



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2024년09월11일  
(11) 등록번호 10-2706457  
(24) 등록일자 2024년09월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 25/16 (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 10-2018-0156031

(22) 출원일자 2018년12월06일

심사청구일자 2021년08월18일

(65) 공개번호 10-2020-0068994

(43) 공개일자 2020년06월16일

(56) 선행기술조사문헌

STN DATABASE, RN 2183345-16-4 (2018.03.02.)\*

(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 개체에 투여하는 것을 포함하는 PDE 9A 관련 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

*A61P 25/16* (2018.01)  
*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

KR1020130112248 A  
WO2008055959 A1  
WO2008139293 A1  
WO2012007006 A1  
CN108101910 A  
WO2012110441 A1  
JP2010526863 A

\*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

---

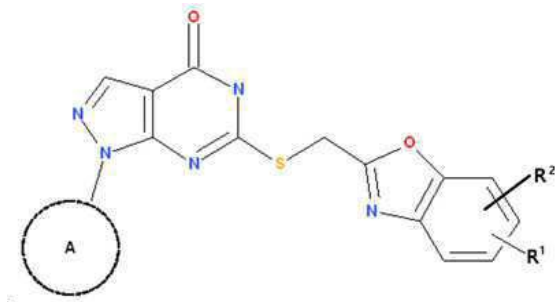
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

A는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 페닐, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 3 내지 6원자의 사이클로알킬, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 3 내지 6원자의 헤테로사이클로알킬이고;

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 서로 독립적으로 -H, 할로젠, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 페닐, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이며,

다만, 상기 화학식 1은 6-((벤조[d]옥사졸-2-일메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온은 아님.

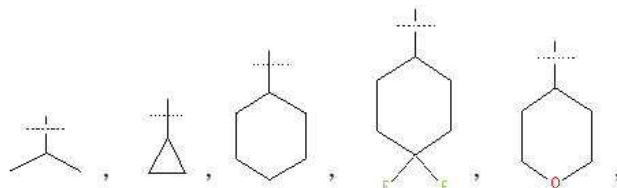
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 A는 페닐, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 0 또는 S의 헤테로원자를 포함하는 3 또는 6 원자의 헤테로사이클로알킬이고;

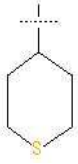
R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 서로 독립적으로 -H, 할로젠, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, 페닐, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 A는 페닐,



또는



이고,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 서로 독립적으로 -H, 할로젠, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 또는 페닐인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 상기 화합물은

- 6-((벤조[d]옥사졸-2-일메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-(((5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-(((5-플루오로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-(((6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-(((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-(((5-브로모벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((벤조[d]옥사졸-2-일메틸)싸이오)-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((벤조[d]옥사졸-2-일메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((벤조[d]옥사졸-2-일메틸)싸이오)-1-싸이클로프로필-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((벤조[d]옥사졸-2-일메틸)싸이오)-1-아이소프로필-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((벤조[d]옥사졸-2-일메틸)싸이오)-1-싸이클로헥실-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-(((6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-(((6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-(((6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-(((6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-싸이클로헥실-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-(((6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-싸이클로프로필-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-(((6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-아이소프로필-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((1-(벤조[d]옥사졸-2-일)에틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((1-벤조[d]옥사졸-2-일)에틸)싸이오)-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((1-벤조[d]옥사졸-2-일)에틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,

- 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-((1-(6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)에틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((1-(6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)에틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((1-(6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)에틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 1-페닐-6-((5-페닐벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((4-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((5-(tert-부틸)벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((6-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((5-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((4-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((5-나이트로-6-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((5,7-다이클로로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((5,7-다이메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((6-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 1-페닐-6-((5-(트리플루오로메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-((6-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-((5-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-((4-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((5-클로로-6-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-((4-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((5-(tert-부틸)벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 6-((5,7-다이클로로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-((5,7-다이메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,
- 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-((5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,

1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-(((6-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,

1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-(((5-(트리플루오로메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,

6-(((6-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,

6-(((5-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,

6-(((4-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,

6-(((5-클로로-6-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,

6-(((4-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,

6-(((5-(tert-부틸)벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,

6-(((5,7-다이클로로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온,

6-(((5,7-다이메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온, 또는

6-(((6-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온인

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

유효 성분으로 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 것을 특징으로 하는, 신경학적 질환 또는 정신 질환, 심부전 및 겸상적혈구병(sickle cell disease) 중에서 선택된 Phosphodiesterase 9A 관련 질환의 치료 또는 예방용 약학 조성물.

#### 청구항 7

삭제

#### 청구항 8

제6항에 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, cGMP 농도 조절을 통한 글루탐산 염 관련 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] 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**

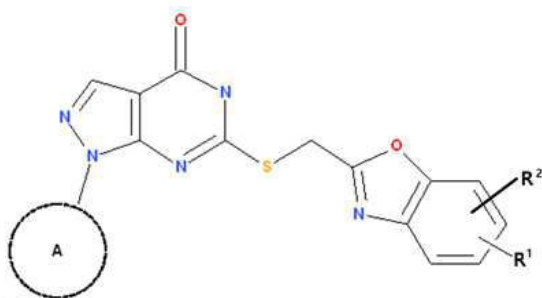
[0004] 따라서 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 PDE9A 저해 활성을 화합물, 이들을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물, 및 이들의 PDE9A 관련 질환의 치료 또는 예방용 의약 용도를 제공하는 것이다.

[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] A는 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 페닐, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 3 내지 6원자의 사이클로알킬, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 3 내지 6원자의 헤테로사이클로알킬이고;

[0010] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 서로 독립적으로 -H, 할로겐, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 페닐, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C<sub>1-</sub>



5의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이다.

- [0011] 본 명세서에서 사용된 용어 "할로젠" 및 "할로"는 플루오린, 클로린, 브로민 또는 아이오딘을 의미한다.
- [0012] 본 명세서에서 사용된 용어 "사이클로알킬(cycloalkyl)"은 탄소 및 수소 원자를 가지며 탄소-탄소 다중 결합을 가지지 않는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 포화 고리(ring)를 의미한다. 사이클로알킬 그룹의 예는 (C3-C6)사이클로알킬 (예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸)을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 사이클로알킬 그룹은 선택적으로 치환될 수 있다. 일 실시예에서, 사이클로알킬 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 링(고리)이다.
- [0013] 본 발명에서 사용된 용어 "헤테로사이클로알킬"은 사이클로알킬의 탄소 원자들 중 하나 이상이 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 치환되어 있는 링(고리)를 의미한다.
- [0014] 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, 메탄술포닉(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.
- [0015] 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.
- [0016] 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.
- [0017] 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 용매들

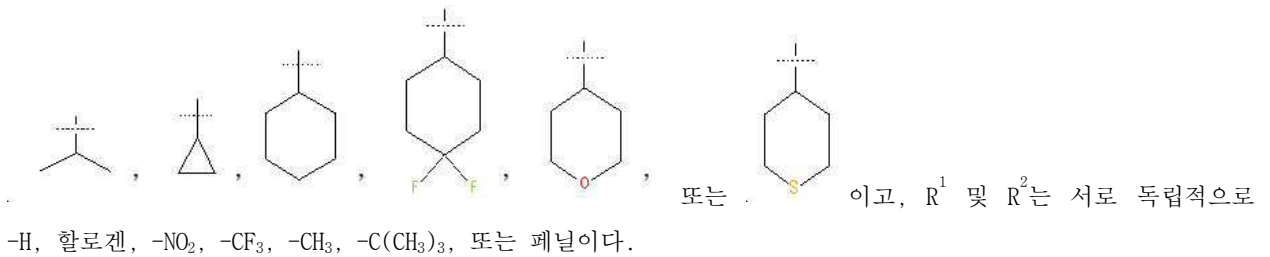
은 휘발성이고, 비독성이며, 인간에게 극소량 투여될 수 있다.

[0018] 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.

[0019] 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.

[0021] 본 발명에 따른 일 양태에서, 바람직하게, 상기 화학식 1의 치환기 A는 페닐, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 O 또는 S의 헤테로원자를 포함하는 3 또는 6 원자의 헤테로사이클로알킬, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 서로 독립적으로 -H, 할로겐, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, 페닐, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이다.

[0022] 본 발명에 따른 일 양태에서, 보다 바람직하게, 상기 화학식 1의 치환기 A는 페닐,



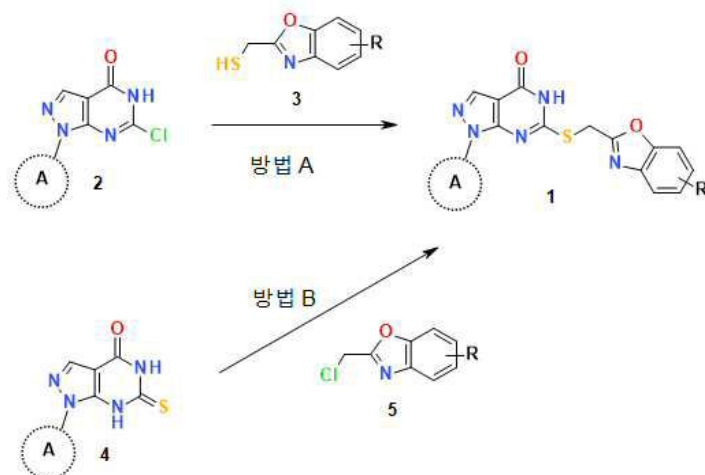
[0023] 본 발명자들은 앞서 언급한 목적을 달성하기 위하여, 특히 PDE9A 저해 활성은 높고, 또 이들에 대한 선택성 또한 높은 화합물들 및 이들의 용도를 확보하기 위하여 다양한 화합물들을 합성 후 다양한 평가실험을 수행하였으며, 최종적으로 본 발명의 화합물들이 본 발명의 목적에 적합함을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[0024] 비-한정적인, 본 발명에 따른 바람직한 화합물의 예로는 하기 표 1의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0026] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이, 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 방법 A; 및

[0027] 화학식 4로 표시되는 화합물과 화학식 5로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 방법 B의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0028] [반응식 1]



[0029] 상기 반응식 1에서, A 및 R은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.  
 [0030] 이하, 본 발명에 따른 상기 반응식 1로 표시되는 제조방법에 대하여 상세히 설명한다.

[0032] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 상기 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 2로 표시되는 피라졸로 피리미딘은 화합물을 출발물질로 사용하여 화학식 3으로 표시되는 벤조옥사졸 화합물과 염기 존재 하에 커플링 반응시켜 제조(방법 A)할 수 있고, 화학식 4로 표시되는 싸이옥소 화합물을 출발물질로 사용하여 화학식 5로 표시되는 할로젠 화합물과 염기 존재 하에 커플링 반응시켜 제조(방법 B)할 수 있으며, 구체적인 예로는 다음과 같다.

[0033] **제법**

[0034] 상기 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물(방법 A), 또는 화학식 4로 표시되는 화합물과 화학식 5로 표시되는 화합물(방법 B)을 염기 존재 하에 커플링 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[0035] 이때, 상기 염기로는 반응을 촉진하고 수율을 높이기 위하여 사용되며, 사용가능한 염기로는 N,N-다이메틸아미노피리딘(DMAP), 피리딘, 트라이에틸아민, N,N-다이이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]-7-운데센(DBU) 등의 유기염기 또는 소듐바이카보네이트, 세슘 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 무기염기가 있으며, 이를 단독 또는 혼합하여, 당량 또는 과량으로 사용할 수 있다.

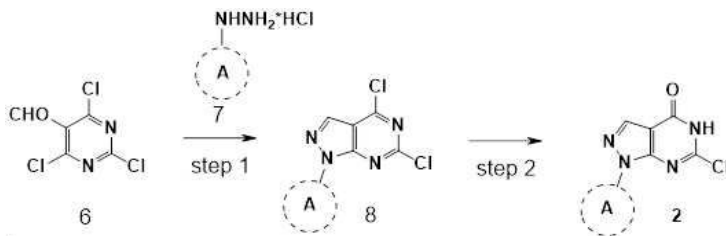
[0036] 나아가, 상기 반응에서 사용 가능한 용매로는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디클로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매, 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 아로마틱 하이드로카본용매, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드, 아세토나이트릴 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 반응 온도는 0℃에서 용매의 비등점까지이다.

[0038] **출발물질(화학식 2으로 표시되는 화합물)의 제법 1**

[0039] 상기 반응식 1의 출발 물질인 화학식 2의 화합물은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이, 화학식 6으로 표시되는 화합물을 화학식 7로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 8로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1); 및

[0040] 상기 단계 1에서 얻은 화학식 8로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 2로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 2)를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[0041] [반응식 2]



[0042] ...

[0043] 상기 반응식 2에서, A는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0044] 이하, 상기 반응식 2로 표시되는 제조방법에 대하여 상세히 설명한다.

[0045] 상기 반응식 2로 표시되는 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 화학식 6으로 표시되는 화합물을 화학식 7로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 8로 표시되는 화합물을 얻는 단계로, 구체적으로, 화학식 6으로 표시되는 할로젠화물을 염기 조건하에 축합 반응시켜 화학식 8로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.

[0046] 상기 반응에서 화학식 6으로 표시되는 화합물은 상업적으로 시판되는 화합물을 사용하였다.

[0047] 또한, 상기 반응에서 사용가능한 염기는 피리딘, 트라이에틸아민, N,N-다이이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]-7-운데센(DBU)와 같은 유기염기와 수산화나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등과 같은 무기염기가 있으며, 이를 당량 또는 과량 사용할 수 있다.

[0048] 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), 아세토나이트릴, 물 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있고 반응온도는 0℃에서 용매의 비등점까지이다.

[0049] 상기 반응식 2로 표시되는 제조방법에 있어서, 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 얻은 화학식 8로 표시되는 화합

물을 반응시켜 화학식 2로 표시되는 화합물을 얻는 단계로, 구체적으로, 상기 단계 1에서 얻은 화학식 8로 표시되는 할로겐 화합물을 염기 조건하에 가수분해 반응시켜 화학식 2로 표시되는 피라졸로 피리미딘은 화합물을 제조하는 단계이다.

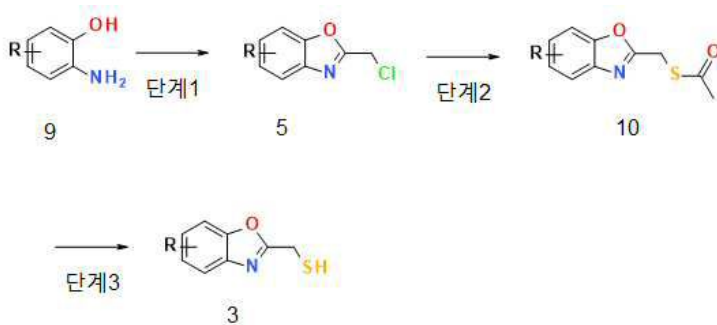
[0050] 이때, 상기 염기로는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산세슘, 수산화바륨등과 같은 무기염기가 있으며, 이를 단독 또는 혼합하여 당량 또는 과량 사용할 수 있다.

[0051] 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.

[0053] **출발물질(화학식 3또는 5로 표시되는 화합물)의 제법 2**

[0054] 상기 반응식 1의 출발 물질인 화학식 3의 화합물은 하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이, 화학식 9로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 5로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1); 및 상기 단계 1에서 얻은 화학식 5로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 2); 및 상기 단계 2에서 얻은 화학식 10으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 3으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 3)을 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[0055] [반응식 3]



[0056] [0057] 상기 반응식 3에서, R은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0058] 이하, 상기 반응식 3으로 표시되는 제조방법에 대하여 상세히 설명한다.

[0059] 상기 반응식 3으로 표시되는 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 화학식 9로 표시되는 화합물을 화학식 5로 표시되는 화합물로 얻는 단계로, 구체적으로, 화학식 9로 표시되는 아미노 페놀을 염기 조건하에 축합 반응시켜 화학식 5로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.

[0060] 상기 반응에서 화학식 9로 표시되는 화합물은 상업적으로 시판되는 화합물을 사용하였다.

[0061] 또한, 상기 반응에서 사용가능한 염기는 피리딘, 트라이에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]-7-운데센(DBU)와 같은 유기염기와 수산화나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등과 같은 무기염기가 있으며, 이를 당량 또는 과량 사용할 수 있다.

[0062] 또한, 반응 용매는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-다이메톡시에탄 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.

[0063] 상기 반응식 3으로 표시되는 제조방법에 있어서, 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 얻은 화학식 5로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 화합물을 얻는 단계로, 구체적으로, 상기 단계 1에서 얻은 화학식 5로 표시되는 할로겐 화합물을 치환 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 싸이오 아세틸 화합물을 제조하는 단계이다.

[0064] 이때, 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, 아세톤, 물 등이 있으며, 이를

단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 반응 온도는 0℃에서 용매의 비등점까지이다.

[0065] 상기 반응식 3으로 표시되는 제조방법에 있어서, 상기 단계 3은 상기 단계 2에서 얻은 화학식 10으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 3으로 표시되는 화합물을 얻는 단계로, 구체적으로, 상기 단계 1에서 얻은 화학식 10으로 표시되는 싸이오 아세틸 화합물을 탈보호화 반응시켜 화학식 3으로 표시되는 싸이올 화합물을 제조하는 단계이다.

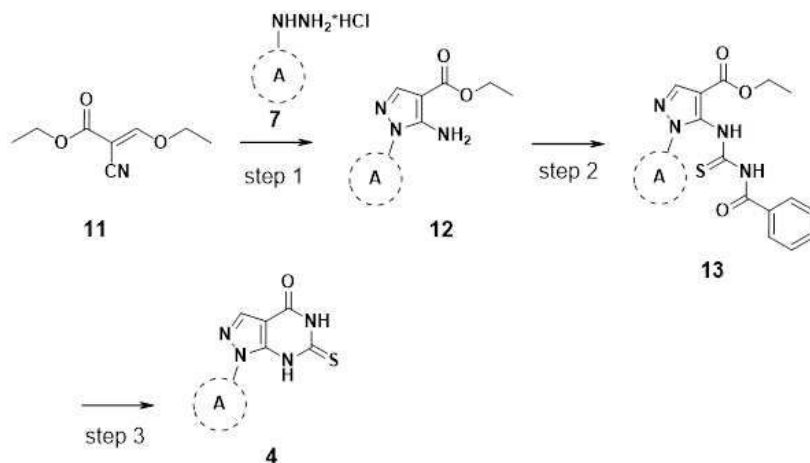
[0066] 이때, 상기 반응에서 사용가능한 염기는 피리딘, 트라이에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]-7-운데센(DBU)와 같은 유기염기와 수산화나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등과 같은 무기염기가 있으며, 이를 당량 또는 과량 사용할 수 있다.

[0067] 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.

[0069] **출발물질(화학식 4로 표시되는 화합물)의 제법 3**

[0070] 상기 반응식 1의 출발 물질인 화학식 4의 화합물은 하기 반응식 4에 나타난 바와 같이, 화학식 11로 표시되는 화합물을 화학식 7로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 12로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1); 및 상기 단계 1에서 얻은 화학식 12로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 13으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 2); 및 상기 단계 2에서 얻은 화학식 13으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 3)을 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[0071] [반응식 4]



[0072] .

[0073] 상기 반응식 4에서, A는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0074] 이하, 상기 반응식 4로 표시되는 제조방법에 대하여 상세히 설명한다.

[0075] 상기 반응식 4로 표시되는 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 화학식 11로 표시되는 화합물을 화학식 7로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 12로 표시되는 화합물을 얻는 단계로, 구체적으로, 화학식 11로 표시되는 아크릴레이트 화합물을 염기 조건 하에 하이드라진 화합물과 축합 반응을 통해 화학식 12로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.

[0076] 상기 반응에서 화학식 11로 표시되는 화합물은 상업적으로 시판되는 화합물을 사용 하였다.

