



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년11월30일
 (11) 등록번호 10-0997601
 (24) 등록일자 2010년11월24일

(51) Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01) *C07D 473/30* (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2008-7023736
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2007년03월30일
 심사청구일자 2008년09월29일
 (85) 번역문제출일자 2008년09월29일
 (65) 공개번호 10-2008-0113387
 (43) 공개일자 2008년12월30일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/007989
 (87) 국제공개번호 WO 2007/120454
 국제공개일자 2007년10월25일
 (30) 우선권주장
 60/788,310 2006년03월30일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 W02005049615 A1
 전체 청구항 수 : 총 9 항

(73) 특허권자
아이알엠 엘엘씨
 버뮤다 해밀톤 에이치엠 12 프론트 스트리트 131
 (72) 발명자
해, 샤오후이
 미국 92129 캘리포니아주 샌 디에고 도르마우스
 로드 12461
양, 쿤용
 미국 92131 캘리포니아주 샌 디에고 #씨 스프루스
 런 드라이브 11861
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
양영준, 위혜숙

심사관 : 박종일

(54) 카나비노이드 1 활성의 억제제로서의 아졸로피리미딘

(57) 요약

본 발명은 화학식 (Ia), (Ic), (Ig) 및 (Ik)의 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 카나비노이드 수용체 1 (CB1)의 활성과 관련된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위해 이러한 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

(72) 발명자

리우, 홍

미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 올린더 웨이
6348

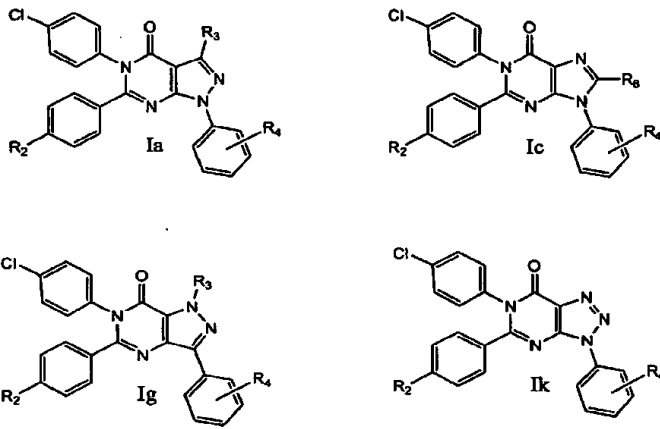
엘리스, 데이비드, 아처

미국 92122 캘리포니아주 샌 디에고 카미니토 카레
나 6227

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 Ia, Ic, Ig 및 Ik로부터 선택되는 화합물 및 이의 제약학상 허용되는 염.



상기 식에서,

R₁는 할로, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피리디닐, 피리디닐-N-옥사이드 및 페닐로부터 선택되며; 상기 R₂의 피리미디닐, 피리디닐, 피리디닐-N-옥사이드, 피라지닐 및 페닐은 아미노, 할로, 아미노술포닐 및 페닐로부터 선택되는 라디칼로 임의로 치환되며,

R₃은 수소, 메틸술포닐, 메틸술포록사이드 및 디메틸아미노카르보닐로부터 선택되며,

R₄는 수소, 시아노, 니트로, 카르밤이미도일, 테트라졸릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐, 메틸술포닐아미노 및 메틸술포닐로부터 선택되며,

