.298 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 52 ul (0.298 mmol)을 첨가하여 50°C에서 18시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 27.4 mg (0.064 mmol) 43% 수율로 얻었다.

[0821]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.36 (brs, 1H), 12.62 (brs, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.58-3.67 (m, 1H), 0.93-1.00 (m, 2H), 0.73-0.81 (m, 2H)

[0823]

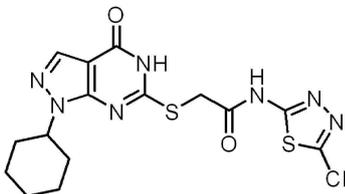
<실시예 42> N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-사이클로헥실-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0824]

[0825]

단계 1: N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-사이클로헥실-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0826]

[0827]

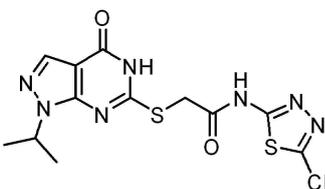
제조예 21에서 합성한 2-((1-사이클로헥실-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.130 mmol), 5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 52 mg (0.390 mmol), CMPI 66 mg (0.260 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 45 ul (0.260 mmol)을 첨가하여 50°C에서 18시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 19.5 mg (0.046 mmol) 35% 수율로 얻었다.

[0828]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.37 (brs, 1H), 12.59 (brs, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.19-4.32 (m, 3H), 1.49-1.92 (m, 7H), 1.02-1.17 (m, 3H)

[0830]

<실시예 43> N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-아이소프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조

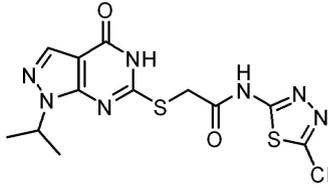


[0831]

[0832]

단계 1: N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-아이소프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-

d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0833]

[0834]

제조예 22에서 합성한 2-((1-아이소프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.149 mmol), 5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 34 mg (0.224 mmol), CMPI 76 mg (0.298 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 52 ul (0.298 mmol)을 첨가하여 50℃에서 18시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트와 테트라하이드로퓨란으로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1->메탄올/디클로로메탄 = 5%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 31.4 mg (0.081 mmol) 55% 수율로 얻었다.

[0835]

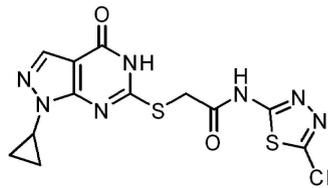
Rf = 0.13 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

[0836]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.42 (brs, 1H), 12.59 (brs, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.69-4.78 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 6H)

[0838]

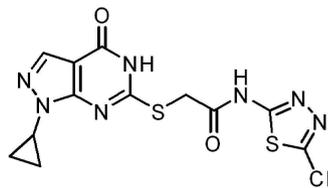
<실시예 44> N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-싸이클로프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0839]

[0840]

단계 1: N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-싸이클로프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세타미드의 제조



[0841]

[0842]

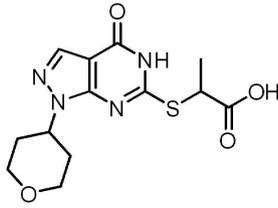
제조예 23에서 합성한 2-((1-싸이클로프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.150 mmol), 5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 36 mg (0.224 mmol), CMPI 76 mg (0.298 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 52 ul (0.298 mmol)을 첨가하여 50℃에서 18시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하여 침전시키고 물과 에틸 에테르로 세척 여과 하여 고체 목적 화합물을 23.2 mg (0.060 mmol) 43% 수율로 얻었다.

[0843]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.37 (brs, 1H), 12.63 (brs, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.61-3.66 (m, 1H), 0.94-0.99 (m, 2H), 0.75-0.81 (m, 2H)

[0845]

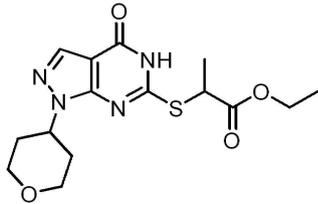
<제조예 24> 2-((1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판오닉산의 제조



[0846]

[0847]

단계 1: 에틸 2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세테이트의 제조



[0848]

[0849]

제조예 17 단계 2에서 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 300 mg (1.178 mmol)과 탄산칼륨 488 mg (3.534 mmol), 에틸 2-머캅토프로피오네이트 319  $\mu$ l (2.474 mmol)을 5 ml DMF에 용해시킨 후 90  $^{\circ}$ C에서 5시간 30 분 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트로 추출하고 물과 1N 염산, 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 2:1 $\rightarrow$  1:1, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 240 mg (0.681 mmol) 58% 수율로 얻었다.