[0077] 또한, 상기 반응에서 사용가능한 염기는 피리딘, 트라이에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]-7-운데센(DBU)와 같은 유기염기와 수산화나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등과 같은 무기염기가 있으며, 이를 당량 또는 과량 사용할 수 있다.

[0078] 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.

- [0079] 상기 반응식 4로 표시되는 제조방법에 있어서, 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 얻은 화학식 12로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 13으로 표시되는 화합물을 얻는 단계로, 구체적으로, 상기 단계 1에서 얻은 화학식 12로 표시되는 아민 화합물을 싸이오아이소시아네이트 화합물과 커플링 반응시켜 화학식 13으로 표시되는 싸이오우레아 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0080] 이때, 상기 반응에서 사용 가능한 용매로는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄과 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 4로 표시되는 제조방법에 있어서, 상기 단계 3은 상기 단계 2에서 얻은 화학식 13으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 얻는 단계로, 구체적으로, 상기 단계 2에서 얻은 화학식 13으로 표시되는 싸이오우레아 화합물을 고리화 반응시켜 화학식 4로 표시되는 싸이옥소 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0082] 이때, 상기 반응에서 사용가능한 염기는 피리딘, 트라이에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]-7-운데센(DBU)와 같은 유기염기와 수산화나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등과 같은 무기염기가 있으며, 이를 당량 또는 과량 사용할 수 있다.
- [0083] 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.
- [0085] 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.
- [0086] 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.
- [0087] 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.
- [0088] 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.
- [0089] 또 다른 양태에서, 상기 Phosphodiesterase 9A 관련 질환은 심부전, 특히 심박출량 보존 심부전 그리고 겸상적혈구병(sickle cell disease)이다.
- [0091] 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.
- [0093] 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.
- [0094] 구강 투여(Oral administration)
- [0095] 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.

- [0096] 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.
- [0097] 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.
- [0098] 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 유화제 및/또는 현탁제를 포함할 수 있다.
- [0099] 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.
- [0100] 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.
- [0101] 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.
- [0102] 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, 소디움 라우릴설페이트, 소디움 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.
- [0103] 비경구 투여(Parenteral Administration)
- [0104] 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.
- [0105] 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.
- [0106] 대부분의 비경구 제형은 액상 조성물이며, 이러한 액상 조성물은 본 발명에 따른 약효 성분, 염, 완충제, 등장화제 등을 포함하는 수용액이다.
- [0107] 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.
- [0108] 국소 투여(Topical Administration)
- [0109] 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 약학적

으로 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.

[0110] 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.

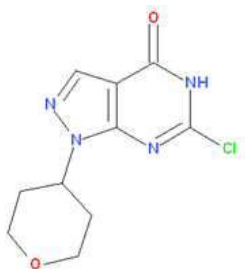
**발명의 효과**

[0111] 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 개체에 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

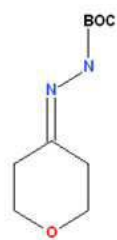
[0112] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 등을 들어 상세하게 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예들에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 실시예들은 본 발명이 속한 분야에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0114] <제조예 1> 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0115]

[0116] 단계 1: tert-부틸 2-(테트라하이드로-4H-피란-4-일아덴)하이드라진-1-카복실레이트의 제조



[0117]

[0118] 테트라하이드로-4H-피란-4-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 (29.95 mmol)을 얻었다.

[0119] Rf = 0.19 (헥산 : 에틸아세테이트 = 1 : 1, v/v)

[0120] <sup>1</sup>H NMR (500 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)

[0122] 단계 2: tert-부틸 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)하이드라진-1-카복실레이트의 제조

[0123] 상기 단계 1에서 제조한 tert-부틸 2-(테트라하이드로-4H-피란-4-일아덴)하이드라진-1-카복실레이트 6.4 g (29.95 mmol)을 80 ml의 THF에 용해시키고 소듐 트리아세톡시 보로하이드라이드 12.7 g (59.92 mmol)을 첨가하여 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 30 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래



피(헥산 : 에틸아세테이트 = 1 : 2, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 92%의 수율로 6 g (27.74 mmol)을 얻었다.

[0124] Rf = 0.38 (헥산 : 에틸아세테이트 = 1 : 2, v/v)

[0125] <sup>1</sup>H NMR (500 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)

[0127] 단계 3: (테트라하이드로-2H-피란-4-일)하이드라진 하이드로젠클로라이드의 제조

[0128] 상기 단계 2에서 합성한 터트-부틸 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)하이드라진-1-카복실레이트 6 g (27.74 mmol)을 60 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.

[0129] <sup>1</sup>H NMR (500 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)

[0131] 단계 4: 4,6-다이클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 제조



[0132]

[0133] 2,4,6-트리클로로피리미딘-5-카발데하이드 5.55 g (26.21 mmol)을 60 ml의 에탄올에 용해시키고 -78도씨에서 상기 단계 3에서 합성한 (테트라하이드로-2H-피란-4-일)하이드라진 하이드로젠클로라이드 4 g (26.21 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민 14 ml (78.63 mmol)을 첨가하여 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 20 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)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.

[0134] Rf = 0.20 (헥산 : 에틸아세테이트 = 9 : 1, v/v)

[0135] <sup>1</sup>H NMR (500 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)

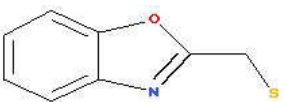
[0137] 단계 5: 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조

[0138] 상기 단계 4에서 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 (47.60 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.

[0139] Rf = 0.30 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

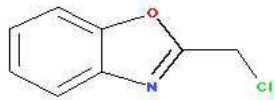
[0140] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.21 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.75-4.81 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 2H), 1.81-1.86 (m, 2H)

[0142] <제조예 2> 벤조[d]옥사졸-2-일메탄싸이올의 제조



[0143]

[0144] 단계 1: 2-(클로로메틸)벤조[d]옥사졸의 제조



[0145]

[0146] 2-아미노페놀 500 mg (4.58 mmol)을 15 ml의 xylene에 용해시키고 클로로아세틸 클로라이드 0.55 ml (6.87 mmol)을 0도씨에서 첨가하여 교반하였다. 30분 뒤, 트리에틸아민 0.7 ml (5.04 mmol)을 첨가하여 3시간 동안 환류 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 = 7 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 78%의 수율로 600 mg (3.58 mmol)을 얻었다.

[0147] Rf = 0.47 (헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)

[0148] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.76-7.80 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H), 5.07 (s, 2H)

[0150] 단계 2: S-(벤조[d]옥사졸-2-일메틸) 에탄싸이오에이트의 제조

[0151] 상기 단계1에서 합성한 2-(클로로메틸)벤조[d]옥사졸 280 mg (1.67 mmol)을 8 ml의 아세톤에 용해시키고 포타슘 싸이오아세테이트 286 mg (2.50 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 1시간 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 = 5 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 84%의 수율로 290 mg (1.39 mmol)을 얻었다.

[0152] Rf = 0.28 (헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)

[0153] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68-7.73 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)

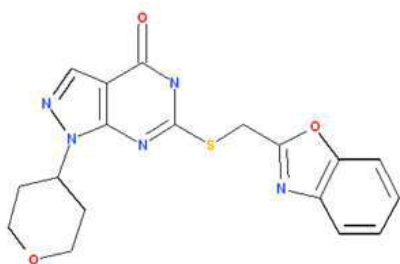
[0155] 단계 3: 벤조[d]옥사졸-2-일메탄싸이올의 제조

[0156] 상기 단계1에서 합성한 S-(벤조[d]옥사졸-2-일메틸) 에탄싸이오에이트 290 mg (1.39 mmol)을 4 ml의 메탄올과 물 1ml 혼합 용매에 용해시키고 포타슘 카보네이트 386 mg (2.79 mmol)을 첨가하여 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 30 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 20 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축하여 목적 화합물을 74%의 수율로 170 mg (1.03 mmol)을 얻었다.

[0157] Rf = 0.40 (헥산 : 에틸아세테이트 = 3 : 1, v/v)

[0158] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70-7.73 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 4.17 (s, 1.3H), 3.99 (d, J = 8.3 Hz, 0.7H), 2.24 (t, J = 8.3 Hz, 0.4H), 1.65 (s, 0.6H)

[0160] <실시예 1> 6-((벤조[d]옥사졸-2-일메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0161]

[0162] 상기 제조예 1에서 얻은 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 50 mg (0.20 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 2에서 얻은 벤조[d]옥사졸-2-일메탄싸이올 65 mg (0.39 mmol)과 포타슘 카보네이트 83 mg (0.60 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 3시간 동안 교반하였다.

반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 72%의 수율로 55 mg (0.14 mmol)을 얻었다.

[0163] Rf = 0.21 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0164] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.65 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.50-4.57 (m, 1H), 3.84-3.89 (m, 2H), 3.35-3.40 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 2H)

[0166] <제조예 3> 6-클로로-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0167] 단계 1: 4,6-다이클로로-1-페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 제조



[0169] 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 건조 시켜 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.

[0171] Rf = 0.50 (헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1, v/v)

[0172] <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)

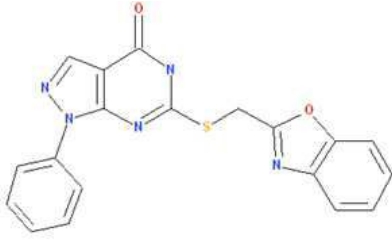
[0174] 단계 2: 6-클로로-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조

[0175] 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.

[0176] Rf = 0.23 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0177] <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)

[0179] <실시예 2> 6-((벤조[d]옥사졸-2-일메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0180]

[0181]

상기 제조예 2에서 얻은 6-클로로-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 60 mg (0.24 mmol)을 5 ml의 DMF에 용해시키고, 상기 제조예 2에서 얻은 벤조[d]옥사졸-2-일메탄싸이올 150 mg (0.91 mmol)과 포타슘 카보네이트 186 mg (1.35 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 78%의 수율로 70 mg (0.19 mmol)을 얻었다.

[0182]

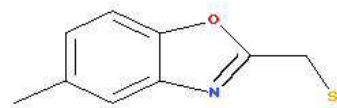
R<sub>f</sub> = 0.27 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0183]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.96 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.69 (dd, *J* = 8.8, 8.3 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 7.8, 7.5 Hz, 2H), 7.32-7.38 (m, 3H), 5.75 (s, 2H)

[0185]

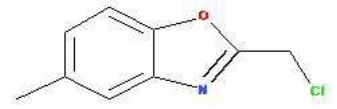
<제조예 4> (5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올의 제조



[0186]

[0187]

단계 1: 2-(클로로메틸)-5-메틸벤조[d]옥사졸의 제조



[0188]

[0189]

2-아미노-4-메틸페놀 500 mg (4.06 mmol)을 15 ml의 자일렌에 용해시키고 클로로아세틸 클로라이드 0.48 ml (6.09 mmol)을 0도씨에서 첨가하여 교반하였다. 30분 뒤, 트리에틸아민 0.62 ml (4.47 mmol)을 첨가하여 3시간 동안 환류 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 : 에틸 아세테이트 = 10 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 33%의 수율로 240 mg (1.32 mmol)을 얻었다.

[0190]

R<sub>f</sub> = 0.54 (헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)

[0191]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.49 (s, 3H)

[0193]

단계 2: S-((-5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸) 에탄싸이오에이트의 제조

[0194]

상기 단계1에서 합성한 2-(클로로메틸)-5-메틸벤조[d]옥사졸 220 mg (1.21 mmol)을 6 ml의 아세톤에 용해시키고 포타슘 싸이오아세테이트 208 mg (1.82 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 1시간 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 = 5 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 93%의 수율로 250 mg (1.13 mmol)을 얻었다.

[0195]

R<sub>f</sub> = 0.40 (헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)

[0196]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)

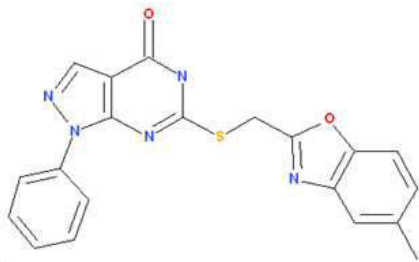
[0198] 단계 3: (5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올의 제조

[0199] 상기 단계2에서 합성한 S-((-5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸) 에탄싸이오에이트 230 mg (1.04 mmol)을 4 ml의 메탄올과 물 1ml 혼합 용매에 용해시키고 포타슘 카보네이트 287 mg (2.08 mmol)을 첨가하여 상온에서 2시간 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 = 5 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 91%의 수율로 170 mg (0.95 mmol)을 얻었다.

[0200] R<sub>f</sub> = 0.17 (헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)

[0201] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.23 (t, J = 8.4 Hz, 1H)

[0203] <실시예 3> 6-(((5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



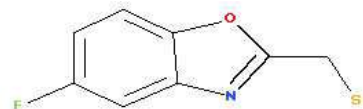
[0204]

[0205] 상기 제조 예 2에서 제조한 6-클로로-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 50 mg (0.20 mmol)을 5 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 4에서 합성한 (5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올 100 mg (0.55 mmol)과 포타슘 카보네이트 83 mg (0.60 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 77%의 수율로 60 mg (0.15 mmol)을 얻었다.

[0206] R<sub>f</sub> = 0.27 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

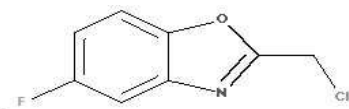
[0207] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.91 (br s, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 7.8, 7.4 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)

[0209] <제조예 5> (5-플루오로벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올의 제조



[0210]

[0211] 단계 1: 2-(클로로메틸)-5-메틸벤조[d]옥사졸의 제조



[0212]

[0213] 2-아미노-4-플루오로페놀 500 mg (3.93 mmol)을 15 ml의 xylene에 용해시키고 클로로아세틸 클로라이드 0.50 ml (5.90 mmol)을 0도씨에서 첨가하여 교반하였다. 30분 뒤, 트리에틸아민 0.60 ml (4.32 mmol)을 첨가하여 3시간 동안 환류 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 = 10 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 27%의 수율로 200 mg (1.08 mmol)을 얻었다.

[0214] Rf = 0.56 (헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)

[0215] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (dd, J = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 9.1, 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H)

[0217] 단계 2: S-((-5-플루오로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸) 에탄싸이오에이트의 제조

[0218] 상기 단계1에서 합성한 2-(클로로메틸)-5-플루오로벤조[d]옥사졸 180 mg (0.97 mmol)을 6 ml의 아세톤에 용해시키고 포타슘 싸이오아세테이트 166 mg (1.45 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 1시간 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 건조시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 96%의 수율로 210 mg (0.93 mmol)을 얻었다.

[0219] Rf = 0.44 (헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)

[0220] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (dd, J = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 9.0, 8.8, 2.7 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.46 (s, 3H)

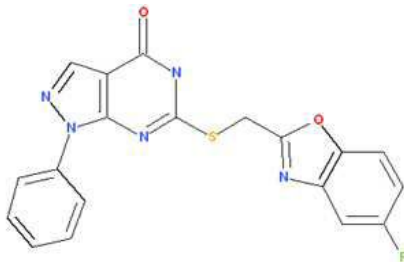
[0222] 단계 3: (5-플루오로벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올의 제조

[0223] 상기 단계2에서 합성한 S-((-5-플루오로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸) 에탄싸이오에이트 190 mg (0.84 mmol)을 4 ml의 메탄올과 물 1ml 혼합 용매에 용해시키고 포타슘 카보네이트 233 mg (1.69 mmol)을 첨가하여 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 20 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 75%의 수율로 115 mg (0.63 mmol)을 얻었다.

[0224] Rf = 0.22 (헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)

[0225] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (dd, J = 8.8, 4.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 9.2, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 8.2 Hz, 1H)

[0227] <실시예 4> 6-(((5-플루오로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



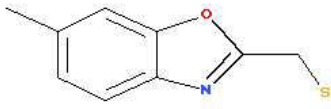
[0228]

[0229] 상기 제조 예 2에서 제조한 6-클로로-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 50 mg (0.20 mmol)을 5 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 5에서 합성한 (5-플루오로벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올 90 mg (0.49 mmol)과 포타슘 카보네이트 83 mg (0.60 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 69%의 수율로 54 mg (0.14 mmol)을 얻었다.

[0230] Rf = 0.27 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

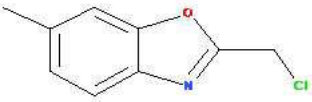
[0231] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.91 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 9.1, 8.3, 2.6 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H)

[0233] <제조예 6> (6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올의 제조



[0234]

[0235] 단계 1: 2-(클로로메틸)-6-메틸벤조[d]옥사졸의 제조



[0236]

[0237] 6-아미노-m-크레졸 500 mg (4.00 mmol)을 15 ml의 xylene에 용해시키고 클로로아세틸 클로라이드 0.48 ml (6.09 mmol)을 0도씨에서 첨가하여 교반하였다. 30분 뒤, 트리에틸아민 0.62 ml (4.47 mmol)을 첨가하여 3시간 동안 환류 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 : 에틸 아세테이트 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 88%의 수율로 640 mg (3.52 mmol)을 얻었다.

[0238]

Rf = 0.64 (헥산 : 에틸아세테이트 = 9 : 1, v/v)

[0239]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (dd, J = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 9.1, 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H)

[0241]

단계 2: S-((-6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸) 에탄싸이오에이트의 제조

[0242]

상기 단계1에서 합성한 2-(클로로메틸)-6-메틸벤조[d]옥사졸 600 mg (3.30 mmol)을 10 ml의 아세톤에 용해시키고 포타슘 싸이오아세테이트 566 mg (4.96 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 1시간 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 = 5 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 94%의 수율로 690 mg (3.12 mmol)을 얻었다.

[0243]

Rf = 0.18 (헥산 : 에틸아세테이트 = 9 : 1, v/v)

[0244]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)

[0246]

단계 3: (6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올의 제조

[0247]

상기 단계2에서 합성한 S-((-6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸) 에탄싸이오에이트 500 mg (2.26 mmol)을 6 ml의 메탄올와 물 1ml 혼합 용매에 용해시키고 포타슘 카보네이트 624 mg (4.52 mmol)을 첨가하여 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 50 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 50 ml로 세척한 후, 무수황산 나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 91%의 수율로 370 mg (2.06 mmol)을 얻었다.

[0248]

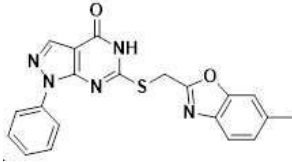
Rf = 0.36 (헥산 : 에틸아세테이트 = 3 : 1, v/v)

[0249]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.22 (t, J = 8.3 Hz, 1H)

[0251]

<실시예 5> 6-(((6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0252]

[0253]

상기 제조예 2에서 얻은 6-클로로-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 50 mg (0.20 mmol)을 5 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 6에서 합성한 (6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올 108 mg (0.60 mmol)과 포타슘 카보네이트 83 mg (0.60 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 86%의 수율로 67 mg (0.17 mmol)을 얻었다.

[0254]

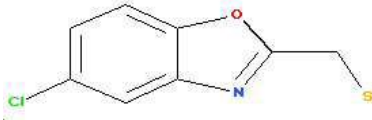
Rf = 0.27 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0255]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.94 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.37 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)

[0257]

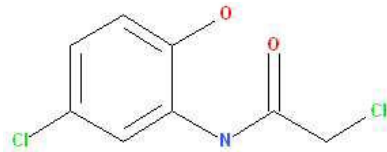
<제조예 7> (5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올의 제조



[0258]

[0259]

단계 1: 2-클로로-N-(5-클로로-2-하이드록시페닐)아세트아마이드의 제조



[0260]

[0261]

2-아미노-4-클로로페놀 1 g (6.96 mmol)을 20 ml의 MC에 용해시키고 클로로아세틸 클로라이드 0.83 ml (10.44 mmol)을 0도씨에서 첨가하여 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 건조시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 3 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 85%의 수율로 1.3 g (5.91 mmol)을 얻었다.