R₆은 수소, 히드록시에틸아미노메틸 및 메틸술포닐아미노메틸로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 5-[4-(2-아미노피리미딘-4-일)페닐]-6-(4-클로로페닐)-3-페닐-3,6-디히드로[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온; 6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-3-메탄술포닐-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 6-[4-(6-아미노-1-옥시피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 2-(비페닐-4-일)-1-(4-클로로페닐)-8-((2-히드록시에틸아미노)메틸)-9-페닐-1H-푸린-6(9H)-온; 3-(6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)벤젠술포아미드; 3-(6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)벤젠술포아미드; 5-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-6-(4-클로로페닐)-7-옥소-3-페닐-6,7-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-카르복실산 디메틸아미드; 6-[4-(6-아미노피리다진-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술포닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; N-[2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-9-페닐-6,9-디히드로-1H-푸린-8-일메틸]메탄술포아미드; 6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-3-메탄술포닐-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 6-(4-(2-아미노피리딘-4-일)페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-(메틸술포닐)-1-페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온; 3-[6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미드; 3-[6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미드; 6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술포닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 6-(4-클로로페닐)-3-(3-메탄술포닐페닐)-5-(4-피라진-2-일페닐)-3,6-디히드로[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온; 5-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-6-(4-클로로페닐)-3-(3-메탄술포닐페닐)-3,6-디히드로[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온; 6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-3-메탄술포닐-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 6-[4-(5-아미노피리다진-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-3-메탄술포닐-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술포

닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 6-[4-(5-아미노피라진-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 6-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-3-메탄술폰닐-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 6-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피라진-2-일페닐)-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미드; N-{3-[2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드롭urin-9-일]페닐}메탄술폰아미드; 3-[2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드롭urin-9-일]벤젠술폰아미드; N-{3-[2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드롭urin-9-일]페닐}메탄술폰아미드; 3-(6-(4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)벤조니트릴; 3-(6-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)벤조니트릴; 3-[6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미딘; 3-[6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미딘; 3-(2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1H-purin-9(6H)-일)벤젠술폰아미드; 6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-[3-(1H-테트라졸-5-일)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-[3-(1H-테트라졸-5-일)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-9-(3-(메틸술폰닐)페닐)-1H-purin-6(9H)-온; N-(3-(6-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐}메탄술폰아미드; 2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-9-(3-메탄술폰닐페닐)-1,9-디히드롭urin-6-온; N-(3-(6-(4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐}메탄술폰아미드; 2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-9-(3-메탄술폰닐페닐)-1,9-디히드롭urin-6-온; 6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-1-(3-니트로페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 3-(6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)벤조니트릴; 3-[2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드롭urin-9-일]벤즈아미딘; 3-[2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드롭urin-9-일]벤젠술폰아미드; 3-[2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드롭urin-9-일]벤조니트릴; 3-[2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드롭urin-9-일]벤조니트릴; N-{3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(4-피리미딘-2-일페닐)-1,6-디히드롭urin-9-일]페닐}메탄술폰아미드; 1-(4-클로로페닐)-9-(3-메탄술폰닐페닐)-2-(4-피라진-2-일페닐)-1,9-디히드롭urin-6-온; 3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피라진-2-일페닐)-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴; 3-[2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드롭urin-9-일]벤즈아미딘; N-(3-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-(피리미딘-2-일)페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐}메탄술폰아미드; N-{3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피리미딘-5-일페닐)-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]페닐}메탄술폰아미드; 5-(4-클로로페닐)-1-(3-(메틸술폰닐)페닐)-6-(4-(피라진-2-일)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온; 3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피라진-2-일페닐)-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미딘; N-(3-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-(피리다진-3-일)페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐}메탄술폰아미드; N-{3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(4-피리미딘-5-일페닐)-1,6-디히드롭urin-9-일]페닐}메탄술폰아미드; N-(3-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-(피라진-2-일)페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐}메탄술폰아미드; N-{3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(4-피라진-2-일페닐)-1,6-디히드롭urin-9-일]페닐}메탄술폰아미드; 3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(4-피라진-2-일페닐)-1,6-디히드롭urin-9-일]벤젠술폰아미드; 5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-6-(4-피리미딘-5-일페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-6-(4-피리미딘-2-일페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 및 3-[6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤젠술폰아미드로부터 선택되는 화합물.

청구항 3

카나비노이드-1 수용체에 의해 매개되는 질환을 치료하기 위한, 치료학상 유효한 양의 제1항의 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 카나비노이드-1 수용체에 의해 매개되는 질환이 과도한 음식물 섭취와 관련된 식이 장애인 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 과도한 음식물 섭취와 관련된 식이 장애가 비만, 신경성 과식증 및 강박적 식이 장애로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 과도한 음식물 섭취와 관련된 식이 장애가 비만인 조성물.