[0850]

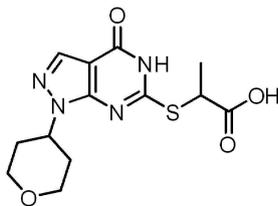
R<sub>f</sub> = 0.39 (노말 헥산 : 에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

[0851]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.83 (brs, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.69-4.82 (m, 1H), 4.50 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.12-4.31 (m, 4H), 3.55-3.67 (m, 2H), 2.29-2.45 (m, 2H), 1.85-1.98 (m, 2H), 1.70 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

[0853]

단계 2: 2-((1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판오익산의 제조



[0854]

[0855]

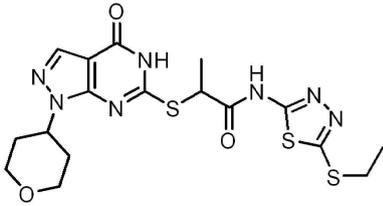
상기 단계 1에서 제조한 에틸 2-((1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판오에이트 228 mg (0.647 mmol)을 3 ml 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 후 2N 수산화나트륨을 첨가하여 상온에서 1시간 30분 교반하였다. 반응 종결 후 1N 염산으로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압 농축하여 고체 목적 화합물을 178 mg (0.549 mmol) 85% 수율로 얻었다.

[0856]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.97 (brs, 1H), 12.58 (brs, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.65-4.80 (m, 1H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.93-4.05 (m, 2H), 3.41-3.54 (m, 2H), 1.96-2.16 (m, 2H), 1.77-1.92 (m, 2H), 1.55 (d, J = 7.1 Hz, 3H)

[0858]

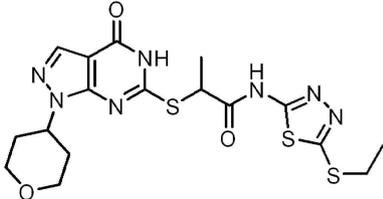
<실시예 45> N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드의 제조



[0859]

[0860]

단계 1: N-(5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다디아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드의 제조



[0861]

[0862]

제조예 24에서 합성한 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.123 mmol), 제조예 4에서 합성한 5-(에틸싸이오)-1,3,4-싸이아다디아졸-2-아민 30 mg (0.185 mmol), CIB 54 mg (0.247 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 43 ul (0.247 mmol)을 첨가하여 50 °C에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1->메탄올/디클로로메탄 = 3%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 25.6 mg (0.055 mmol) 45% 수율로 얻었다.

[0863]

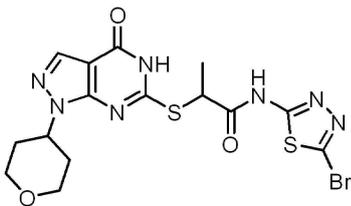
R<sub>f</sub> = 0.06 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

[0864]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.14 (brs, 1H), 12.61 (brs, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.66 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.46-4.60 (m, 1H), 3.91-4.01 (m, 1H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 1H), 3.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.97-3.03 (m, 1H), 1.74-2.07 (m, 3H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.21-1.36 (m, 4H)

[0866]

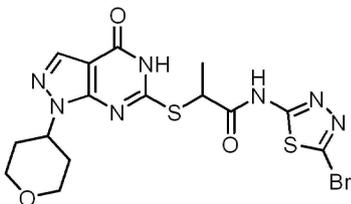
<실시예 46> N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다디아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드의 제조



[0867]

[0868]

단계 1: N-(5-브로모-1,3,4-싸이아다디아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드의 제조



[0869]

[0870]

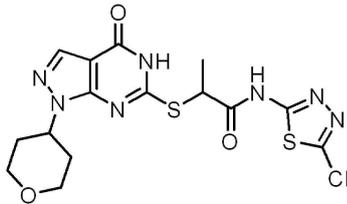
제조예 24에서 합성한 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.123 mmol), 5-브로모-1,3,4-싸이아다디아졸-2-아민 33 mg (0.185 mmol), CIB 54 mg (0.247 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 43 ul (0.247 mmol)을 첨가하여 50 °C에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1->메탄올/디클로로메탄 = 3%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합

물을 6.8 mg (0.014 mmol) 11% 수율로 얻었다.