[0262]

Rf = 0.20 (헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)

[0263]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.81 (br s, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H)

[0265]

단계 2: 5-클로로-2-(클로로메틸)벤조[d]옥사졸의 제조

[0266]

상기 단계 1에서 합성한 2-클로로-N-(5-클로로-2-하이드록시페닐)아세트아마이드 200 mg (0.91 mmol)을 5 ml의 페놀에 용해시키고 p-톨루엔설포닐 엑시드 78 mg (0.45 mmol)을 첨가하여 3시간 동안 환류 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 건조시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 98%의 수율로 180 mg (0.89 mmol)을 얻었다.

[0267]

Rf = 0.48 (헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)

[0268]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H)



[0270] 단계 3: S-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸) 에탄싸이오에이트의 제조

[0271] 상기 단계2 에서 합성한 5-클로로-2-(클로로메틸)벤조[d]옥사졸 180 mg (0.89 mmol)을 6 ml의 아세톤에 용해시키고 포타슘 싸이오아세테이트 152 mg (1.33 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 1시간 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 건조시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 93%의 수율로 200 mg (0.83 mmol)을 얻었다.

[0272] Rf = 0.38 (헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)

[0273] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.43 (s, 3H)

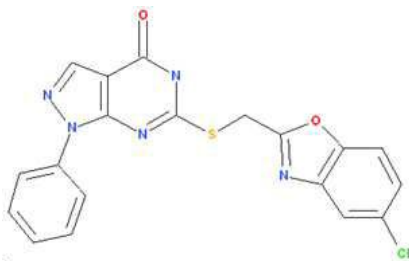
[0275] 단계 4: (5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올의 제조

[0276] 상기 단계3 에서 합성한 S-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸) 에탄싸이오에이트 200 mg (0.83 mmol)을 5 ml의 메탄올와 물 1ml 혼합 용매에 용해시키고 포타슘 카보네이트 229 mg (1.66 mmol)을 첨가하여 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 30 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 96%의 수율로 160 mg (0.80 mmol)을 얻었다.

[0277] Rf = 0.28 (헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)

[0278] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 8.2 Hz, 1H)

[0280] <실시예 6> 6-(((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



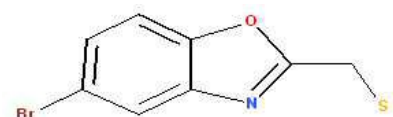
[0281]

[0282] 상기 제조예 2 에서 제조한 6-클로로-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 60 mg (0.24 mmol)을 5 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 7에서 합성한 (5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올 150 mg (0.75 mmol)과 포타슘 카보네이트 100 mg (0.72 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 96%의 수율로 95 mg (0.23 mmol)을 얻었다.

[0283] Rf = 0.17 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

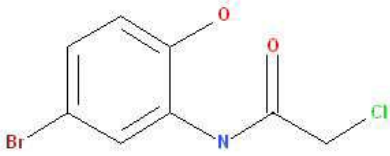
[0284] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.95 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.3, 7.5 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H)

[0286] <제조예 8> (5-브로로벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올의 제조



[0287]

[0288] 단계 1: 2-클로로-N-(5-브로모-2-하이드록시페닐)아세트아마이드의 제조



[0289]

[0290] 2-아미노-4-브로모페놀 500 mg (2.66 mmol)을 10 ml의 MC에 용해시키고 클로로아세틸 클로라이드 0.32 ml (3.99 mmol)을 0도씨에서 첨가하여 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 85%의 수율로 600 mg (2.27 mmol)을 얻었다.

[0291] R<sub>f</sub> = 0.23 (헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)

[0292] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (br s, 1H), 7.12 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H)

[0294] 단계 2: 5-브로모-2-(클로로메틸)벤조[d]옥사졸의 제조

[0295] 상기 단계 1에서 합성한 2-클로로-N-(5-브로모-2-하이드록시페닐)아세트아마이드 600 mg (2.27 mmol)을 8 ml의 페놀에 용해시키고 p-톨루엔설포닐 엑시드 195 mg (1.13 mmol)을 첨가하여 3시간 동안 환류 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 = 10 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 61%의 수율로 340 mg (1.38 mmol)을 얻었다.

[0296] R<sub>f</sub> = 0.50 (헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)

[0297] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H)

[0299] 단계 3: S-((5-브로로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸) 에탄싸이오에이트의 제조

[0300] 상기 단계2 에서 합성한 5-브로로-2-(클로로메틸)벤조[d]옥사졸 320 mg (1.30 mmol)을 6 ml의 아세톤에 용해시키고 포타슘 싸이오아세테이트 222 mg (1.95 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 1시간 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 = 5 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 97%의 수율로 360 mg (1.26 mmol)을 얻었다.

[0301] R<sub>f</sub> = 0.39 (헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)

[0302] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.43 (s, 3H)

[0304] 단계 4: (5-브로로벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올의 제조

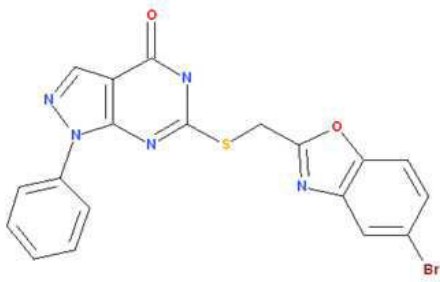
[0305] 상기 단계3 에서 합성한 S-((5-브로로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸) 에탄싸이오에이트 350 mg (1.22 mmol)을 5 ml의 메탄올와 물 1ml 혼합 용매에 용해시키고 포타슘 카보네이트 338 mg (2.45 mmol)을 첨가하여 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 30 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산 나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 97%의 수율로 290 mg (1.19 mmol)을 얻었다.

[0306] R<sub>f</sub> = 0.30 (헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)

[0307] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5

Hz, 1H), 3.97 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 2.25 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H)

[0309] <실시예 7> 6-(((5-브로모벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0310]

[0311] 상기 제조예 2에서 얻은 6-클로로-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 60 mg (0.24 mmol)을 5 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 8에서 합성한 (5-브로모벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올 180 mg (0.75 mmol)과 포타슘 카보네이트 100 mg (0.72 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 건조시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 81%의 수율로 88 mg (0.19 mmol)을 얻었다.

[0312]  $R_f = 0.28$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

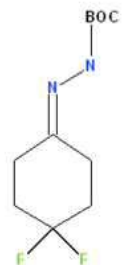
[0313]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.95 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.70 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J = 8.5, 1.9$  Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J = 8.5, 7.2$  Hz, 2H), 7.36 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 4.84 (s, 2H)

[0315] <제조예 9> 6-클로로-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0316]

[0317] 단계 1: tert-부틸 2-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실아덴)하이드라진-1-카복실레이트의 제조

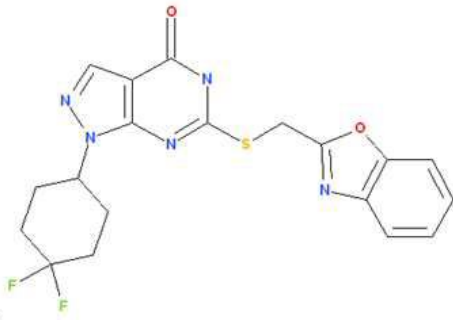


[0318]

[0319] 4,4-다이플루오로싸이클로헥사논 300 mg (2.24 mmol)을 6 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.

[0320]  $R_f = 0.30$  (헥산 : 에틸아세테이트 = 3 : 1, v/v)

- [0321]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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)
- [0323] 단계 2: 터트-부틸 2-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)하이드라진-1-카복실레이트의 제조
- [0324] 상기 단계 1에서 합성한 터트-부틸 2-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실아덴)하이드라진-1-카복실레이트 550 mg (2.21 mmol)을 5 ml의 THF에 용해시키고 소듐 트리아세톡시 보로하이드라이드 950 mg (4.48 mmol)을 첨가하여 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 30 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )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.
- [0325] Rf = 0.45 (헥산 : 에틸아세테이트 = 3 : 1, v/v)
- [0326]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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)
- [0328] 단계 3: (4,4-다이플루오로싸이클로헥실)하이드라진 하이드로젠클로라이드의 제조
- [0329] 상기 단계 2에서 합성한 터트-부틸 2-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)하이드라진-1-카복실레이트 465 mg (1.86 mmol)을 5 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.
- [0330] Rf = 0.00 (헥산 : 에틸아세테이트 = 3 : 1, v/v)
- [0331]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.05-3.12 (m, 1H), 1.96-2.09 (m, 4H), 1.79-1.91 (m, 2H), 1.52-1.59 (m, 2H)
- [0333] 단계 4: 4,6-다이클로로-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 제조
- [0334] 2,4,6-트리클로로피리미딘-5-카발데하이드 340 mg (1.61 mmol)을 5 ml의 에탄올에 용해시키고 -78도씨에서 상기 단계 3에서 합성한 (4,4-다이플루오로싸이클로헥실)하이드라진 하이드로젠클로라이드 300 mg (1.61 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민 0.86 ml (4.82 mmol)을 첨가하여 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 20 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 건조 시켜 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.
- [0335] Rf = 0.35 (헥산 : 에틸아세테이트 = 9 : 1, v/v)
- [0336]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.57 (s, 1H), 4.97-5.04 (m, 1H), 2.13-2.23 (m, 6H), 2.03-2.07 (m, 2H)
- [0338] 단계 5: 6-클로로-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조
- [0339] 상기 단계 4에서 제조한 4,6-다이클로로-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 340 mg (1.11 mmol)을 5 ml의 THF에 용해시키고 2N 수산화나트륨 1.2 ml (2.21 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 6N 염산으로 산성화시키고 석출된 고체화합물을 필터하여 목적 화합물을 99%의 수율로 320 mg (1.11 mmol)을 얻었다.
- [0340] Rf = 0.38 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)
- [0341]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 4.77-4.81 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 6H), 1.94-2.00 (m, 2H)
- [0343] <실시예 8> 6-((벤조[d]옥사졸-2-일메틸)싸이오)-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



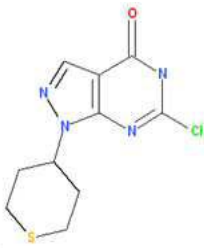
[0344]

[0345] 상기 제조 9에서 얻은 6-클로로-1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 50 mg (0.17 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 2에서 얻은 벤조[d]옥사졸-2-일메탄싸이올 43 mg (0.26 mmol)과 포타슘 카보네이트 70 mg (0.51 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 80%의 수율로 57 mg (0.13 mmol)을 얻었다.

[0346] R<sub>f</sub> = 0.20 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

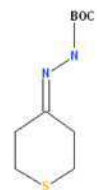
[0347] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.67 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.54-3.60 (m, 1H), 1.90-2.08 (m, 6H), 1.74-1.78 (m, 2H)

[0349] <제조예 10> 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0350]

[0351] 단계 1: tert-부틸 2-(테트라하이드로-4H-싸이오피란-4-일아텐)하이드라진-1-카복실레이트의 제조



[0352]

[0353] 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.

[0354] R<sub>f</sub> = 0.15 (헥산 : 에틸아세테이트 = 3 : 1, v/v)

[0355] <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)

[0357] 단계 2: tert-부틸 2-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)하이드라진-1-카복실레이트의 제조

[0358] 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( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )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.

[0359]  $R_f = 0.34$  (헥산 : 에틸아세테이트 = 2 : 1, v/v)

[0360]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  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)

[0362] 단계 3: (테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)하이드라진 하이드로젠클로라이드의 제조

[0363] 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.

[0364]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  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)

[0366] 단계 4: 4,6-다이클로로-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 제조

[0367] 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( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 건조 시켜 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.

[0368]  $R_f = 0.41$  (헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1, v/v)

[0369]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  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)

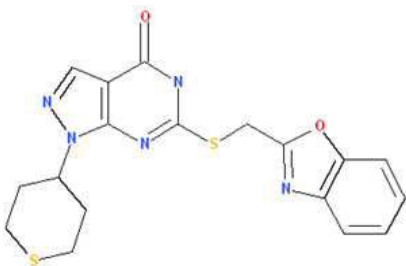
[0371] 단계 5: 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조

[0372] 상기 단계 4에서 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.

[0373]  $R_f = 0.31$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0374]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  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)

[0376] <실시예 9> 6-((벤조[d]옥사졸-2-일메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



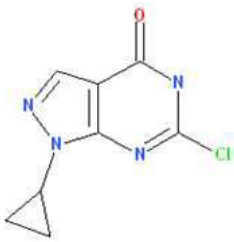
[0377]

[0378] 상기 제조예 10에서 얻은 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 50 mg (0.18 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 2에서 얻은 벤조[d]옥사졸-2-일메탄싸이올 46 mg (0.28 mmol)과 포타슘 카보네이트 75 mg (0.54 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 86%의 수율로 62 mg (0.15 mmol)을 얻었다.

[0379] Rf = 0.36 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

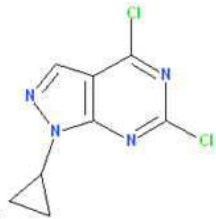
[0380] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.65 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.33-4.39 (m, 1H), 2.68-2.74 (m, 2H), 2.59-2.64 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 2H), 1.88-1.93 (m, 2H)

[0382] <제조예 11> 6-클로로-1-싸이클로프로필-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0383]

[0384] 단계 1: 4,6-다이클로로-1-싸이클로프로필-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 제조



[0385]

[0386] 2,4,6-트리클로로피리미딘-5-카발데하이드 1.95 g (9.21 mmol)을 30 ml의 에탄올에 용해시키고 -78도씨에서 싸이클로프로필 하이드라진 하이드로클로라이드 1 g (9.21 mmol)와 N,N-다이아이스프로필에틸아민 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(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 45%의 수율로 950 mg (4.15 mmol)을 얻었다.

[0387] Rf = 0.45 (헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1, v/v)

[0388] <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)

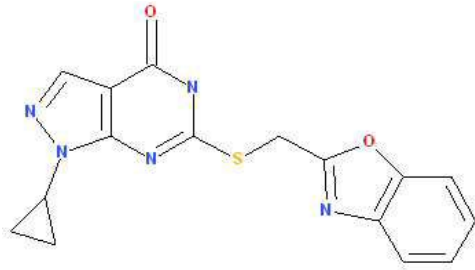
[0390] 단계 2: 6-클로로-1-싸이클로프로필-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조

[0391] 상기 단계 1에서 제조한 4,6-다이클로로-1-싸이클로프로필-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.

[0392] Rf = 0.28 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0393] <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)

[0395] <실시예 10> 6-((벤조[d]옥사졸-2-일메틸)싸이오)-1-싸이클로프로필-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



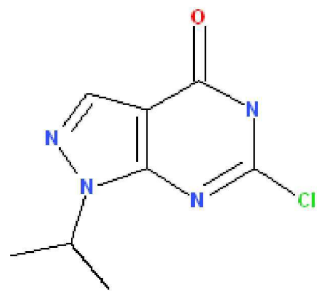
[0396]

[0397] 상기 제조예 11에서 얻은 6-클로로-1-싸이클로프로필-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 50 mg (0.24 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 2에서 얻은 벤조[d]옥사졸-2-일메탄싸이올 59 mg (0.36 mmol)과 포타슘 카보네이트 100 mg (0.72 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 59%의 수율로 48 mg (0.14 mmol)을 얻었다.

[0398] R<sub>f</sub> = 0.28 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

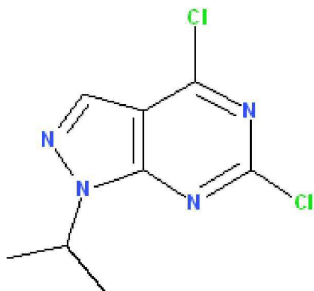
[0399] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.64 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.65-3.69 (m, 1H), 0.95-0.99 (m, 2H), 0.90-0.94 (m, 2H)

[0401] <제조예 12> 6-클로로-1-아이소프로필-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0402]

[0403] 단계 1: 4,6-다이클로로-1-아이소프로필-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 제조



[0404]

[0405] 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.

[0406] R<sub>f</sub> = 0.48 (헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1, v/v)

[0407] <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)



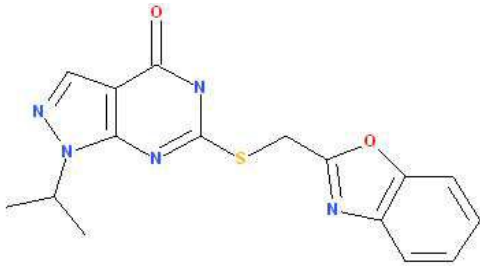
[0409] 단계 2: 6-클로로-1-아이소프로필-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조

[0410] 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.

[0411] Rf = 0.29 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0412] <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)

[0414] <실시예 11> 6-((벤조[d]옥사졸-2-일메틸)싸이오)-1-아이소프로필-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



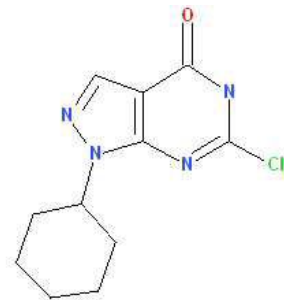
[0415]

[0416] 상기 제조예 12에서 얻은 6-클로로-1-아이소프로필-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 50 mg (0.23 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 2에서 얻은 벤조[d]옥사졸-2-일메탄싸이올 58 mg (0.35 mmol)과 포타슘 카보네이트 100 mg (0.72 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 56%의 수율로 44 mg (0.13 mmol)을 얻었다.

[0417] Rf = 0.44 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

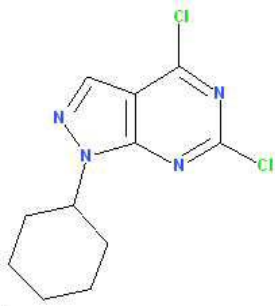
[0418] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.60 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.70-4.75 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.5 Hz, 6H)

[0420] <제조예 13> 6-클로로-1-싸이클로헥실-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0421]

[0422] 단계 1: 4,6-다이클로로-1-사이클로헥실-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 제조



[0423]

[0424] 2,4,6-트리클로로피리미딘-5-카발데하이드 4.39 g (20.71 mmol)을 50 ml의 에탄올에 용해시키고 -78도씨에서 사이클로헥실 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.

[0425] R<sub>f</sub> = 0.39 (헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1, v/v)

[0426] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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)

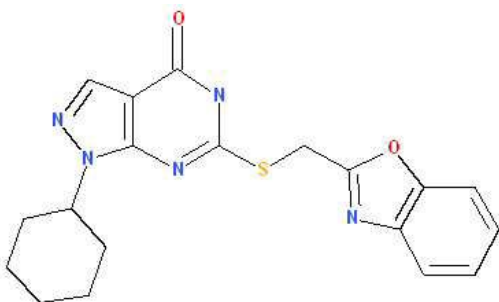
[0428] 단계 2: 6-클로로-1-사이클로헥실-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조

[0429] 상기 단계 1에서 제조한 4,6-다이클로로-1-사이클로헥실-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.