청구항 7

제1항의 화합물이 비만의 위험이 있는 인간의 체중 kg 당 약 0.001 mg 내지 약 100 mg으로 투여되도록 제1항의 화합물을 포함하는, 비만의 위험이 있는 인간의 비만을 예방하기 위한 조성물.

청구항 8

제약학상 허용되는 담체와 제1항의 화합물로부터 선택되는 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

제3항에 있어서, 카나비노이드-1 수용체에 의해 매개되는 질환이 대사 장애 및 또한 비만, 신경성 과식증, 강박적 식이 장애, 당뇨병, 동맥경화증, 고혈압, 골다공증, 다낭성 난소 질환, 심혈관 질환, 골관절염, 피부 장애, 고혈압, 인슐린 내성, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세리드혈증(hypertriglyceridemia), 담석증 및 수면 장애를 비롯한 대사 장애와 관련된 상태, 및 고지혈증(hyperlipidemic) 상태; 또는 정신 장애, 예컨대 약물 남용, 정신병, 우울증, 불안, 스트레스, 간질, 조병(mania) 및 정신분열증; 또는 인식 장애, 예컨대 알츠하이머병을 비롯한 치매, 기억력 감퇴, 단기 기억 상실 및 주의력 결핍 장애; 또는 신경변성 장애, 예컨대 파킨슨병, 뇌졸중 및 두개뇌 외상, 저혈압, 인공호흡기 의존 및 폐 기능이상과 관련된 이화작용(catabolism); 또는 관막 질환, 심근경색, 심장 비대 및 울혈성 심부전을 비롯한 심장 기능이상; 또는 전체 폐 기능이상, 이식 거부반응, 류마티스관절염, 편두통, 신경병증, 다발성 경화증, 킬랑-바레(Guillain-Barre) 증후군, 바이러스 뇌염의 염증성 후유증, 뇌혈관 사고, 염증성 장 질환, 루푸스, 이식편 대 숙주 질환, T 세포 매개 과민성 질환, 건선, 골다공증, 천식, 하시모토 갑상선염, 킬랑-바레 증후군, 암, 접촉 피부염, 알레르기성 비염, 허혈 또는 재관류 손상, 뇌진탕 및 운동 장애로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

명세서

[0001] <관련 출원의 상호 참조>

[0002] 본 출원은 2006년 3월 30일자로 제출된 미국 특허 가출원 제60/788,310호의 우선권의 이익을 청구한다. 상기 출원의 모든 개시내용은 전체가 본원에 참조로 그리고 모든 목적을 위해 도입된다.

기술분야

[0003] 본 발명은 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 카나비노이드 수용체 1 (CB1)의 활성화와 관련된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위해 이러한 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

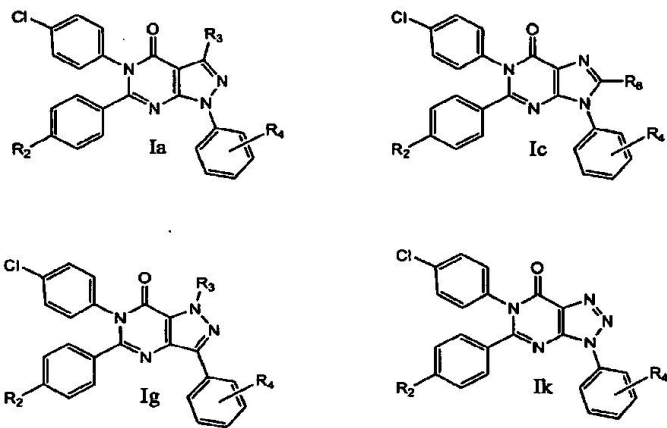
배경기술

[0004] 카나비노이드는 주로 델타-9-테트라하이드로카나비놀인 마리화나의 정신작용 성분이다. 2종의 카나비노이드 수용체는 클로닝되어 있는 CB1 및 CB2이다. CB1은 중추 신경계에서 현저하게 발현되며, CB2는 말초 조직에서, 주로 면역계에서 발현된다. 이들 두 수용체는 G-단백질 커플링된 군의 구성원이며, 이들의 역제는 아테닐레이트 시클라제 활성화와 관련되어 있다.