[0871] R<sub>f</sub> = 0.12 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

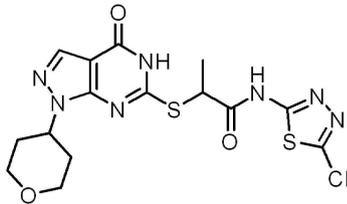
[0872] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.42 (brs, 1H), 12.63 (brs, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.68 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.49-4.62 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 1H), 3.68-3.78 (m, 1H), 3.42-3.54 (m, 1H), 3.03-3.15 (m, 1H), 1.75-2.07 (m, 3H), 1.58 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.24-1.37 (m, 1H)

[0874] <실시예 47> N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드의 제조



[0875]

[0876] 단계 1: N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((4-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드의 제조



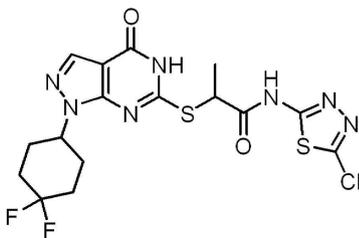
[0877]

[0878] 제조예 24에서 합성한 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)아세트산 40 mg (0.123 mmol), 5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-아민 25 mg (0.185 mmol), CIB 54 mg (0.247 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 43 ul (0.247 mmol)을 첨가하여 50 °C에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척 하였다. 감압농축한 여액을 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1->메탄올/디클로로메탄 = 3%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물을 22.1 mg (0.05 mmol) 41% 수율로 얻었다.

[0879] R<sub>f</sub> = 0.06 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1, v/v)

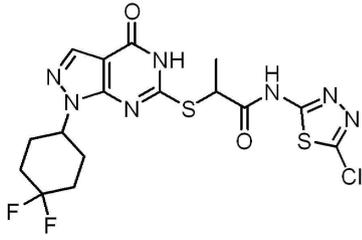
[0880] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.41 (brs, 1H), 12.62 (brs, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.68 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.49-4.62 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 1H), 3.68-3.78 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 1H), 3.03-3.14 (m, 1H), 1.75-2.09 (m, 3H), 1.58 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.25-1.37 (m, 1H)

[0882] <실시예 48> N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드의 제조



[0883]

[0884] 단계 1: N-(5-클로로-1,3,4-싸이아다리아졸-2-닐)-2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-닐)싸이오)프로판아마이드의 제조



[0885]

[0886]

제조예 18에서 합성한 2-((1-(4,4-디플루오로싸이클로헥실)-4-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)싸이오)프로판오닉 산 45 mg (0.126 mmol), 5-아미노-2-클로로싸이아졸 51 mg (0.378 mmol)과 2-클로로-1-메틸-피리디늄 아이오딘 64 mg (0.252 mmol)을 2 ml DMF에 용해시킨 후 DIPEA 44  $\mu$ l (0.252 mmol)을 첨가하여 50  $^{\circ}$ C에서 16시간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸 아세테이트로 추출하고 물과 포화 소금물로 세척하였다. 감압농축된 여액을 컬럼 크로마토그래피 (노말헥산:에틸 아세테이트 = 1:1 $\rightarrow$ 메탄올/디클로로메탄 = 3%, v/v)로 정제하여 고체 목적 화합물 44 mg (0.092 mmol) 73% 수율로 얻었다.