[0430] R<sub>f</sub> = 0.35 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0431] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 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)

[0433] <실시예 12> 6-((벤조[d]옥사졸-2-일메틸)싸이오)-1-사이클로헥실-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



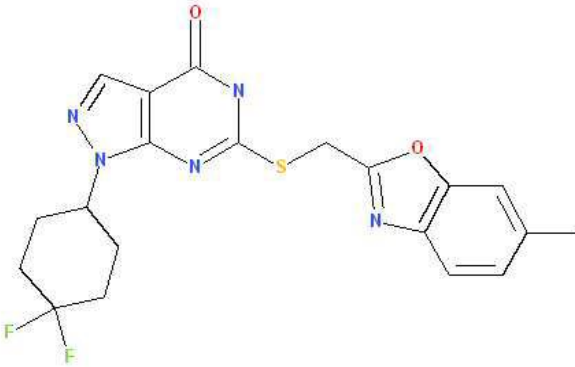
[0434]

[0435] 상기 제조예 13에서 얻은 6-클로로-1-사이클로헥실-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 50 mg (0.20 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 2에서 얻은 벤조[d]옥사졸-2-일메탄싸이올 49 mg (0.30 mmol)과 포타슘 카보네이트 83 mg (0.60 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 72%의 수율로 55 mg (0.14 mmol)을 얻었다.

[0436] Rf = 0.27 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0437] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.61 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67-7.69 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.25-4.31 (m, 1H), 1.56-1.74 (m, 7H), 1.26-1.34 (m, 2H), 1.16-1.21 (m, 1H)

[0439] <실시예 13> 6-(((6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



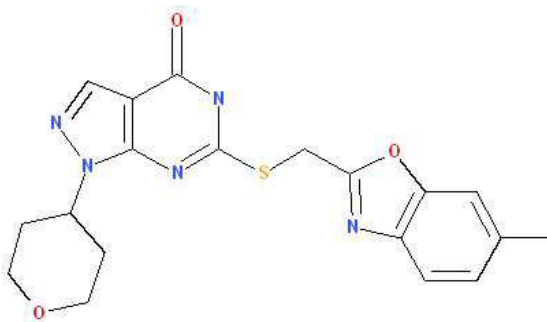
[0440]

[0441] 상기 제조예 9에서 얻은 6-클로로-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 50 mg (0.17 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 6에서 얻은 (6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올 61 mg (0.34 mmol)과 포타슘 카보네이트 70 mg (0.51 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 82%의 수율로 60 mg (0.14 mmol)을 얻었다.

[0442] Rf = 0.30 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0443] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.67 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.52-4.58 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.89-2.10 (m, 6H), 1.74-1.78 (m, 2H)

[0445] <실시예 14> 6-(((6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



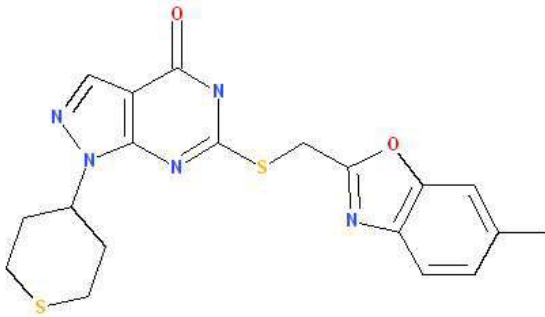
[0446]

[0447] 상기 제조예 1에서 얻은 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 50 mg (0.20 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 6에서 얻은 (6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올 72 mg (0.40 mmol)과 포타슘 카보네이트 83 mg (0.60 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 64%의 수율로 51 mg (0.13 mmol)을 얻었다.

[0448] Rf = 0.40 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0449]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.65 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.51-4.57 (m, 1H), 3.86-3.89 (m, 2H), 3.37-3.41 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.90-1.98 (m, 2H), 1.52-1.55 (m, 2H)

[0451] <실시예 15> 6-(((6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



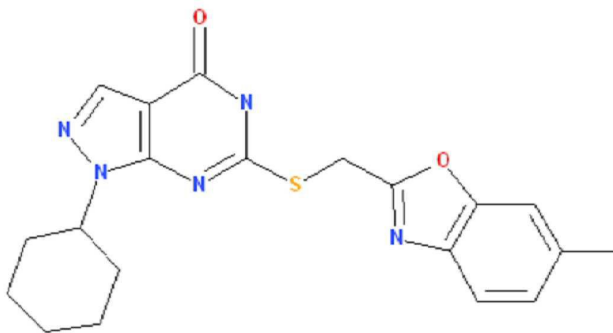
[0452]

[0453] 상기 제조예 10에서 얻은 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 50 mg (0.18 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 6에서 얻은 (6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올 64 mg (0.36 mmol)과 포타슘 카보네이트 75 mg (0.54 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산 나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 78%의 수율로 59 mg (0.14 mmol)을 얻었다.

[0454]  $R_f = 0.33$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0455]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.64 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.33-4.39 (m, 1H), 2.70-2.75 (m, 2H), 2.62-2.66 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.97-2.05 (m, 2H), 1.89-1.93 (m, 2H)

[0457] <실시예 16> 6-(((6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-싸이클로헥실-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0458]

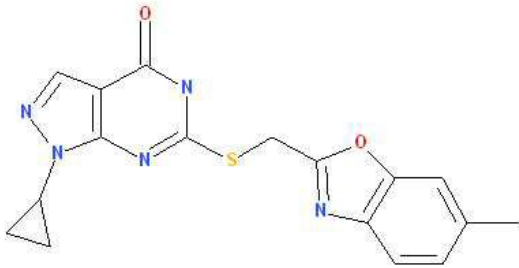
[0459] 상기 제조예 13에서 얻은 6-클로로-1-싸이클로헥실-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 50 mg (0.20 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 6에서 얻은 (6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올 72 mg (0.40 mmol)과 포타슘 카보네이트 83 mg (0.60 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 70%의 수율로 55 mg (0.14 mmol)을 얻었다.

[0460]  $R_f = 0.45$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0461]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.62 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.50 (s, 1H),

7.17 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.25-4.32 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.56-1.75 (m, 7H), 1.27-1.36 (m, 2H), 1.15-1.23 (m, 1H)

[0463] <실시예 17> 6-(((6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-사이클로프로필-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



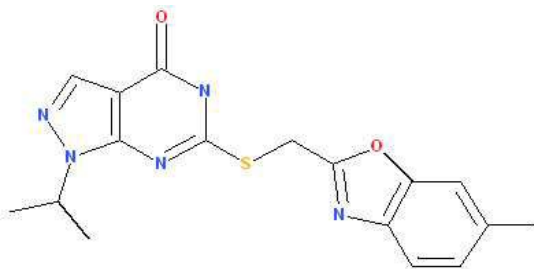
[0464]

[0465] 상기 제조예 11에서 얻은 6-클로로-1-사이클로프로필-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 50 mg (0.24 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 6에서 얻은 (6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올 86 mg (0.48 mmol)과 포타슘 카보네이트 100 mg (0.72 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 건조시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 59%의 수율로 50 mg (0.14 mmol)을 얻었다.

[0466]  $R_f = 0.29$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0467]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.64 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.66-3.71 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.91-1.01 (m, 4H)

[0469] <실시예 18> 6-(((6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-아이소프로필-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



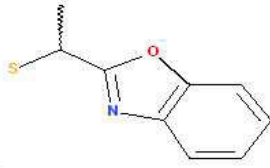
[0470]

[0471] 상기 제조예 12에서 얻은 6-클로로-1-아이소프로필-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 50 mg (0.24 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 6에서 얻은 (6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올 82 mg (0.46 mmol)과 포타슘 카보네이트 95 mg (0.69 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 건조시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 68%의 수율로 56 mg (0.16 mmol)을 얻었다.

[0472]  $R_f = 0.21$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0473]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.60 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.71-4.75 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.23 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H)

[0475] <제조예 14> 1-(벤조[d]옥사졸-2-일)에탄-1-싸이올의 제조



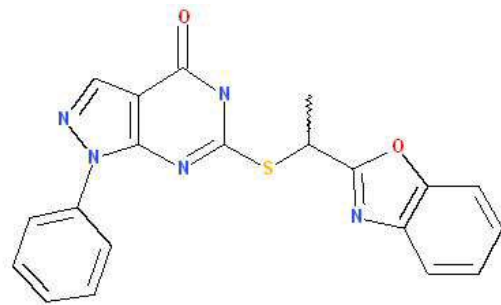
[0476]

[0477] 2-아미노페놀 1 g (9.16 mmol)을 20 ml의 톨루엔에 용해시키고 싸이오락틱 엑시드 1 ml (9.16 mmol)을 첨가하여 5시간 동안 환류 교반하였다. 이후 p-톨루엔설포닉 엑시드 1.6 g (9.16 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 50 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 50 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 15%의 수율로 240 mg (1.33 mmol)을 얻었다.

[0478] Rf = 0.50 (헥산 : 에틸아세테이트 = 2 : 1, v/v)

[0479] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71-7.73 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 2H), 4.34-4.39 (m, 1H), 2.42 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 6.9 Hz, 2H)

[0481] <실시예 19> 6-((1-(벤조[d]옥사졸-2-일)에틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



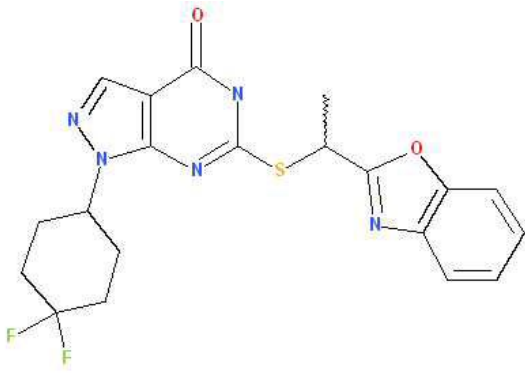
[0482]

[0483] 상기 제조예 3에서 얻은 6-클로로-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 50 mg (0.20 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 14에서 얻은 1-(벤조[d]옥사졸-2-일)에탄-1-싸이올 55 mg (0.30 mmol)와 포타슘 카보네이트 83 mg (0.61 mmol)을 첨가하여 1시간 동안 60도씨에서 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 20 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 63%의 수율로 49 mg (0.13 mmol)을 얻었다.

[0484] Rf = 0.37 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0485] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.90 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 7.74 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 3H), 5.38-5.42 (m, 1H), 1.89 (d, J = 5.1 Hz, 3H)

[0487] <실시예 20> 6-((1-(벤조[d]옥사졸-2-일)에틸)싸이오)-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0488]

[0489]

상기 제조예 9에서 얻은 6-클로로-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 25 mg (0.08 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 14에서 얻은 1-(벤조[d]옥사졸-2-일)에탄-1-싸이올 55 mg (0.30 mmol)과 포타슘 카보네이트 36 mg (0.24 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 10 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 40 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 80%의 수율로 30 mg (0.07 mmol)을 얻었다.

[0490]

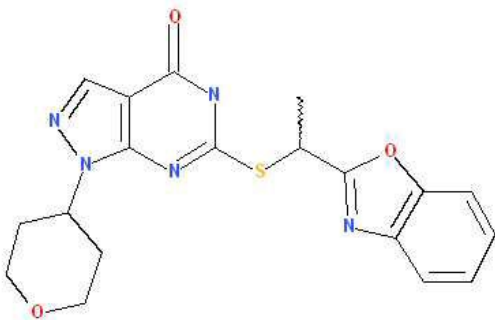
R<sub>f</sub> = 0.33 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0491]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.65 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71-7.74 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 2H), 5.43 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.55-4.61 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 4H), 1.96-2.01 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.83-1.90 (m, 1H), 1.74-1.76 (m, 1H)

[0493]

<실시예 21> 6-((1-벤조[d]옥사졸-2-일)에틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0494]

[0495]

상기 제조예 1에서 얻은 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 30 mg (0.12 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 14에서 얻은 1-(벤조[d]옥사졸-2-일)에탄-1-싸이올 42 mg (0.23 mmol)과 포타슘 카보네이트 50 mg (0.37 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 10 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 40 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 36%의 수율로 17 mg (0.04 mmol)을 얻었다.

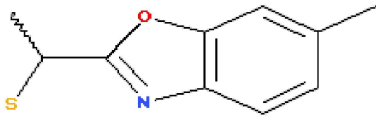
[0496]

R<sub>f</sub> = 0.33 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0497]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.63 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H), 5.37 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.50-4.56 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 2H), 3.36-3.45 (m, 2H), 1.90-2.04 (m, 2H), 1.87 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.63-1.66 (m, 1H), 1.47-1.51 (m, 1H)

[0499] <제조예 15> 1-(6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)에탄-1-싸이올의 제조



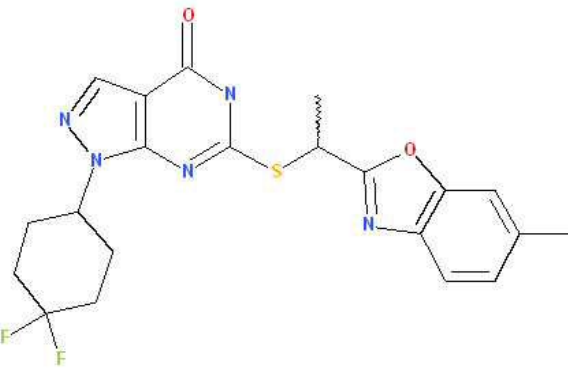
[0500]

[0501] 2-아미노-5-메틸페놀 1 g (8.12 mmol)을 10 ml의 톨루엔에 용해시키고 싸이오락틱 액시드 0.72 ml (8.13 mmol)을 첨가하여 100도씨에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 22%의 수율로 384 mg (1.83 mmol)을 얻었다.

[0502] Rf = 0.48 (헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)

[0503] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.31-4.37 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 7.1 Hz, 3H)

[0505] <실시예 22> 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-((1-(6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)에틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0506]

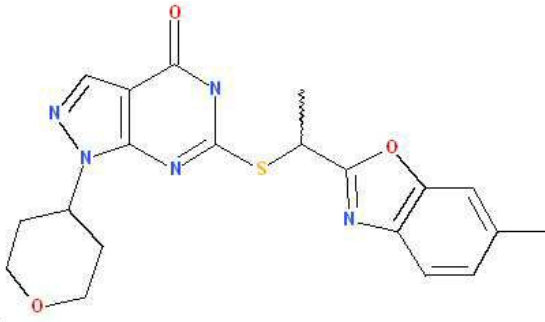
[0507] 상기 제조예 9에서 얻은 6-클로로-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 50 mg (0.17 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 15에서 얻은 1-(6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)에탄-1-싸이올 72 mg (0.35 mmol)과 포타슘 카보네이트 72 mg (0.52 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 10 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 40 ml로 세척한 후, 무수황산 나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 75%의 수율로 60 mg (0.13 mmol)을 얻었다.

[0508] Rf = 0.18 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0509] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.67 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.40 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.54-4.59 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.91-2.19 (m, 7H), 1.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.73-1.76 (m, 1H)

[0511] <실시예 23> 6-((1-(6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)에틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조





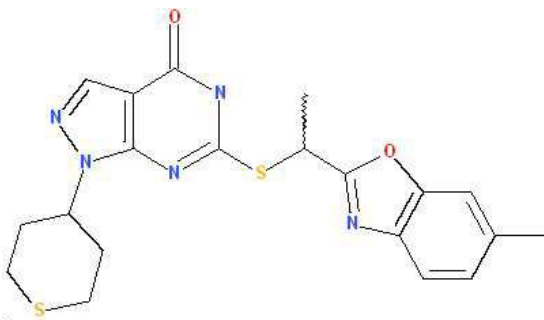
[0512]

[0513] 상기 제조예 1에서 얻은 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 50 mg (0.20 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 15에서 얻은 1-(6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)에탄-1-싸이올 84 mg (0.40 mmol)과 포타슘 카보네이트 83 mg (0.60 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 10 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 40 ml로 세척한 후, 무수황산 나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 66%의 수율로 50 mg (0.12 mmol)을 얻었다.

[0514] Rf = 0.11 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0515] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.62 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.35 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.51-4.57 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.38-3.47 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.87-2.06 (m, 2H), 1.86 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.48-1.51 (m, 1H)

[0517] <실시예 24> 6-((1-(6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)에틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



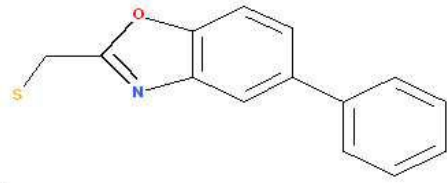
[0518]

[0519] 상기 제조예 10에서 얻은 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 50 mg (0.18 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 15에서 얻은 1-(6-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)에탄-1-싸이올 77 mg (0.37 mmol)과 포타슘 카보네이트 75 mg (0.54 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 10 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 40 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 77%의 수율로 62 mg (0.14 mmol)을 얻었다.

[0520] Rf = 0.19 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

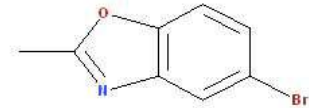
[0521] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.61 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.37 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.34-4.40 (m, 1H), 2.66-2.82 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.96-2.12 (m, 3H), 1.88-1.91 (m, 1H), 1.86 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

[0523] <제조예 16> (5-페닐벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올의 제조



[0524]

[0525] 단계 1: 5-브로모-2-메틸벤조[d]옥사졸의 제조



[0526]

[0527] 2-아미노-4-브로모페놀 220 mg (1.17 mmol)을 트리에틸오소아세테이트 0.43 ml (2.34 mmol)과 아세트익 엑시드 7 ul (0.12 mmol)에 용해시켜 100도씨에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 10 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 10 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 92%의 수율로 228 mg (1.07 mmol)을 얻었다.

[0528] R<sub>f</sub> = 0.36 (헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)

[0529] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)

[0531] 단계 2: 2-메틸-5-페닐벤조[d]옥사졸의 제조

[0532] 상기 단계 1에서 제조한 5-브로모-2-메틸벤조[d]옥사졸 210 mg (0.99 mmol)을 다이옥산과 물 혼합용액에 용해시키고 페닐보로닉 엑시드 181 mg (1.48 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>40mg(0.05mmol)과 포타슘 카보네이트 410 mg (2.97 mmol)을 첨가하여 1시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 20 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 4 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 96%의 수율로 199 mg (0.95 mmol)을 얻었다.

[0533] R<sub>f</sub> = 0.25 (헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1, v/v)

[0534] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.54-7.55 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 7.5, 7.3 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H)

[0536] 단계 3: 2-(브로모메틸)-5-페닐벤조[d]옥사졸의 제조

[0537] 상기 단계 2에서 제조한 2-메틸-5-페닐벤조[d]옥사졸 199 mg (0.95 mmol)을 클로로벤젠에 용해시키고 N-브롬모숙신이미드 169 mg (0.95 mmol), AIBN(아조비스(아이소부틸로나이트릴) 31 mg (0.19 mmol)을 첨가하여 2시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 8 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 40%의 수율로 110 mg (0.38 mmol)을 얻었다.

[0538] R<sub>f</sub> = 0.30 (헥산 : 에틸아세테이트 = 8 : 1, v/v)

[0539] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 (s, 1H), 7.61-7.66 (m, 4H), 7.49 (dd, J = 7.7, 7.4 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H)

[0541] 단계 4: S-((5-페닐벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)에탄싸이오에이트의 제조

[0542] 상기 단계 3에서 제조한 2-(브로모메틸)-5-페닐벤조[d]옥사졸 100 mg (0.34 mmol)을 아세톤에 용해시키고 포타슘 싸이오아세테이트 59 mg (0.52 mmol)을 첨가하여 50도씨에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 20 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 목적 화합

물을 96%의 수율로 95 mg (0.33 mmol)을 얻었다.