[0005] 본 발명의 신규한 화합물은 CB1의 활성을 억제하여, 예를 들어 정신병, 기억력 감퇴, 인식 장애, 편두통, 신경병증, 신경염증성 장애, 뇌혈관 사고(cerebral vascular accident), 뇌진탕, 불안 장애, 약물 남용 (예컨대, 흡연 금단), 스트레스, 간질, 파킨슨병, 정신분열증, 골다공증, 변비, 만성 장 가폐색, 간경화, 천식, 비만, 및 과도한 음식물 섭취와 관련된 다른 식이 장애를 포함한, 이에 제한되지는 않는 CB1 관련 질환 또는 장애의 치료에 유용할 것으로 예상된다.

[0006] <발명의 개요>

[0007] 일 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 Ia, Ic, Ig 및 Ik로부터 선택되는 화합물, 및 이의 제약학상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 이성질체를 제공한다.



[0008]

[0009] 상기 식에서,

[0010] R₂는 할로, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피리디닐, 피리디닐-N-옥사이드 및 페닐로부터 선택되며; 상기 R₂의 피리미디닐, 피리디닐, 피리디닐-N-옥사이드, 피라지닐 및 페닐은 아미노, 할로, 아미노술폰닐 및 페닐로부터 선택되는 라디칼로 임의로 치환되며,

[0011] R₃은 수소, 메틸술폰닐, 메틸술폰옥사이드 및 디메틸아미노카르보닐로부터 선택되며,

[0012] R₄는 수소, 시아노, 니트로, 카르바미도일, 테트라졸릴, 아미노술폰닐, 아미노카르보닐, 메틸술폰아미노 및 메틸술폰닐로부터 선택되며,

[0013] R₆은 수소, 히드록시에틸아미노메틸 및 메틸술폰아미노메틸로부터 선택된다.

[0014] 제2 양태에서, 본 발명은 1종 이상의 적합한 부형제와 혼합된, 화학식 I의 화합물 또는 이의 N-옥사이드 유도체, 개별 이성질체 및 이성질체들의 혼합물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염을 함유하는 제약 조성물을 제공한다.

[0015] 제3 양태에서, 본 발명은 치료학상 유효한 양의 화학식 I의 화합물 또는 이의 N-옥사이드 유도체, 개별 이성질

체 및 이성질체들의 혼합물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, CB1 활성의 조절이 동물의 질환의 병리 및/또는 증상을 예방, 억제 또는 개선할 수 있는 동물의 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0016] 제4 양태에서, 본 발명은 CB1 활성이 질환의 병리 및/또는 증상에 기여하는 동물의 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

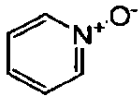
[0017] 제5 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 N-옥사이드 유도체, 프로드러그 유도체, 보호 유도체, 개별 이성질체 및 이성질체들의 혼합물, 및 이의 제약학상 허용되는 염의 제조 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

[0018] 정의

[0019] 한 기로서의, 그리고 다른 기, 예를 들면 할로 치환된 알킬 및 알콕시의 구조적 요소로서의 "알킬"은 직쇄형 또는 분지형일 수 있다. C₁₋₆ 알콕시는 메톡시, 에톡시 등을 포함한다. 할로 치환된 알킬은 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 등을 포함한다.