[0887]

R<sub>f</sub> = 0.26 (메탄올/디클로로메탄 = 5%, v/v)

[0888]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.09 (s, 1H), 4.78-4.91 (m, 1H), 4.69 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.99-2.46 (m, 6H), 1.75 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.24-1.30 (m, 2H)

[0890]

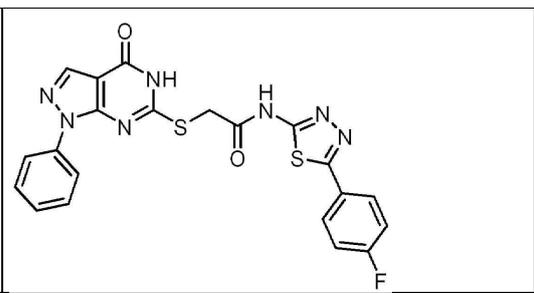
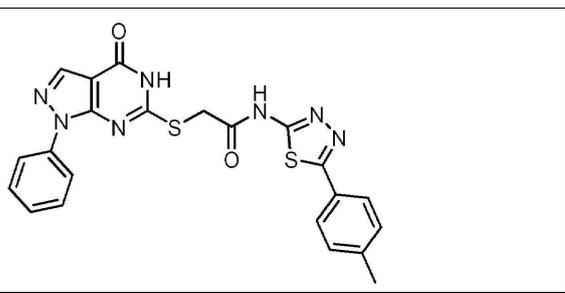
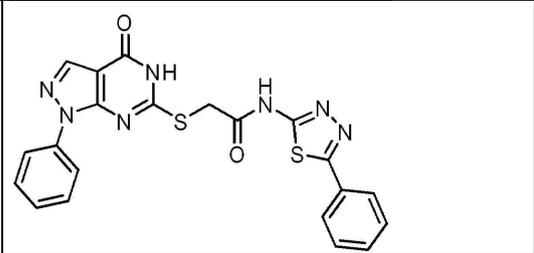
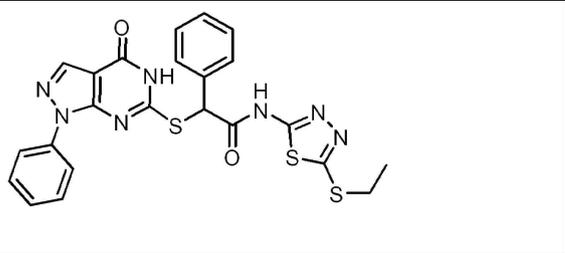
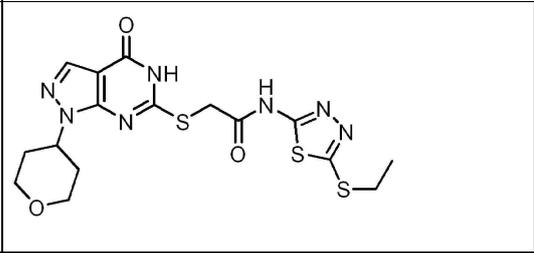