[0543] R<sub>f</sub> = 0.23 (헥산 : 에틸아세테이트 = 6 : 1, v/v)

[0544] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (s, 1H), 7.58-7.62 (m, 4H), 7.48 (dd, J = 7.7, 7.4 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.47 (s, 3H)

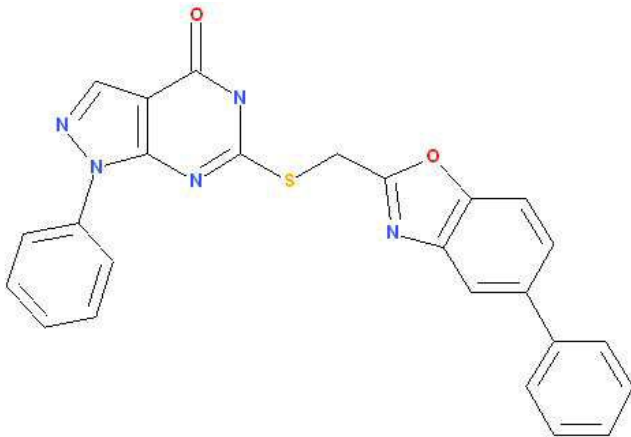
[0546] 단계 5: (5-페닐벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올의 제조

[0547] 상기 단계 4에서 제조한 S-((5-페닐벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)에탄싸이오에이트 90 mg (0.32 mmol)을 6 ml의 메탄올과 물 혼합 용매에 용해시키고 포타슘 카보네이트 131 mg (0.95 mmol)을 첨가하여 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 20 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 목적 화합물을 99%의 수율로 75 mg (0.31 mmol)을 얻었다.

[0548] R<sub>f</sub> = 0.14 (헥산 : 에틸아세테이트 = 3 : 1, v/v)

[0549] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (s, 1H), 7.58-7.63 (m, 4H), 7.49 (dd, J = 7.8, 7.5 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.27 (t, J = 8.1 Hz, 1H)

[0551] <실시예 25> 1-페닐-6-(((5-페닐벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0552]

[0553] 상기 제조예 3에서 얻은 6-클로로-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 38 mg (0.15 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고 상기 제조예 16에서 얻은 (5-페닐벤조[d]옥사졸-2-일)메탄싸이올 75 mg (0.31 mmol)과 포타슘 카보네이트 128 mg (0.93 mmol)을 첨가하여 60도씨에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 10 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 40 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 71%의 수율로 50 mg (0.11 mmol)을 얻었다.

[0554] R<sub>f</sub> = 0.35 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

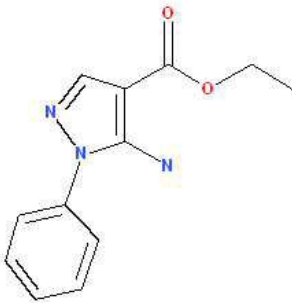
[0555] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.96 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95-7.97 (m, 3H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65-7.69 (m, 3H), 7.45-7.51 (m, 4H), 7.35-7.39 (m, 2H), 4.86 (s, 2H)

[0557] <제조예 17> 1-페닐-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온의 제조



[0558]

[0559] 단계 1: 에틸 5-아미노-1-페닐-1H-피라졸-4-카복실레이트의 제조



[0560]

[0561] 에틸 (E)-2-시아노-3-에톡시아크릴레이트 5 g (30 mmol)을 에탄올 100 ml에 용해 시키고 페닐 하이드라진 3.9 g (36 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 반응액을 감압 농축하고 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 10 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 100%의 수율로 7 g (30 mmol)을 얻었다.

[0562]  $R_f = 0.30$  (헥산 : 에틸아세테이트 = 4 : 1, v/v)

[0563]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (s, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 4H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 5.36 (br s, 2H), 4.28 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

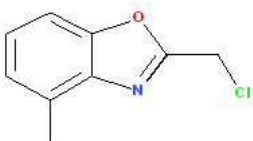
[0565] 단계 2: 1-페닐-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조

[0566] 상기 단계 1에서 얻은 에틸 5-아미노-1-페닐-1H-피라졸-4-카복실레이트 7 g(30 mmol)을 테트라하이드로퓨란 60 ml에 용해 시키고 벤조일 아이소싸이오시아네이트 4.95 ml (39 mmol)을 첨가하여 13시간 동안 환류 교반하였다. 이후, 2N 수산화나트륨 92 ml를 첨가하여 30분 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 2N 염산으로 중화시키고 아세트산을 첨가하면 고체가 석출된다. 물, 헥산, 다이클로로메탄으로 정제하여 목적 화합물을 60%의 수율로 4.48 g (18.34 mmol)을 얻었다.

[0567]  $R_f = 0.15$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1, v/v)

[0568]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.27 (br s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.68 - 7.47 (m, 3H).

[0570] <제조예 18> 2-(클로로메틸)-4-메틸벤조[d]옥사졸의 제조



[0571]

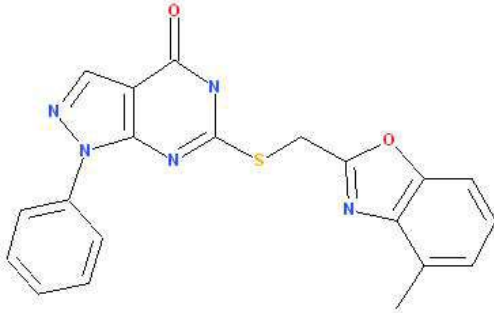
[0572] 2-아미노-3-메틸페놀 300 mg (2.44 mmol)을 자일렌 6 ml에 용해시키고 클로로아세틸 클로라이드 0.29 ml (3.66 mmol)을 천천히 첨가하여 0도씨에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 트리에틸아민 0.37 ml (2.68 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 30 ml로 세

척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 10 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 82%의 수율로 363 mg (2.0 mmol)을 얻었다.

[0573] R<sub>f</sub> = 0.5 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 10 : 1, v/v)

[0574] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).

[0576] <실시예 26> 6-(((4-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



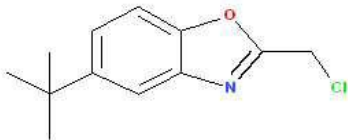
[0577]

[0578] 상기 제조예 17에서 얻은 1-페닐-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 40 mg(0.16 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 18에서 얻은 2-(클로로메틸)-4-메틸벤조[d]옥사졸 33 mg (0.18 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.1 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 반응 용액을 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 10 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 86%의 수율로 55 mg (0.14 mmol)을 얻었다.

[0579] R<sub>f</sub> = 0.3 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 10 : 1, v/v)

[0580] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.22 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)

[0582] <제조예 19> 5-(tert-부틸)-2-(클로로메틸)벤조[d]옥사졸의 제조



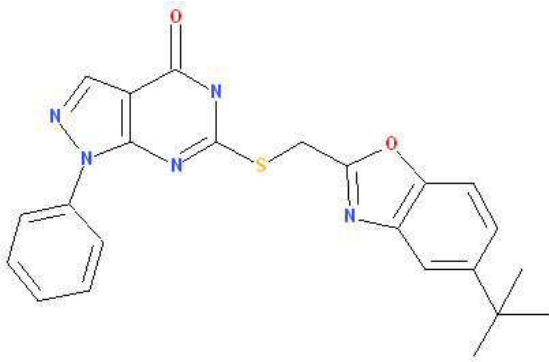
[0583]

[0584] 2-아미노-4-(tert-부틸)페놀 200 mg (1.21 mmol)을 자일렌 5 ml에 용해시키고 클로로아세틸 클로라이드 0.14 ml (1.81 mmol)을 천천히 첨가하여 0도씨에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 트리에틸아민 0.19 ml (1.33 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 20 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 57%의 수율로 154 mg (0.69 mmol)을 얻었다.

[0585] R<sub>f</sub> = 0.55 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 4 : 1, v/v)

[0586] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (s, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 1.40 (s, 9H)

[0588] <실시예 27> 6-(((5-(tert-부틸)벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



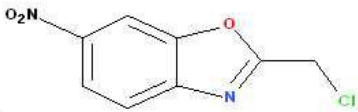
[0589]

[0590] 상기 제조예 17에서 얻은 1-페닐-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 20 mg(0.08 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 19에서 얻은 5-(tert-부틸)-2-(클로로메틸)벤조[d]옥사졸 20 mg (0.09 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.05 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 반응 용액을 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 10 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 100%의 수율로 36 mg (0.08 mmol)을 얻었다.

[0591]  $R_f = 0.3$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0592]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.17 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.41 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 1.30 (s, 9H)

[0594] <제조예 20> 2-(클로로메틸)-6-니트로벤조[d]옥사졸의 제조



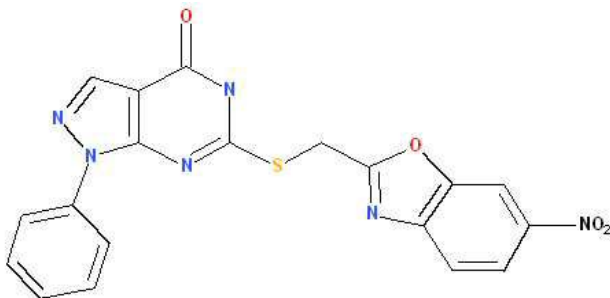
[0595]

[0596] 2-아미노-5-니트로페놀 200 mg (1.30 mmol)을 자일렌 5 ml에 용해시키고 클로로아세틸 클로라이드 0.16 ml (1.95 mmol)을 천천히 첨가하여 0도씨에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 트리에틸아민 0.2 ml (1.43 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 20 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 건조시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 10 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 67%의 수율로 190 mg (0.89 mmol)을 얻었다.

[0597]  $R_f = 0.4$  (헥산 : 에틸 아세테이트 = 4 : 1, v/v)

[0598]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H), 8.33 (d,  $J = 8.8$ , 1H), 7.87 (d,  $J = 8.8$ , 1H), 4.82 (s, 2H)

[0600] <실시예 28> 6-(((6-니트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0601]

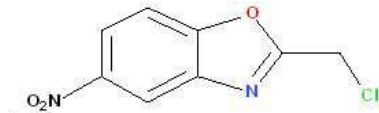
[0602] 상기 제조예 17에서 얻은 1-페닐-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 40

mg(0.16 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 20에서 얻은 2-(클로로메틸)-6-나이트로벤조[d]옥사졸 38 mg (0.18 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.1 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 반응 용액을 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 100 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 32%의 수율로 22 mg (0.05 mmol)을 얻었다.

[0603]  $R_f = 0.3$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0604]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.24 (dd,  $J = 8.8, 2.3$  Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 4.90 (s, 2H)

[0606] <제조예 21> 2-(클로로메틸)-5-나이트로벤조[d]옥사졸의 제조



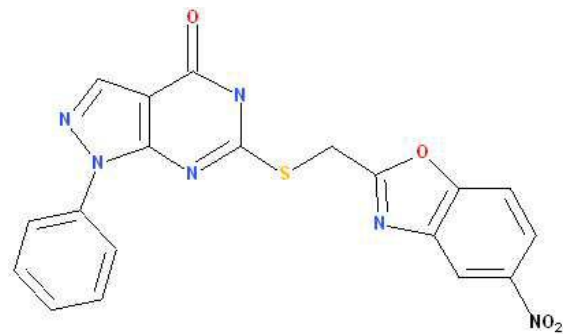
[0607]

[0608] 2-아미노-4-나이트로페놀 400 mg (2.60 mmol)을 자일렌 5 ml에 용해시키고 클로로아세틸 클로라이드 0.32 ml (3.90 mmol)을 천천히 첨가하여 0도씨에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 트리에틸아민 0.4 ml (2.86 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 20 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 10 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 8%의 수율로 42 mg (0.19 mmol)을 얻었다.

[0609]  $R_f = 0.4$  (헥산 : 에틸 아세테이트 = 4 : 1, v/v)

[0610]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.66 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.38 (dd,  $J = 9.0, 2.2$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.80 (s, 2H)

[0612] <실시예 29> 6-(((5-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



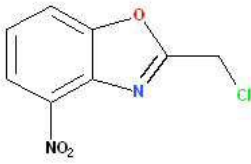
[0613]

[0614] 상기 제조예 17에서 얻은 1-페닐-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 40 mg(0.16 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 21에서 얻은 2-(클로로메틸)-5-나이트로벤조[d]옥사졸 37 mg (0.17 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.05 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 반응 용액을 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 100 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 41%의 수율로 28 mg (0.06 mmol)을 얻었다.

[0615]  $R_f = 0.3$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1, v/v)

[0616]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.96 (s, 1H), 8.58 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.28 (dd,  $J = 9.0, 2.3$  Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.48 (dd,  $J = 7.7, 8.1$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.90 (s, 2H)

[0618] <제조예 22> 2-(클로로메틸)-4-나이트로벤조[d]옥사졸의 제조



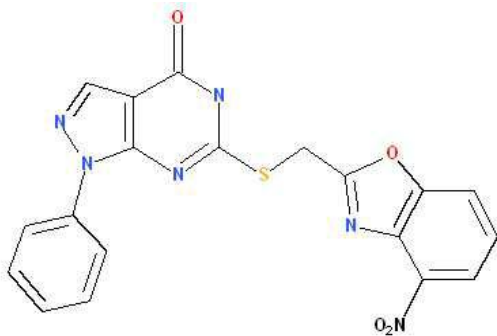
[0619]

[0620] 2-아미노-3-나이트로페놀 600 mg (3.89 mmol)을 자일렌 10 ml에 용해시키고 클로로아세틸 클로라이드 0.66 ml (5.83 mmol)을 천천히 첨가하여 0도씨에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 트리에틸아민 0.6 ml (4.27 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 40 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 40 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그라피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 10 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 61%의 수율로 508 mg (2.39 mmol)을 얻었다.

[0621] R<sub>f</sub> = 0.4 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 4 : 1, v/v)

[0622] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H)

[0624] <실시에 30> 6-(((4-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



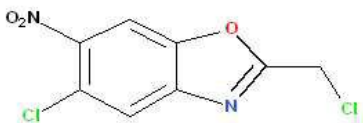
[0625]

[0626] 상기 제조예 17에서 얻은 1-페닐-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 40 mg(0.16 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 22에서 얻은 2-(클로로메틸)-4-나이트로벤조[d]옥사졸 38 mg (0.17 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.05 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 용액을 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 100 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 50%의 수율로 34 mg (0.08 mmol)을 얻었다.

[0627] R<sub>f</sub> = 0.3 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1, v/v)

[0628] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.88 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H)

[0630] <제조예 23> 5-클로로-2-(클로로메틸)-6-나이트로벤조[d]옥사졸의 제조



[0631]

[0632] 2-아미노-4-클로로-5-나이트로페놀 500 mg (2.65 mmol)을 자일렌 8 ml에 용해시키고 클로로아세틸 클로라이드 0.32 ml (3.97 mmol)을 천천히 첨가하여 0도씨에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 트리에틸아민 0.41 ml (2.91 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 40 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염

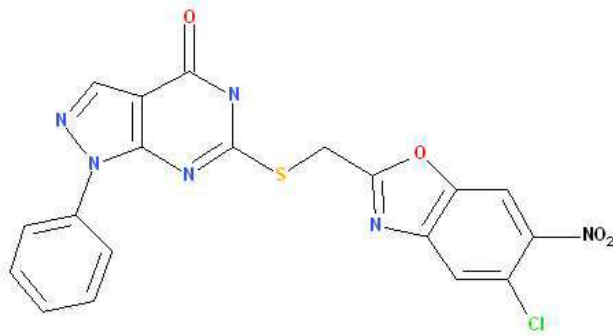


용액 40 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 10 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 50%의 수율로 329 mg (1.33 mmol)을 얻었다.

[0633] R<sub>f</sub> = 0.4 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 4 : 1, v/v)

[0634] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 4.80 (s, 2H)

[0636] <실시예 31> 6-(((5-나이트로-6-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



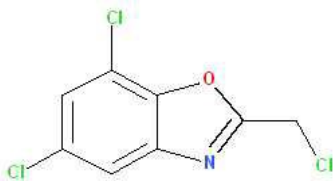
[0637]

[0638] 상기 제조예 17에서 얻은 1-페닐-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 40 mg(0.16 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 23에서 얻은 5-클로로-2-(클로로메틸)-6-나이트로벤조[d]옥사졸 45 mg (0.17 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.1 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 반응 용액을 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 100 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 29%의 수율로 22 mg (0.05 mmol)을 얻었다.

[0639] R<sub>f</sub> = 0.2 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0640] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.63 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H)

[0642] <제조예 24> 5,7-다이클로로-2-(클로로메틸)-벤조[d]옥사졸의 제조



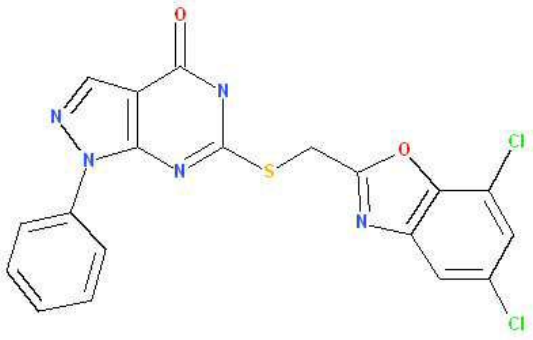
[0643]

[0644] 2-아미노-4,6-다이클로로페놀 500 mg (2.81 mmol)을 자일렌 10 ml에 용해시키고 클로로아세틸 클로라이드 0.34 ml (4.21 mmol)을 천천히 첨가하여 0도씨에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 트리에틸아민 0.43 ml (3.09 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 40 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 40 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 10 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 71%의 수율로 470 mg (1.99 mmol)을 얻었다.

[0645] R<sub>f</sub> = 0.4 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 4 : 1, v/v)

[0646] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H)

[0648] <실시예 32> 6-(((5,7-다이클로로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0649]

[0650] 상기 제조예 17에서 얻은 1-페닐-6-사이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 40 mg(0.16 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 24에서 얻은 5,7-다이클로로-2-(클로로메틸)-벤조[d]옥사졸 43 mg (0.17 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.1 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 이서, 에틸 아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 15%의 수율로 11 mg (0.02 mmol)을 얻었다.

[0651]  $R_f = 0.3$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0652]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.20 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H)

[0654] <제조예 25> 2-(클로로메틸)-5,7-다이메틸벤조[d]옥사졸의 제조



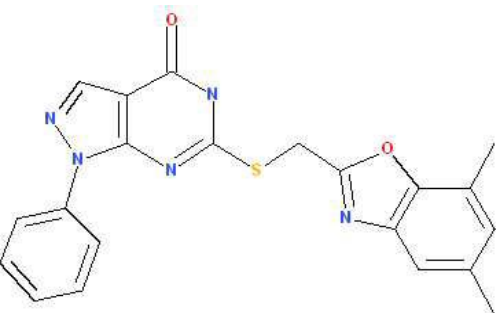
[0655]

[0656] 2-아미노-4,6-다이메틸페놀 500 mg (3.64 mmol)을 자일렌 10 ml에 용해시키고 클로로아세틸 클로라이드 0.44 ml (5.46 mmol)을 천천히 첨가하여 0도씨에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 트리에틸아민 0.56 ml (4.00 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 40 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 40 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 건조시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그라피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 10 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 67%의 수율로 479 mg (2.45 mmol)을 얻었다.

[0657]  $R_f = 0.4$  (헥산 : 에틸 아세테이트 = 4 : 1, v/v)

[0658]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)

[0660] <실시예 33> 6-(((5,7-다이메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0661]

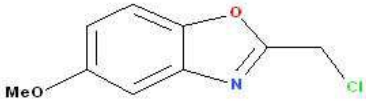
[0662] 상기 제조예 17에서 얻은 1-페닐-6-사이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 40 mg(0.16 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 24에서 얻은 2-(클로로메틸)-5,7-다이메틸벤조[d]옥사

졸 35 mg (0.17 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.1 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 반응 용액을 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 100 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 26%의 수율로 17 mg (0.04 mmol)을 얻었다.