[0020] "아릴"은 탄소 원자수가 6 내지 10인 모노시클릭 또는 융합된 비시클릭 방향족 고리 조립체를 의미한다. 예를 들면, 아릴은 페닐 또는 나프틸, 바람직하게는 페닐일 수 있다. "아릴렌"은 아릴기로부터 유도된 2개의 라디칼을 의미한다. "헤테로아릴"은 고리 구성원들 중 하나 이상이 헤테로원자인 아릴에 대해 한정된다. 예를 들면, 헤테로아릴은 피리디닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀살리닐, 퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 벤조[1,3]디옥솔, 이미다졸릴, 벤조이미다졸릴, 피리미디닐, 푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 티에닐, 1H-피리딘-2-온, 6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일 등을 포함한다. "C₆₋₁₀ 아릴 C₀₋₄ 알킬"은 알킬렌기를 통해 연결된 상기 기재된 아릴을 의미한다. 예를 들면, C₆₋₁₀ 아릴 C₀₋₄ 알킬은 페네틸, 벤질 등을 포함한다. 헤테로아릴은 N-옥사이드 유도체, 예를 들면 하기 구조를 갖는 피리딘-N-옥사이드 유도체를 또한 포함한다.



[0021]

[0022] "시클로알킬"은 명시된 개수의 고리 원자를 함유하는 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭, 융합된 비시클릭 또는 다리결합된 폴리시클릭 고리 조립체를 의미한다. 예를 들면, C₃₋₁₀ 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 포함한다. "헤테로시클로알킬"은 본원에 정의된 시클로알킬을 의미하되, 단 명시된 고리 탄소들 중 하나 이상이 -O-, -N-, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- 또는 -S(O)₂- (식 중, R은 수소, C₁₋₄ 알킬 또는 질소 보호기임)로부터 선택되는 잔기로 치환된 것이다. 예를 들면, 본 발명의 화합물을 기재하기 위해 본원에서 사용되는 C₃₋₈ 헤테로시클로알킬은 모르폴리노, 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리디닐온, 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데크-8-일, 2-옥소피롤리딘-1-일, 2-옥소피페리딘-1-일 등을 포함한다.

[0023] "할로젠" (또는 할로)은 바람직하게는 클로로 또는 플루오로를 나타내나, 또한 브로모 또는 요오도일 수 있다.

[0024] "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환 및 이의 부수적인 증상을 개선 또는 감소시키는 방법을 말한다.

[0025] 바람직한 실시양태의 설명

[0026] 본 발명은 화합물, 조성물, 및 치료학상 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, CB1 활성의 억제가 질환의 병리 및/또는 증상을 예방, 억제 또는 개선할 수 있는 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0027] 일 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 5-[4-(2-아미노피리미딘-4-일)페닐]-6-(4-클로로페닐)-3-페닐-3,6-디히드로[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온; 6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-3-메탄술폰닐-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 6-[4-(6-아미노-1-옥시피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 2-(비페닐-4-일)-1-(4-클로로페닐)-8-((2-히드록시에틸아미노)메틸)-9-페닐-1H-푸린-6(9H)-온; 3-(6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)벤젠술폰아미드; 3-(6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피