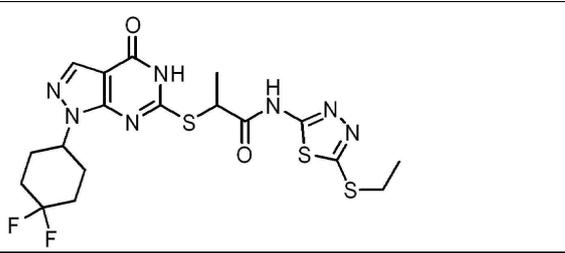
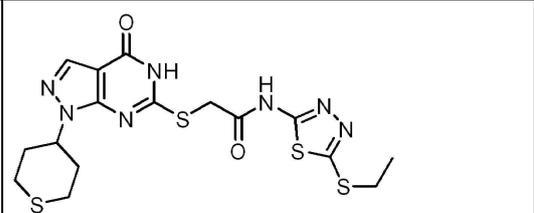
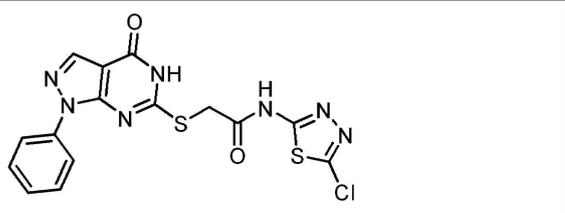
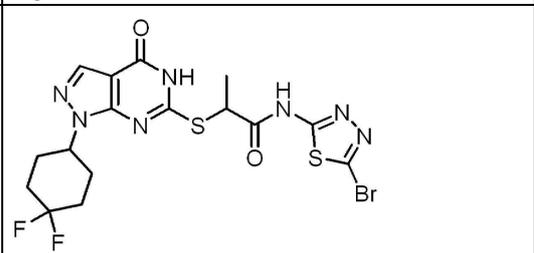
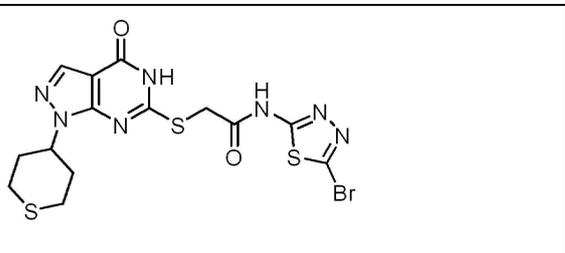
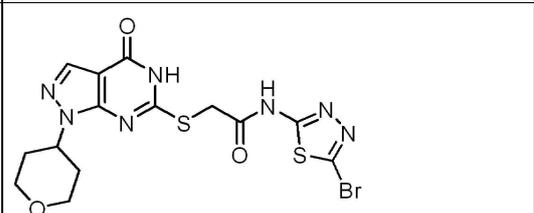
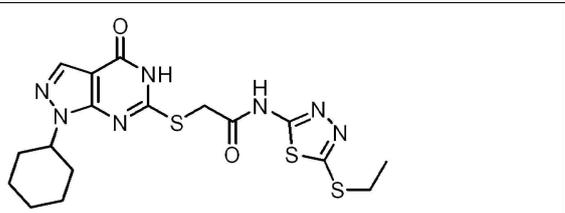
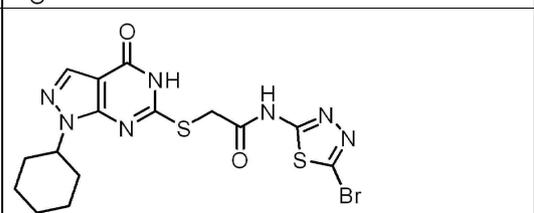
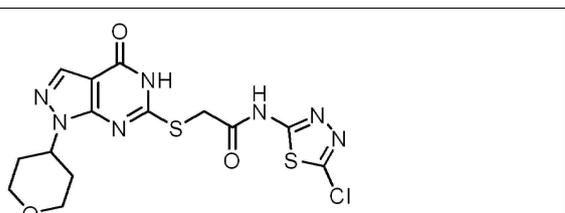
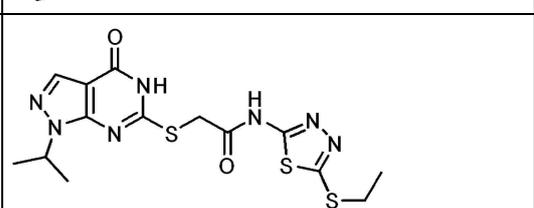
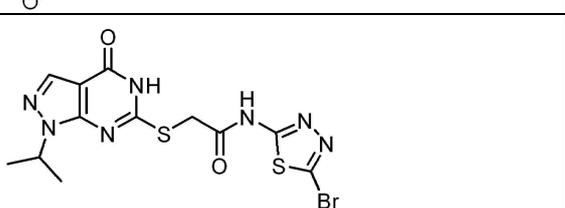
하기 표 1에 실시예 1-48에서 제조한 화합물의 화학구조식을 정리하여 나타내었다.