[0663]  $R_f = 0.3$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0664]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.24 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.45 (dd,  $J = 7.9, 7.3$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)

[0666] <제조예 26> 2-(클로로메틸)-5-메톡시벤조[d]옥사졸의 제조



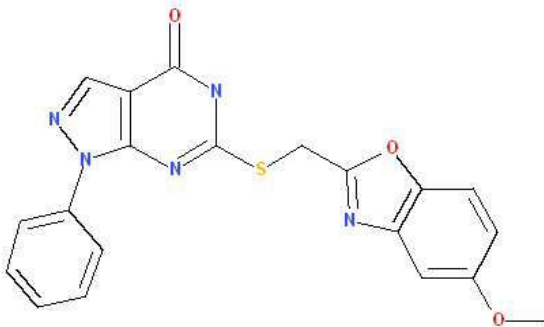
[0667]

[0668] 2-아미노-4-메톡시페놀 412 mg (2.96 mmol)을 자일렌 10 ml에 용해시키고 클로로아세틸 클로라이드 0.35 ml (4.44 mmol)을 천천히 첨가하여 0도씨에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 트리에틸아민 0.45 ml (3.25 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 40 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 40 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 43%의 수율로 254 mg (1.29 mmol)을 얻었다.

[0669]  $R_f = 0.4$  (헥산 : 에틸 아세테이트 = 4 : 1, v/v)

[0670]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.21 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)

[0672] <실시예 34> 6-(((5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



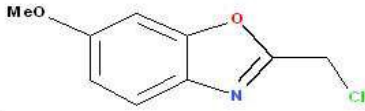
[0673]

[0674] 상기 제조예 17에서 얻은 1-페닐-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.16 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 25에서 얻은 2-(클로로메틸)-5메톡시벤조[d]옥사졸 36 mg (0.17 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.1 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 이서, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 23%의 수율로 15 mg (0.04 mmol)을 얻었다.

[0675]  $R_f = 0.2$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1, v/v)

[0676]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.94 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.37 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 8.9, 2.6$  Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.77 (s, 3H)

[0678] <제조예 27> 2-(클로로메틸)-6-메톡시벤조[d]옥사졸의 제조



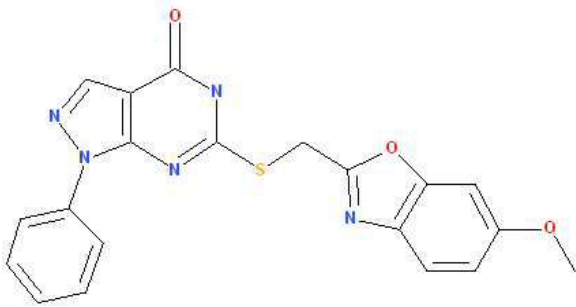
[0679]

[0680] 2-아미노-5-메톡시페놀 412 mg (2.96 mmol)을 자일렌 10 ml에 용해시키고 클로로아세틸 클로라이드 0.35 ml (4.44 mmol)을 천천히 첨가하여 0도씨에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 트리에틸아민 0.45 ml (3.25 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 40 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 40 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그라피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 20 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 40%의 수율로 236 mg (1.19 mmol)을 얻었다.

[0681] R<sub>f</sub> = 0.4 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 4 : 1, v/v)

[0682] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)

[0684] <실시예 35> 6-(((6-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-페닐-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



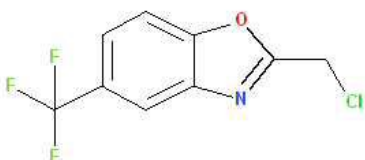
[0685]

[0686] 상기 제조예 17에서 얻은 1-페닐-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.16 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 26에서 얻은 2-(클로로메틸)-6-메톡시벤조[d]옥사졸 36 mg (0.17 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.1 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 이서, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 38%의 수율로 25 mg (0.06 mmol)을 얻었다.

[0687] R<sub>f</sub> = 0.2 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1, v/v)

[0688] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.93 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)

[0690] <제조예 28> 2-(클로로메틸)-5-(트리플루오로메틸)벤조[d]옥사졸의 제조



[0691]

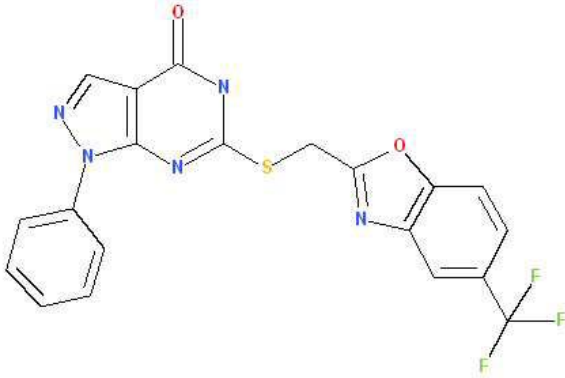
[0692] 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)페놀 776 mg (4.38 mmol)을 자일렌 12 ml에 용해시키고 클로로아세틸 클로라이드 0.52 ml (6.57 mmol)을 천천히 첨가하여 0도씨에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 트리에틸아민 0.67 ml (4.82 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 40 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 40 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 10 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 27%의 수율로 275 mg (1.17

mmol)을 얻었다.

[0693]  $R_f = 0.5$  (헥산 : 에틸 아세테이트 = 4 : 1, v/v)

[0694]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 4.81 (s, 2H)

[0696] <실시예 36> 1-페닐-6-(((5-(트리플루오로메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



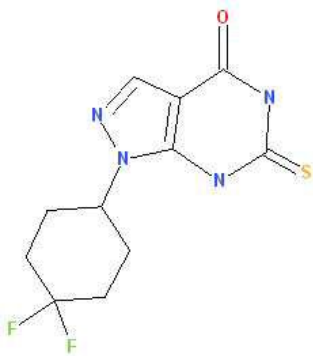
[0697]

[0698] 상기 제조예 17에서 얻은 1-페닐-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.16 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 27에서 얻은 2-(클로로메틸)-5-(트리플루오로메틸)벤조[d]옥사졸 41 mg (0.17 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.1 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 이서, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 34%의 수율로 25 mg (0.06 mmol)을 얻었다.

[0699]  $R_f = 0.25$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1, v/v)

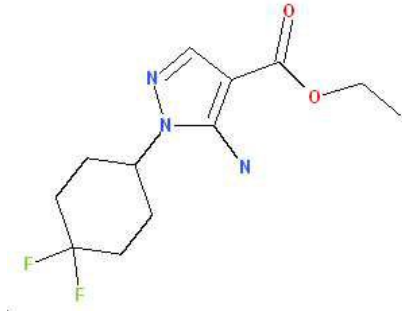
[0700]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.97 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 - 8.12 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 3H), 7.75 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J = 7.7, 8.1$  Hz, 2H), 7.35 (dd,  $J = 7.5, 7.7$  Hz, 1H), 4.88 (s, 2H)

[0702] <제조예 29> 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온의 제조



[0703]

[0704] 단계 1: 에틸 5-아미노-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1H-피라졸-4-카복실레이트의 제조



[0705]

[0706] 에틸 (E)-2-시아노-3-에톡시아크릴레이트 1 g (5.91 mmol)을 에탄올 30 ml에 용해 시키고 (4,4-다이플루오로싸이클로헥실)하이드라진 1.32 g (7.09 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 50 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 50 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 건조 시켜 반응액을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 3 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 73%의 수율로 1.16 g (4.31 mmol)을 얻었다.

[0707]  $R_f = 0.40$  (헥산 : 에틸아세테이트 = 3 : 1, v/v)

[0708]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (s, 1H), 5.03 (br s, 2H), 4.29 (q,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.95-3.90 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 4H), 2.08 - 1.84 (m, 4H), 1.36 (t,  $J = 8.0$  Hz, 4H)

[0710] 단계 2: 에틸 5-(3-벤조일싸이오우레아이드)-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1H-피라졸-4-카복실레이트의 제조

[0711] 상기 단계 1에서 얻은 에틸 5-아미노-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1H-피라졸-4-카복실레이트 200 mg (0.73 mmol)을 테트라하이드로퓨란 5 ml에 용해 시키고 벤조일 아이소싸이오시아네이트 0.12 ml (0.87 mmol)을 첨가하여 2시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 반응액을 감압 농축 시키고, 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 2 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 98%의 수율로 312 mg (0.72 mmol)을 얻었다.

[0712]  $R_f = 0.55$  (헥산 : 에틸 아세테이트 = 2 : 1, v/v)

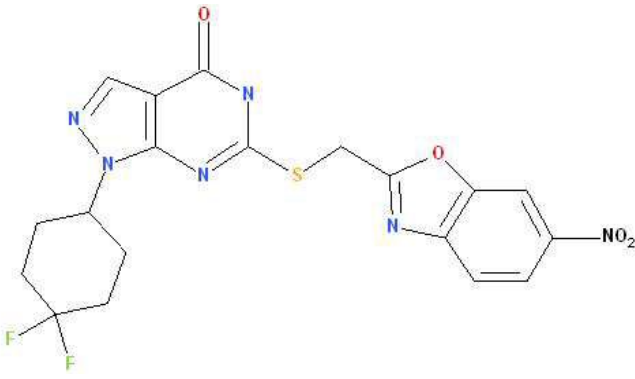
[0713]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.17 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.73 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 7.8 Hz, 2H), 4.29 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.42 - 2.26 (m, 4H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

[0715] 단계 3: 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온의 제조

[0716] 상기 단계 2에서 얻은 에틸 5-(3-벤조일싸이오우레아이드)-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1H-피라졸-4-카복실레이트 100 mg (0.23 mmol)을 에탄올 3 ml에 용해시키고, 소듐 터트 부톡사이드 44 mg (0.46 mmol)을 첨가하여 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 1N 염산으로 중화시키면 고체가 석출되고, 이를 물, 이서, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 76%의 수율로 50 mg (0.17 mmol)을 얻었다.

[0717]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.44 (br s, 1H), 12.19 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 2.37 - 1.81 (m, 8H)

[0719] <실시예 37> 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-(((6-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온의 제조



[0720]

[0721]

상기 제조예 29에서 얻은 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로 [3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.14 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 20에서 얻은 2-(클로로메틸)-6-나이트로벤조[d]옥사졸 33 mg (0.15 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.08 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 이서, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 75%의 수율로 48 mg (0.10 mmol)을 얻었다.

[0722]

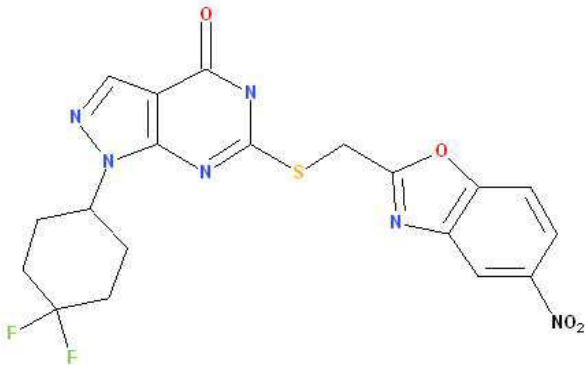
$R_f = 0.30$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0723]

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.71 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.29 (dd,  $J = 8.8, 2.3$  Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.54 - 4.49 (m, 1H), 2.09 - 1.89 (m, 6H), 1.78 - 1.68 (m, 2H)

[0725]

<실시예 38> 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-(((5-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0726]

[0727]

상기 제조예 29에서 얻은 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로 [3,4-d]피리딘-4-온 24 mg (0.08 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 21에서 얻은 2-(클로로메틸)-5-나이트로벤조[d]옥사졸 20 mg (0.09 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.05 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 이서, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 63%의 수율로 41 mg (0.09 mmol)을 얻었다.

[0728]

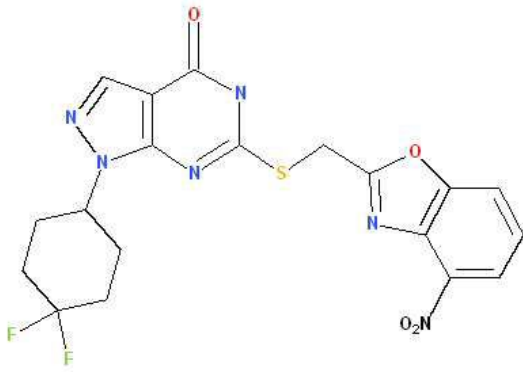
$R_f = 0.20$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1, v/v)

[0729]

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.69 (s, 1H), 8.60 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.32 (dd,  $J = 8.9, 2.3$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 6H), 1.79 - 1.71 (m, 2H)

[0731]

<실시예 39> 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-(((4-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0732]

[0733]

상기 제조예 29에서 얻은 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.14 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 22에서 얻은 2-(클로로메틸)-4-나이트로벤조[d]옥사졸 33 mg (0.15 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.08 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 이서, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 21%의 수율로 13 mg (0.03 mmol)을 얻었다.

[0734]

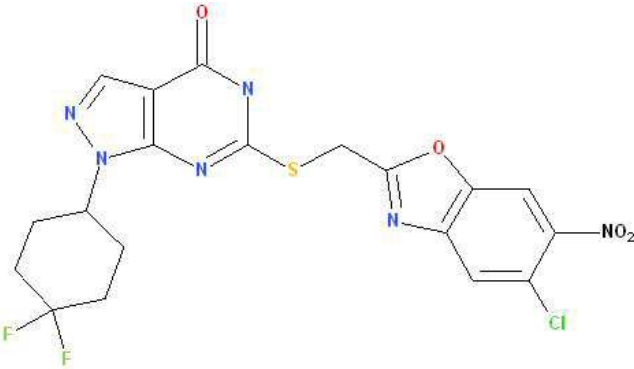
$R_f = 0.20$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1, v/v)

[0735]

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.54 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.35 - 7.16 (m, 3H), 4.93 - 4.81 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 5H), 1.95 - 1.83 (m, 3H)

[0737]

<실시예 40> 6-(((5-클로로-6-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0738]

[0739]

상기 제조예 29에서 얻은 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.14 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 23에서 얻은 5-클로로-2-(클로로메틸)-6-나이트로벤조[d]옥사졸 38 mg (0.15 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.08 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 이서, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 100%의 수율로 70 mg (0.14 mmol)을 얻었다.

[0740]

$R_f = 0.20$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1, v/v)

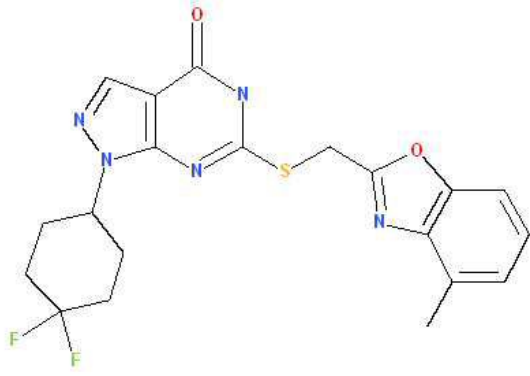
[0741]

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.66 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 2.29 - 1.70 (m, 8H)

[0743]

<실시예 41> 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-(((4-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조





[0744]

[0745]

상기 제조예 29에서 얻은 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로 [3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.14 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 18에서 얻은 2-(클로로메틸)-4-메틸벤조[d]옥사졸 28 mg (0.15 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.08 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 66%의 수율로 39 mg (0.09 mmol)을 얻었다.

[0746]

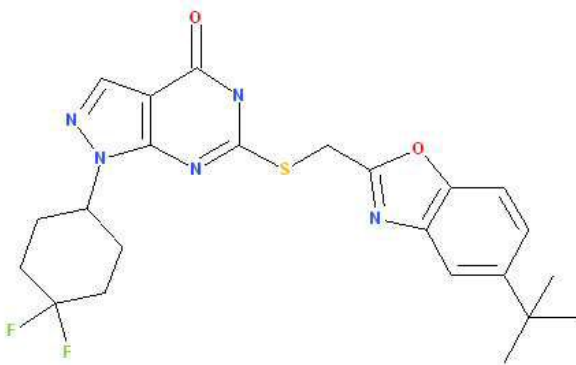
$R_f = 0.30$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0747]

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.97 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J = 8.0, 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.67 - 4.54 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.18 - 1.96 (m, 5H), 1.95 - 1.77 (m, 3H)

[0749]

<실시예 42> 6-(((5-(tert-부틸)벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1,5-다이 하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0750]

[0751]

상기 제조예 29에서 얻은 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로 [3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.14 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 19에서 얻은 5-(tert-부틸)-2-(클로로메틸)벤조[d]옥사졸 34 mg (0.15 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.08 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반 하였다. 반응 종결 후, 반응액을 감압 농축 시키고, 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 100 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 97%의 수율로 64 mg (0.13 mmol)을 얻었다.

[0752]

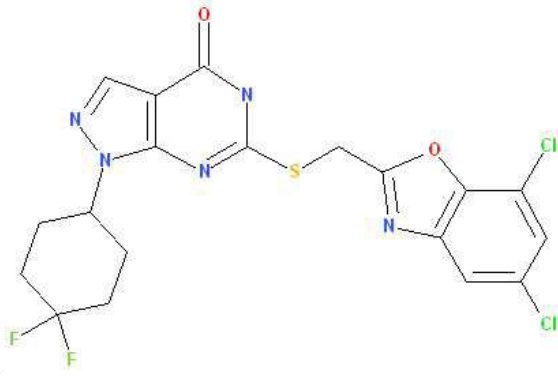
$R_f = 0.30$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0753]

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.67 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 8.6, 2.9$  Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.55 - 4.50 (m, 1H), 2.09 - 1.86 (m, 6H), 1.76 - 1.71 (m, 2H), 1.32 (s, 9H)

[0755]

<실시예 43> 6-(((5,7-다이클로로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-1,5-다이 하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0756]

[0757]

상기 제조예 29에서 얻은 1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.14 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 24에서 얻은 5,7-다이클로로-2-(클로로메틸)벤조[d]옥사졸 36 mg (0.15 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.08 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 25%의 수율로 17 mg (0.03 mmol)을 얻었다.

[0758]

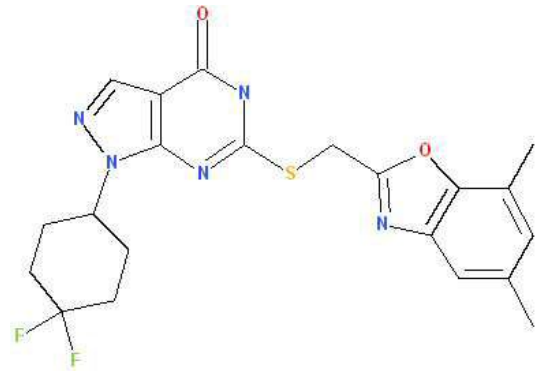
$R_f = 0.20$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1, v/v)

[0759]

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.94 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.55 - 4.50 (m, 1H), 2.12 - 1.74 (m, 8H)

[0761]

<실시예 44> 1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-6-(((5,7-다이메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0762]

[0763]

상기 제조예 29에서 얻은 1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.14 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 25에서 얻은 5,7-다이메틸-2-(클로로메틸)벤조[d]옥사졸 30 mg (0.15 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.08 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 36%의 수율로 22 mg (0.05 mmol)을 얻었다.

[0764]

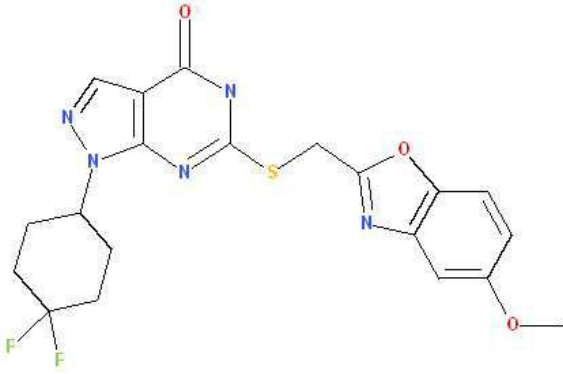
$R_f = 0.20$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1, v/v)

[0765]

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.95 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 2.38 (d,  $J = 19.4$  Hz, 5H), 2.04 (q,  $J = 10.9, 9.9$  Hz, 4H), 1.91 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 1.79 (d,  $J = 11.3$  Hz, 2H)

[0767]

<실시예 45> 1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-6-(((5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0768]

[0769]

상기 제조예 29에서 얻은 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로 [3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.14 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 26에서 얻은 5-메톡시-2-(클로로메틸)벤조[d]옥사졸 30 mg (0.15 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.08 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 70%의 수율로 43 mg (0.09 mmol)을 얻었다.