라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)벤젠술폰아미드; 5-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-6-(4-클로로페닐)-7-옥소-3-페닐-6,7-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-카복실산 디메틸아미드; 6-[4-(6-아미노피리다진-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; N-[2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-9-페닐-6,9-디히드로-1H-푸린-8-일메틸]메탄술폰아미드; 6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-3-메탄술폰닐-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 6-(4-(2-아미노피리딘-4-일)페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-(메틸술폰닐)-1-페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온; 3-[6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미드; 3-[6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미드; 6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 6-(4-클로로페닐)-3-(3-메탄술폰닐페닐)-5-(4-피라진-2-일페닐)-3,6-디히드로[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온; 5-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-6-(4-클로로페닐)-3-(3-메탄술폰닐페닐)-3,6-디히드로[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온; 6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-3-메탄술폰닐-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 6-[4-(5-아미노피라진-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-3-메탄술폰닐-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 6-[4-(5-아미노피라진-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 6-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-3-메탄술폰닐-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 6-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피라진-2-일페닐)-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미드; N-{3-[2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐}메탄술폰아미드; 3-[2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤젠술폰아미드; N-{3-[2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐}메탄술폰아미드; 3-(6-(4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)벤조니트릴; 3-(6-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)벤조니트릴; 3-[6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미드; 3-[6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미드; 3-(2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1H-푸린-9(6H)-일)벤젠술폰아미드; 6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-[3-(1H-테트라졸-5-일)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-[3-(1H-테트라졸-5-일)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-9-(3-(메틸술폰닐)페닐)-1H-푸린-6(9H)-온; N-(3-(6-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)메탄술폰아미드; 2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-9-(3-메탄술폰닐페닐)-1,9-디히드로푸린-6-온; N-(3-(6-(4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)메탄술폰아미드; 2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-9-(3-메탄술폰닐페닐)-1,9-디히드로푸린-6-온; 6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-1-(3-니트로페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 3-(6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)벤조니트릴; 3-[2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤즈아미드; 3-[2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤젠술폰아미드; 3-[2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤조니트릴; 3-[2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤조니트릴; N-{3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(4-피리미딘-2-일페닐)-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐}메탄술폰아미드; 1-(4-클로로페닐)-9-(3-메탄술폰닐페닐)-2-(4-피라진-2-일페닐)-1,9-디히드로푸린-6-온; 3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피라진-2-일페닐)-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴; 3-[2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤즈아미드; N-(3-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피리미딘-2-일)페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)메탄술폰아미드; N-{3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피리미딘-5-일페닐)-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]페닐}메탄술폰아미드; 5-(4-클로로페닐)-1-(3-(메틸술폰닐)페닐)-6-(4-(피라진-2-일)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온; 3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피라진-2-일페닐)-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미드; N-(3-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피라다진-3-일)페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)메탄술폰아미드; N-{3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(4-피리미딘-5-일페닐)-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐}메탄술폰아미드; N-(3-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-(피라진-2-일)페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미

단-1-일)페닐)메탄술폰아미드;

N-{3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(4-피리다진-3-일페닐)-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐}메탄술폰아미드; 3-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-(피라진-2-일)페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)벤젠술폰아미드; N-{3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(4-피라진-2-일페닐)-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐}메탄술폰아미드; 3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(4-피라진-2-일페닐)-1,6-디히드로푸린-9-일]벤젠술폰아미드; 5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-6-(4-피리미딘-5-일페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-6-(4-피리미딘-2-일페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; 및 3-[6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤젠술폰아미드로부터 선택된다.

[0028] 또다른 실시양태는 치료학상 유효한 양의 발명의 개요 (상기)로부터 선택되는 화합물을 카나비노이드-1 수용체에 의해 매개되는 질환 (예를 들면, 비만, 신경성 과식증 및 강박적 식이 장애와 같은 과도한 음식물 섭취와 관련된 식이 장애)의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 카나비노이드-1 수용체에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0029] 또다른 실시양태는 발명의 개요 (상기)로부터 선택되는 화합물을 kg 당 약 0.001 mg 내지 약 100 mg으로 비만의 위험이 있는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 비만의 위험이 있는 인간의 비만을 예방하는 방법을 제공한다.

[0030] 본 발명의 또한 바람직한 화합물은 하기 실시예 및 표 1에 상세하게 기재하였다.