표 1

[0891]

실시예	화학구조	실시예	화학구조
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

[0893] 본 발명에 따른 대표적 화합물들의 phosphodiesterase 9A에 대한 억제 활성을 MDS사 (MDS Analytical Technologies, Sunyvale, CA, USA)에서 제공하는 편광분석법 (IMAP-FP screening express kit)을 기반으로 실험하였다. 완충용액은 반응용액 (MDS사에서 제공하는 0.01% Tween20이 포함된 반응용액을 5배 희석 후, 5 mM DTT 첨가)과 편광검출용액 (MDS사에서 제공하는 결합용액 A, B 용액을 각기 3:1의 비율로 혼합하고 IMAP binding reagent 1/600첨가)의 두 종류를 준비하고, 100  $\mu$ M의 기질(F1-cGMP substrate; MDS)과 3.6  $\mu$ g/ml의 효소 PDE9A (ab54113; abcam)를 준비하였다. 3.6  $\mu$ g/ml PDE9A와 100  $\mu$ M 기질을 각각 20 ng/ml(최종 반응농도: 5 ng/ml), 400 nM(최종 반응농도: 100 nM)이 되도록 희석하였다. 모든 희석과 준비과정에서 사용되는 완충용액은 1mM DTT가 첨가된 1× 반응용액이며, 편광검출용액은 마지막에 편광을 유도할 때 사용하였다.

[0894] 준비된 시료의 분주는 검은색 미소판(Multiwell 384 well plates, #3573, Corning Life Sciences, Lowell, MA, USA)에 16 채널 파이펫(multi 16-channel, Fimppipette, Thermo Scientific, Essex, UK)을 이용하여 각 웰(well)당 전체 반응부피가 20  $\mu$ l가 되게 반응물을 분주하였다. 이때, 음성 대조군(negative control)으로는 2% DMSO 10  $\mu$ l, 기질액 5  $\mu$ l, 반응용액 5  $\mu$ l를 사용하였으며, 양성 대조군(positive control)으로는 2% DMSO 10  $\mu$ l, 기질액 5  $\mu$ l, PDE9A 용액 5  $\mu$ l를 사용하였다. 실험군으로는 합성예에서 제조한 화합물 10  $\mu$ l, 기질액 5  $\mu$ l, PDE9A 용액 5  $\mu$ l를 사용하였다. 효소-기질 반응 전에 약 10분간 화합물과 효소간의 전처리를 실시한 후, cGMP 5  $\mu$ l를 첨가하여 효소 반응을 유도하였다. 각 화합물, 효소, 기질은 반응 시 각기 전체부피의 50%, 25%, 25%를 차지하게 되므로, 첨가 직전에는 각기 2배, 4배, 4배의 고농도로 준비하였다. 상기 효소 반응이후, 1분간 약하게 흔들어 주고 상온에서 1시간동안 효소 반응을 유도한 후, 편광을 유도하기 위하여 미리 준비해 놓은 편광검출용액 60  $\mu$ l 첨가하여 편광을 유도하였다. 형광검출용액 내에는 3개의 메탈이온으로 구성되어 있는 나노입자(nanoparticle)가 혼합되어 있고, 이것은 효소반응에 의해 노출된 인산과 결합함으로써 분자량 증가에 의한 편광을 유도한다. 상온에서 그대로 2시간동안 방치시킨 후 편광(Fluorescence Polarization, FP) 값을 다기능 측정

기(multilabel counter, Envision, PerkinElmer, Turku, Finland)를 이용하여 측정하였으며 (방출파장: P-535 nm, S-535 nm 여기파장: 480 nm), 그 결과를 인비트로에서 PDE9A를 50% 저해한 화합물의 농도인 IC<sub>50</sub>값으로 표시하였다(표 2).

표 2

[0895]

실시예 번호	PDE9A (IC <sub>50</sub> , μM)	실시예 번호	PDE9A (IC <sub>50</sub> , μM)
1	0.0004	25	0.012
2	0.010	26	0.009
3	0.34	27	0.0005
4	0.23	28	0.0001
5	0.18	29	0.0003
6	0.014	30	0.018
7	0.012	31	0.0001
8	0.019	32	0.0006
9	0.015	33	0.0004
10	0.15	34	0.001
11	0.010	35	0.001
12	0.007	36	0.0007
13	0.029	37	0.001
14	0.009	38	0.003
15	0.011	39	0.001
16	0.027	40	0.039
17	0.027	41	0.028
18	0.47	42	0.001
19	0.0006	43	0.003
20	0.019	44	0.036
21	0.0004	45	0.0001
22	0.10	46	0.0002
23	0.010	47	0.0001
24	0.041	48	0.0003