[0770]

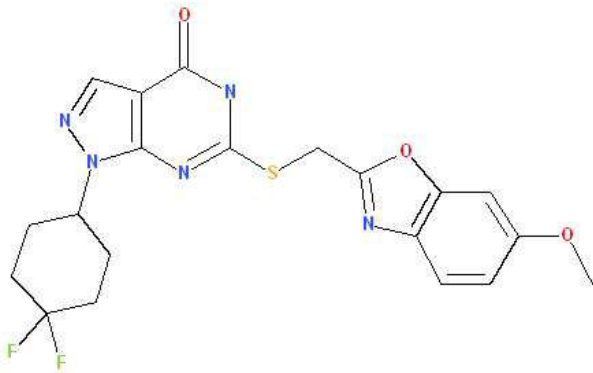
$R_f = 0.20$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1, v/v)

[0771]

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.67 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 8.9, 2.6$  Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.63 - 4.48 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.14 - 1.87 (m, 6H), 1.81 - 1.74 (m, 2H)

[0773]

<실시예 46> 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-(((6-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0774]

[0775]

상기 제조예 29에서 얻은 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로 [3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.14 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 27에서 얻은 6-메톡시-2-(클로로메틸)벤조[d]옥사졸 30 mg (0.15 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.08 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 37%의 수율로 23 mg (0.05 mmol)을 얻었다.

[0776]

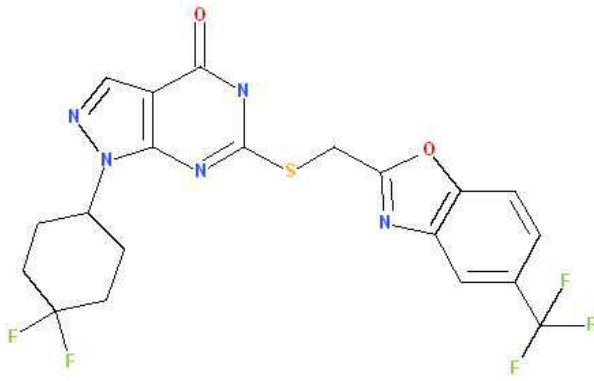
$R_f = 0.20$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1, v/v)

[0777]

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.66 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.80 (s, 3H),  $\delta$  2.16 - 1.88 (m, 6H), 1.86 - 1.73 (m, 2H)

[0779]

<실시예 47> 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-(((5-(트리플루오로메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0780]

[0781] 상기 제조예 29에서 얻은 1-(4,4-다이플루오로싸이클로헥실)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로 [3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.14 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 28에서 얻은 5-(트리플루오로 메틸)-2-(클로로메틸)벤조[d]옥사졸 36 mg (0.15 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.08 ml를 첨가하여 12시간 동안 환 류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 78%의 수율로 53 mg (0.11 mmol)을 얻었다.

[0782]

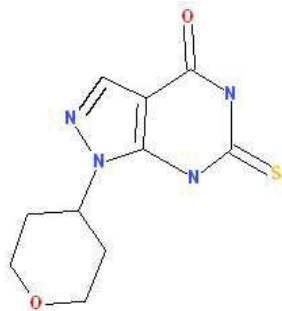
$R_f = 0.25$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1, v/v)

[0783]

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.71 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.51 (s, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 6H), 1.76 - 1.70 (m, 2H)

[0785]

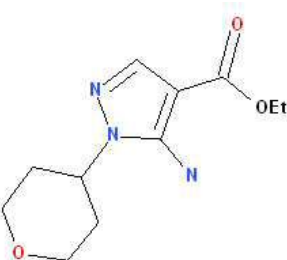
<제조예 30> 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로 [3,4-d]피리딘-4-온의 제조



[0786]

[0787]

단계 1: 에틸 5-아미노-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-카복실레이트의 제조



[0788]

[0789]

에틸 (E)-2-시아노-3-에톡시아크릴레이트 2.08 g (12.3 mmol)을 에탄올 30 ml에 용해 시키고 (테트라하이드로-2H-피란-4-일)하이드라진 2.25 g (14.76 mmol)을 첨가하여 15시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 50 ml 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무기염 용액 50 ml로 세척한 후, 무수황산나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 건조 시켜 반응액 을 감압 농축한다. 반응 여액을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 75%의 수율로 2.2 g (9.22 mmol)을 얻었다.

[0790]

$R_f = 0.50$  (헥산 : 에틸아세테이트 = 1 : 1, v/v)

[0791] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (s, 1H), 5.04 (br s, 2H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.19-4.10 (m, 2H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

[0793] 단계 2: 에틸 5-(3-벤조일싸이오우레아이드)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-카복실레이트의 제조

[0794] 상기 단계 1에서 얻은 에틸 5-아미노-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-카복실레이트 2.20 g (9.22 mmol)을 테트라하이드로퓨란 30 ml에 용해시키고 벤조일 아이소싸이오시아네이트 1.48 ml (11.06 mmol)을 첨가하여 2시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 반응액을 감압 농축시키고, 헥산으로 정제하여 목적 화합물을 95%의 수율로 3.54 g (8.74 mmol)을 얻었다.

[0795] R<sub>f</sub> = 0.60 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 1, v/v)

[0796] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.16 (br s, 1H), 9.53 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 7.4 Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.4 Hz, 7.4 Hz, 2H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

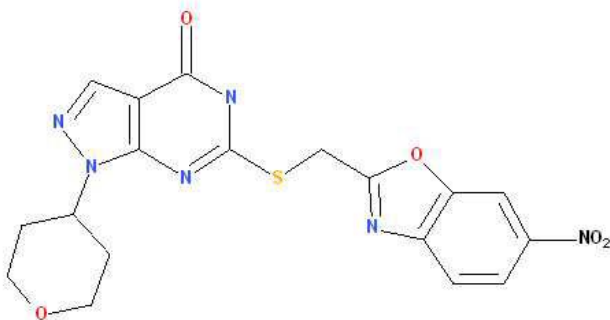
[0798] 단계 3: 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온의 제조

[0799] 상기 단계 2에서 얻은 에틸 5-(3-벤조일싸이오우레아이드)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-카복실레이트 100 mg (0.25 mmol)을 에탄올 3 ml에 용해시키고, 2N 수산화나트륨 0.75 ml (1.50 mmol)을 첨가하여 30분 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 1N 염산으로 중화시키면 고체가 석출되고, 이를 물, 헥산으로 정제하여 목적 화합물을 48%의 수율로 30 mg (0.12 mmol)을 얻었다.

[0800] R<sub>f</sub>=0.00 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 1, v/v)

[0801] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.48 (br s, 1H), 12.17 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.08-3.91 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 2H)

[0803] <실시예 48> 6-(((6-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온의 제조



[0804]

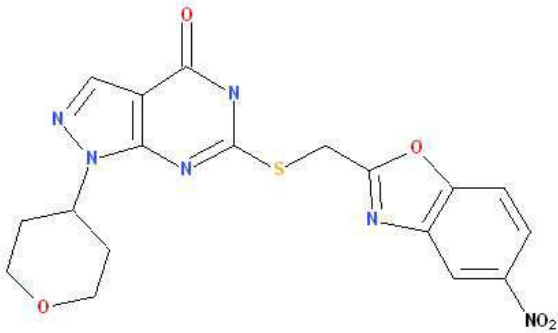
[0805] 상기 제조예 30에서 얻은 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.15 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 20에서 얻은 2-(클로로메틸)-6-나이트로벤조[d]옥사졸 37 mg (0.16 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.09 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 이서, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 36%의 수율로 24 mg (0.06 mmol)을 얻었다.

[0806] R<sub>f</sub> = 0.30 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0807] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 3.87 - 3.82 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 1.95 - 1.87

(m, 2H), 1.52 - 1.48 (m, 2H)

[0809] <실시예 49> 6-(((5-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



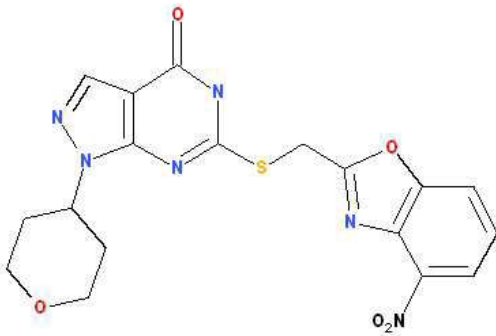
[0810]

[0811] 상기 제조예 30에서 얻은 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.15 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 21에서 얻은 2-(클로로메틸)-5-나이트로벤조[d]옥사졸 37 mg (0.16 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.09 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 이서, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 60%의 수율로 41 mg (0.09 mmol)을 얻었다.

[0812]  $R_f = 0.30$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0813]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.68 (s, 1H), 8.60 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.31 (dd,  $J = 9.0, 2.3$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.54 - 1.50 (m, 2H)

[0815] <실시예 50> 6-(((4-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



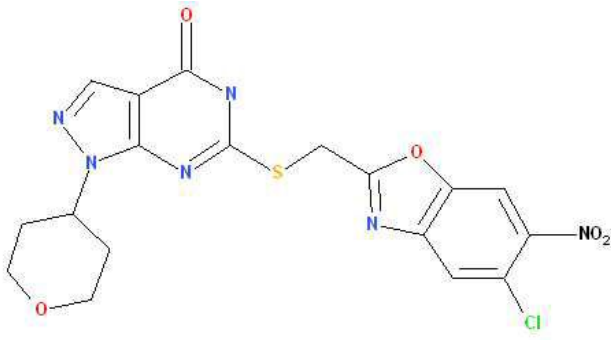
[0816]

[0817] 상기 제조예 30에서 얻은 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.15 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 22에서 얻은 2-(클로로메틸)-4-나이트로벤조[d]옥사졸 37 mg (0.16 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.09 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 이서, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 39%의 수율로 26 mg (0.06 mmol)을 얻었다.

[0818]  $R_f = 0.30$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0819]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.97 (s, 1H), 7.29 (dd,  $J = 7.5, 2.2$  Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 4.90 - 4.84 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.90 - 3.86 (m, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.77 - 1.70 (m, 2H)

[0821] <실시예 51> 6-(((5-클로로-6-나이트로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



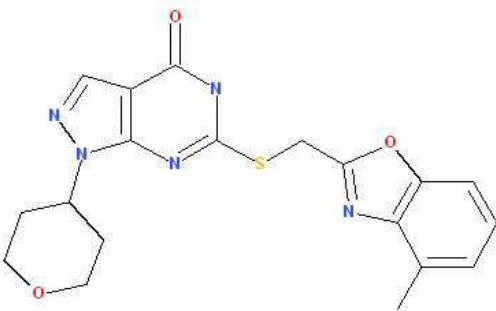
[0822]

[0823] 상기 제조예 30에서 얻은 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로 [3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.15 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 23에서 얻은 5-클로로-2-(클로로메틸)-6-나이트로벤조[d]옥사졸 43 mg (0.16 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.09 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 이서, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 27%의 수율로 20 mg (0.04 mmol)을 얻었다.

[0824]  $R_f = 0.30$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0825]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.70 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.53 - 1.48 (m, 2H)

[0827] <실시예 52> 6-(((4-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



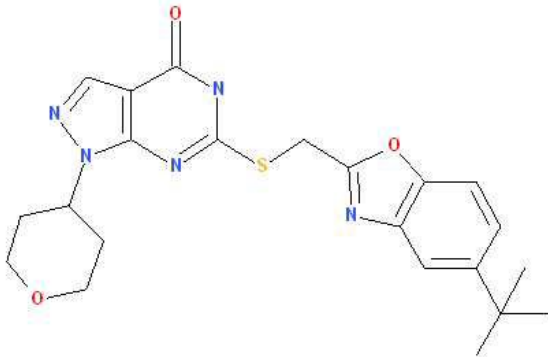
[0828]

[0829] 상기 제조예 30에서 얻은 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로 [3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.15 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 18에서 얻은 2-(클로로메틸)-4-메틸벤조[d]옥사졸 32 mg (0.16 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.09 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 22%의 수율로 14 mg (0.03 mmol)을 얻었다.

[0830]  $R_f = 0.30$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0831]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.58 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 8.1, 7.5$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 3.89 (dd,  $J = 11.0, 4.4$  Hz, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.65 - 1.61 (m, 2H)

[0833] <실시예 53> 6-(((5-(tert-부틸)벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



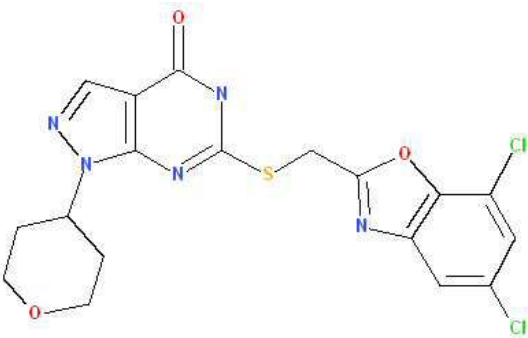
[0834]

[0835] 상기 제조예 30에서 얻은 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로 [3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.15 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 19에서 얻은 5-(tert-부틸)-2-(클로로메틸)벤조[d]옥사졸 39 mg (0.16 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.09 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반 하였다. 반응 종결 후, 반응액을 감압 농축 시키고, 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 100 : 1, v/v)로 정제하여 목적 화합물을 33%의 수율로 23 mg (0.05 mmol)을 얻었다.

[0836]  $R_f = 0.30$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0837]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.94 (s, 1H), 7.64 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 8.7, 2.0$  Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 3.87 - 3.84 (m, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.56 - 1.50 (m, 2H), 1.31 (s, 9H)

[0839] <실시예 54> 6-(((5,7-다이클로로벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0840]

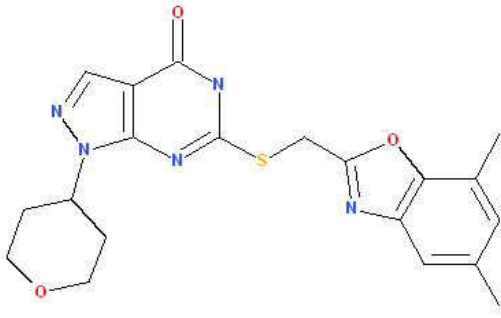
[0841] 상기 제조예 30에서 얻은 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로 [3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.15 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 24에서 얻은 5,7-다이클로로-2-(클로로메틸)벤조[d]옥사졸 41 mg (0.16 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.09 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반 하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 57%의 수율로 41 mg (0.09 mmol)을 얻었다.

[0842]  $R_f = 0.30$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0843]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.67 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 3.88 - 3.84 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.58 - 1.54 (m, 2H)

[0845] <실시예 55> 6-(((5,7-다이메틸벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조





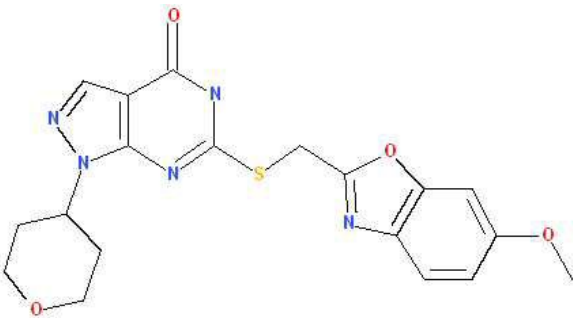
[0846]

[0847] 상기 제조예 30에서 얻은 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로 [3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.15 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 25에서 얻은 5,7-다이메틸-2-(클로로메틸)벤조[d]옥사졸 34 mg (0.16 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.09 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 36%의 수율로 22 mg (0.05 mmol)을 얻었다.

[0848]  $R_f = 0.30$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, v/v)

[0849]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.62 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.27 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 3.88 - 3.84 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.62 - 1.58 (m, 2H)

[0851] <실시에 56> 6-(((6-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)싸이오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,5-다이하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 제조



[0852]

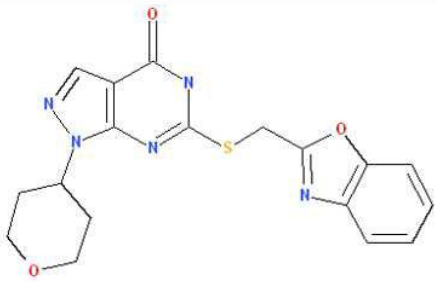
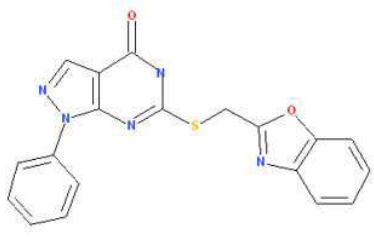
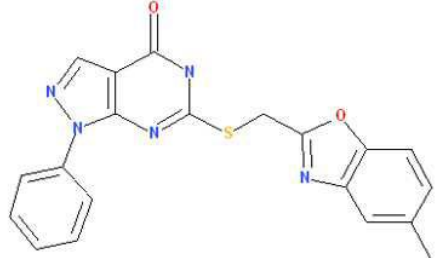
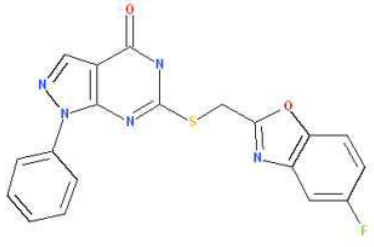
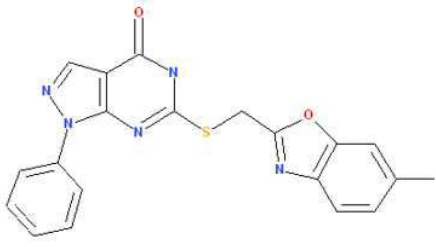
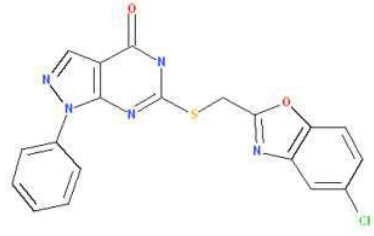
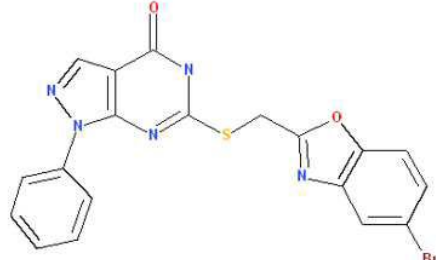
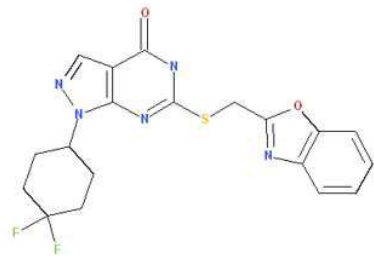
[0853] 상기 제조예 30에서 얻은 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-6-싸이옥소-1,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로 [3,4-d]피리딘-4-온 40 mg (0.15 mmol)을 메탄올 3 ml에 용해시키고 상기 제조예 27에서 얻은 6-메톡시-2-(클로로메틸)벤조[d]옥사졸 35 mg (0.16 mmol)과 2N 수산화나트륨 0.09 ml를 첨가하여 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후, 석출된 고체를 물, 에틸아세테이트로 정제하여 목적 화합물을 74%의 수율로 48 mg (0.12 mmol)을 얻었다.

[0854]  $R_f = 0.20$  (다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1, v/v)

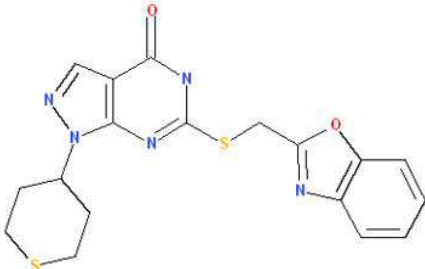
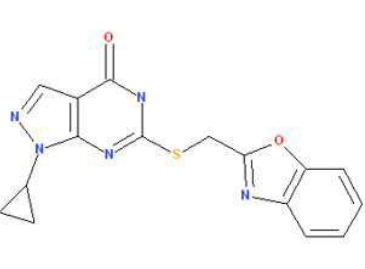
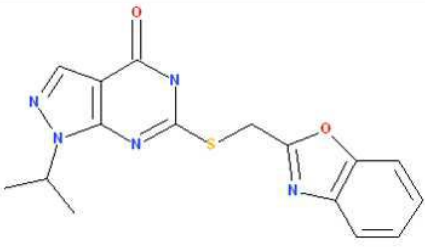
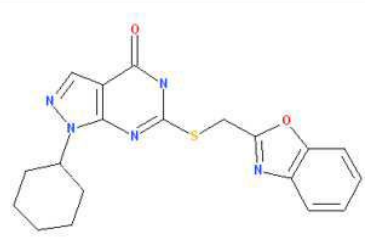
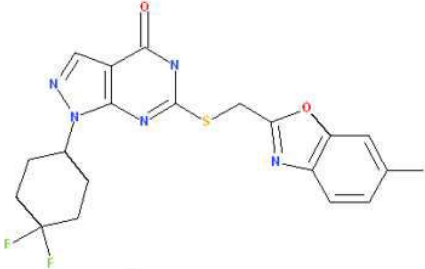
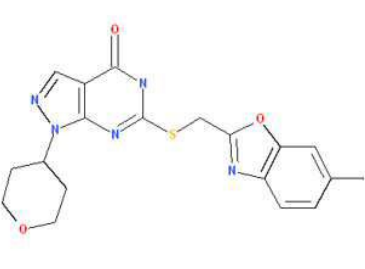
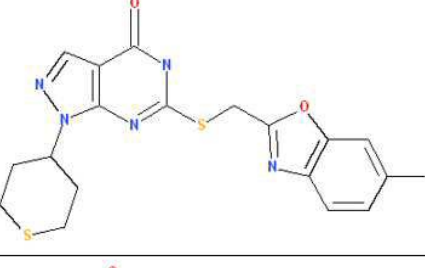
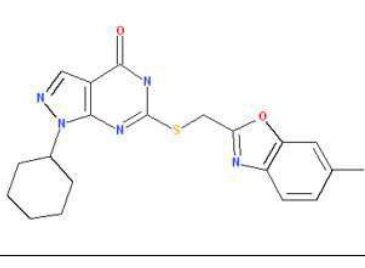
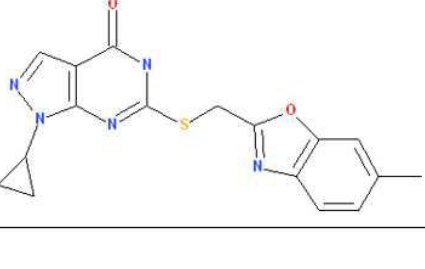
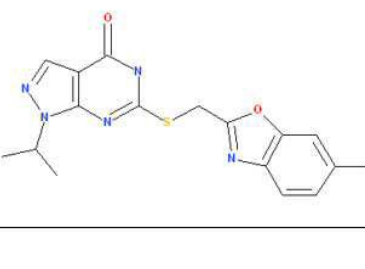
[0855]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.64 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H)

[0857] 하기 표에 실시예 1-56에서 제조한 화합물의 화학구조식을 정리하여 나타내었다.

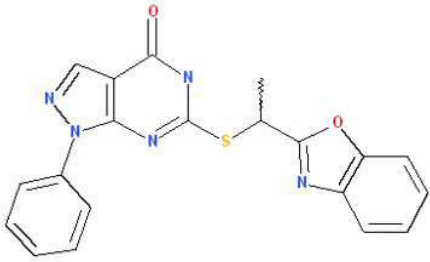
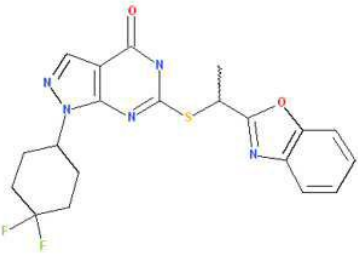
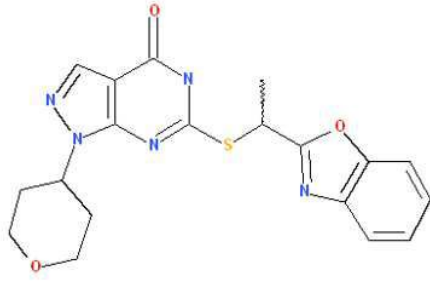
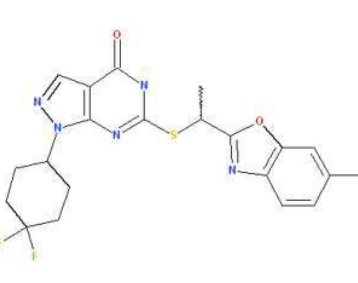
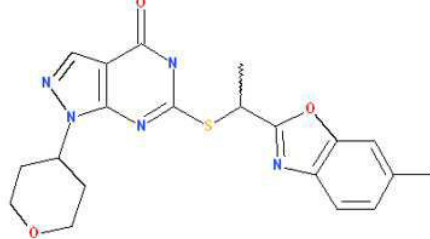
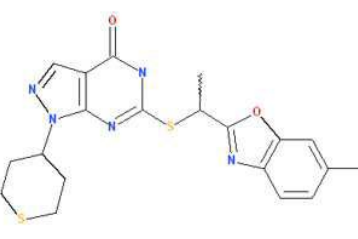
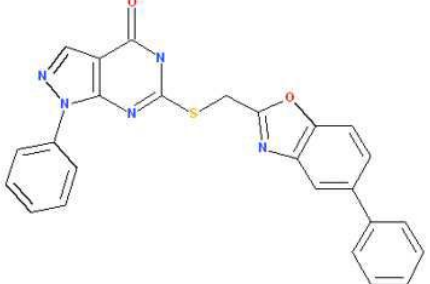
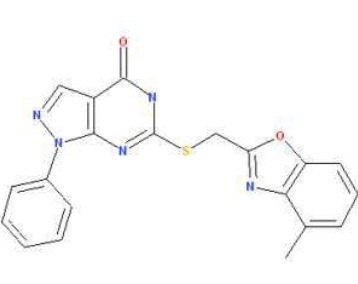
표 1

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

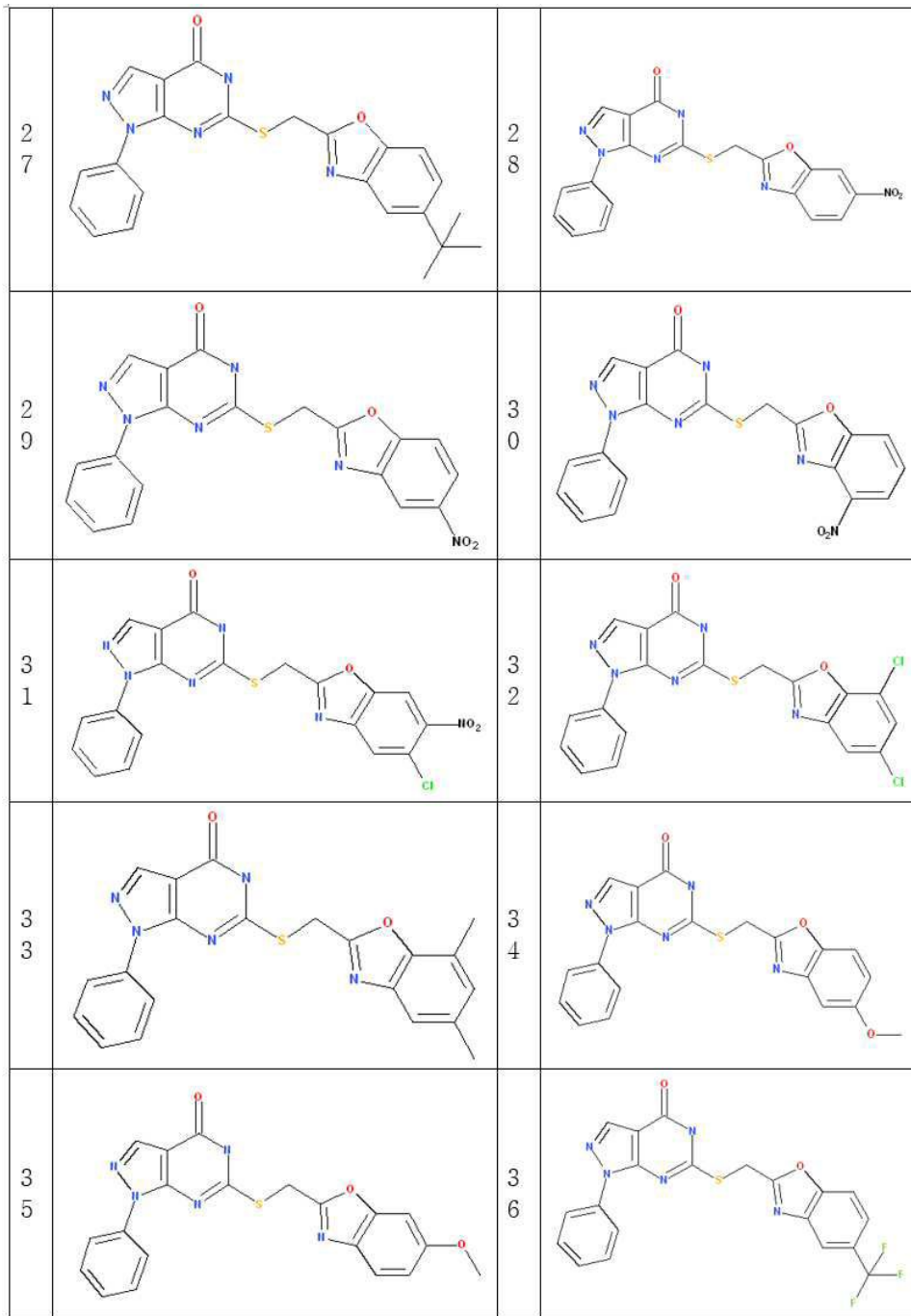
[0858]

9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	


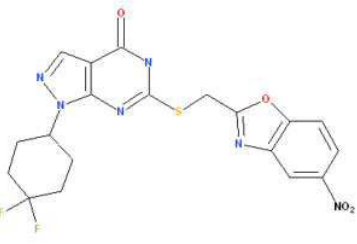
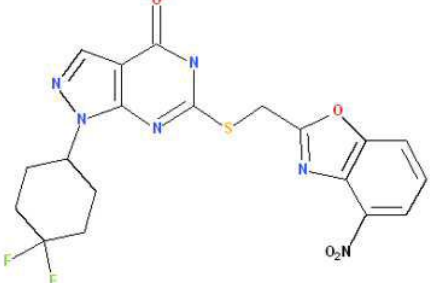
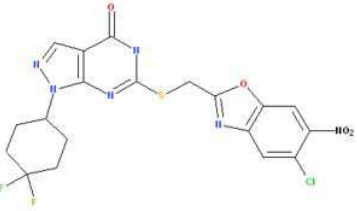


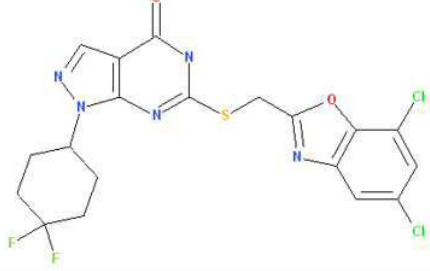
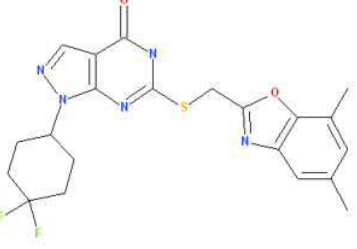
[0859]

1 9		2 0	
2 1		2 2	
2 3		2 4	
2 5		2 6	

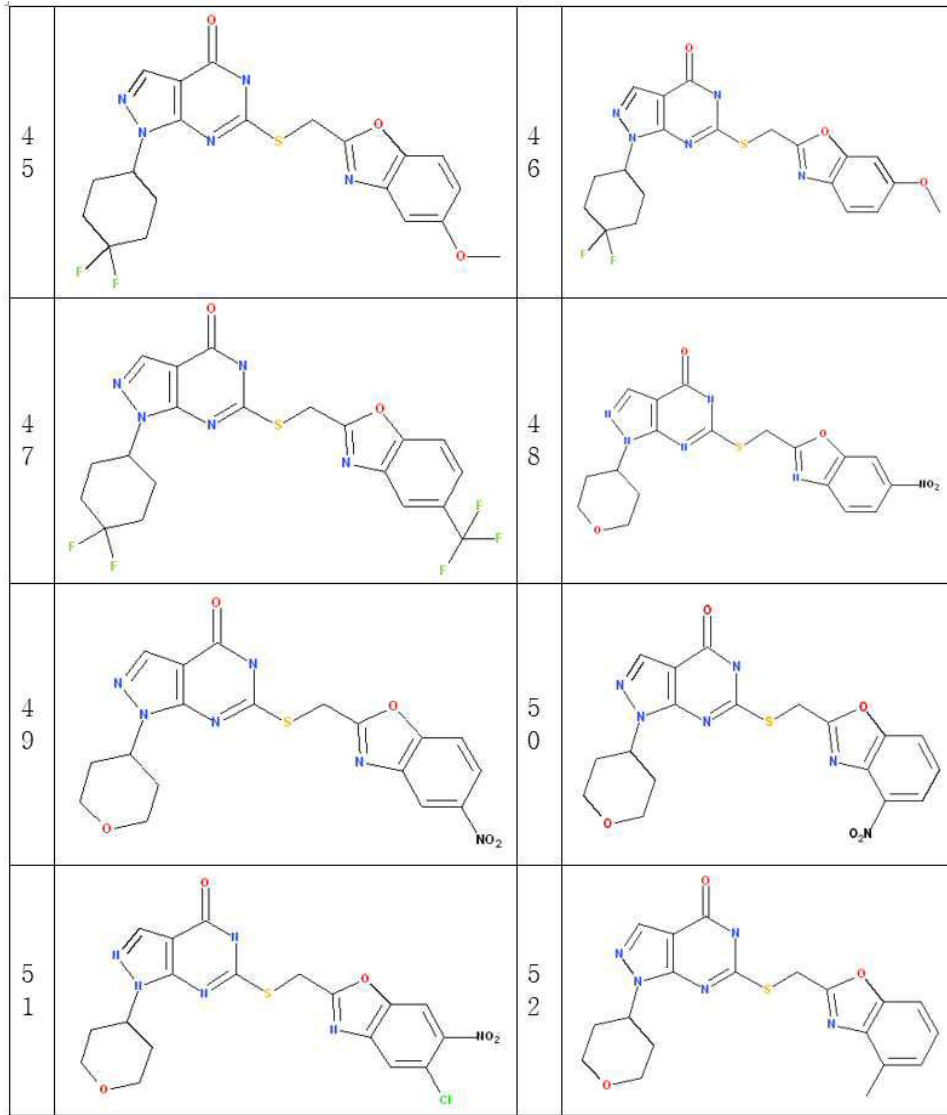
[0860]



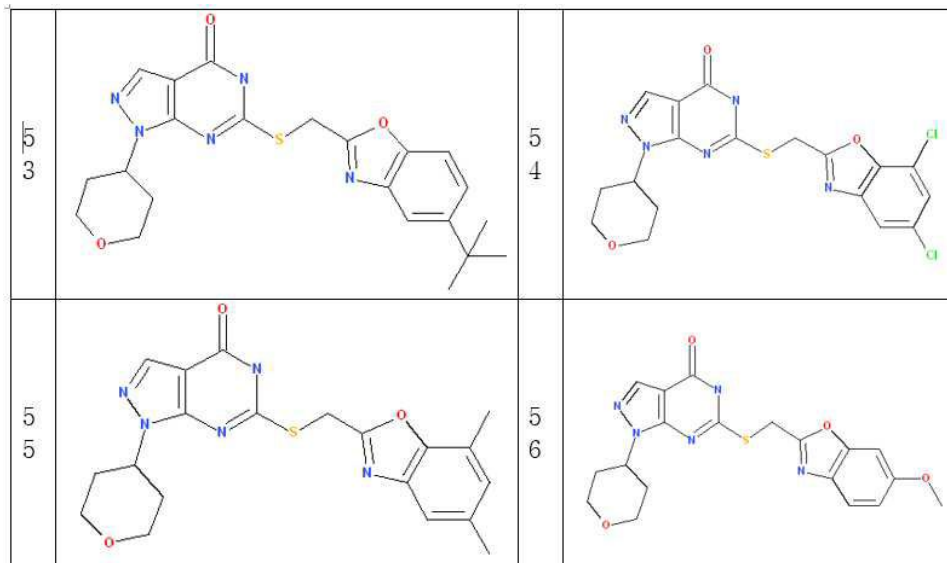
[0861]

3 7		3 8	
3 9		4 0	
4 1		4 2	
4 3		4 4	

[0862]



[0863]



[0864]

[0866]

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 $\times$  반응용액이며, 편광검출용액은 마지막에 편광을 유도할 때 사용하였다.

[0867] 준비된 시료의 분주는 검은색 미소판(Multiwell 384 well plates, #3573, Corning Life Sciences, Lowell, MA, USA)에 16 채널 파이펫(multi 16-channel, Finnpiptette, 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 흔들여 주고 상온에서 1시간동안 효소 반응을 유도한 후, 편광을 유도하기 위하여 미리 준비해 놓은 편광검출용액 60  $\mu$ l 첨가하여 편광을 유도하였다. 형광검출용액 내에는 3가의 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 측정기(multilabel counter, Envision, PerkinElmer, Turku, Finland)를 이용하여 측정하였으며 (방출파장: P-535 nm, S-535 nm 여기파장: 480 nm), 그 결과를 *in vitro*에서 PDE9A를 50% 저해한 화합물의 농도인 IC<sub>50</sub>값으로 표시하였다(표 2).

표 2

[0868]

실시에 번호	PDE9A (IC <sub>50</sub> , $\mu$ M)	실시에 번호	PDE9A (IC <sub>50</sub> , $\mu$ M)
1	0.005	31	38.9%
2	0.049	32	27.7%
3	0.081	33	0.95
4	0.083	34	0.12
5	0.049	35	83.6%
6	0.19	36	34.1
7	0.10	37	0.074
8	0.005	38	0.045
9	0.006	39	0.077
10	0.22	40	1.66
11	0.006	41	0.022
12	0.004	42	0.13
13	0.012	43	0.12
14	0.004	44	0.015
15	0.010	45	0.008
16	0.006	46	0.003
17	0.19	47	0.12
18	0.004	48	0.023
19	0.028	49	0.032
20	0.006	50	0.13
21	0.003	51	0.035
22	0.006	52	0.017
23	0.002	53	0.045
24	0.005	54	0.019
25	10.3%	55	0.010
26	0.14	56	0.003
27	6.63		
28	51.5%		
29	2.40		
30	1.72		



[0869] 상기 표 2에서, %로 표시된 값들은 해당 화합물 10  $\mu$ M에서 PDE9A의 억제 %를 의미한다.