[0031] **약리 및 이용성**

[0032] 본 발명의 화합물은 CB1의 활성을 억제하여, CB1의 활성이 질환의 병리 및/또는 증상에 기여하는 질환 또는 장애를 치료하기에 유용하다. 본 발명은 CB1 활성이 질환의 병리 및/또는 증상에 기여하는 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 또한 제공한다. CB1 매개 질환 또는 상태 (condition)는 대사 장애 및 또한 비만, 신경성 과식증, 강박적 식이 장애, 당뇨병, 동맥경화증, 고혈압, 다낭성 난소 질환, 골다공증, 심혈관 질환, 골관절염, 피부 장애, 고혈압, 인슐린 내성, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세리드혈증(hypertriglyceridemia), 담석증 및 수면 장애를 비롯한 대사 장애와 관련된 상태, 및 고지혈증(hyperlipidemic) 상태; 또는 정신 장애, 예컨대 약물 남용, 정신병, 우울증, 불안, 스트레스, 간질, 조병(mania) 및 정신분열증; 또는 인식 장애, 예컨대 알츠하이머병을 비롯한 치매, 기억력 감퇴, 단기 기억 상실 및 주의력 결핍 장애; 또는 신경변성 장애, 예컨대 파킨슨병, 뇌졸중 및 두개외 외상, 저혈압, 폐 기능이상 및 인공호흡기 의존과 관련된 이화작용(catabolism); 또는 판막 질환, 심근 경색, 심장 비대 및 울혈성 심부전을 비롯한 심장 기능이상; 또는 전체 폐 기능이상, 이식 거부반응, 류마티스 관절염, 편두통, 신경병증, 다발성 경화증, 켈랑-바레(Guillain-Barre) 증후군, 바이러스 뇌염의 염증성 후유증, 뇌혈관 사고, 염증성 장 질환, 루푸스, 이식편 대 숙주 질환, T 세포 매개 과민성 질환, 건선, 천식, 하시모토 갑상선염, 켈랑-바레 증후군, 암, 접촉 피부염, 알레르기성 비염, 허혈 또는 재관류(reperfusion) 손상, 뇌진탕 및 운동 장애를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 화합물은 흡연 금단을 비롯한 특히 아편제, 알코올, 마리화나 및 니코틴에 대한 약물 남용 장애의 치료를 위해 또한 유용하다. 화합물은 과도한 음식물 섭취와 이로 인한 비만 및 좌심실 비대를 비롯한 이와 관련된 합병증을 억제함으로써 식이 장애의 치료에 또한 유용하다. 화합물은 변비 및 만성 장 가폐색의 치료, 및 또한 천식, 골다공증 및 간경화의 치료에 또한 유용하다.

[0033] 마리화나 및 이의 유도체는 의료 및 기분전환 목적을 위해 수세기 동안 사용되었다. 마리화나 및 하시시의 주요 활성 성분은 Δ9-테트라히드로카나비놀 (Δ9-THC)인 것으로 결정되었다. Δ9-THC 및 카나비노이드류의 다른 구성원의 생물학적인 작용은 CB1 및 CB2라 칭하는 2종의 G-단백질 커플링된 수용체를 통해 발생한다. CB1 수용체는 중추 및 말초 신경계에서 주로 발견되며, 여러 말초 기관에서 더 적은 정도로 발견된다.

[0034] CB2 수용체는 림프 조직 및 세포에서 주로 발견된다. 아라키돈산으로부터 유도되는 카나비노이드 수용체의 3개의 내인성 리간드가 확인되었다 (아난다미드, 2-아라키도노일 글리세롤 및 2-아라키도닐 글리세롤 에테르). 이들 모두는 Δ9-THC와 유사한 진정성(sedation), 저체온성, 장 부동성, 항침해수용성(antinociception), 무통성, 강직성, 구토방지성 및 식욕 자극성을 비롯한 활성을 갖는 아고니스트(agonist)이다.

[0035] 각각의 카나비노이드 수용체의 유전자는 마우스에서 각각 분열된다. CB1 수용체 녹아웃 마우스는 정상이며 다산하는 것으로 나타난다. 이들은 Δ9-THC의 효과에 대해 내성이며, 모르핀의 강화(reinforcing) 특성 및 금단 증후군의 심각성의 큰 감소를 나타낸다. 이들은 또한 감소된 운동 활성 및 통각둔감(hypoalgesia)을 나타낸다. CB2 수용체 녹아웃 마우스도 건강하고 다산한다. 이들은 투여된 Δ9-THC의 중추 신경계 매개 효과에 대해 내성

이 아니다. 면역 세포 활성화에 일부 영향이 있으며, 면역계 기능에서 CB2 수용체의 역할이 강화된다.

- [0036] Δ9-THC에의 과도한 노출은 과식, 정신병, 저체온증, 기억 상실 및 진정을 초래할 수 있다.
- [0037] CB1 수용체 조절제 (예컨대, CB1 역 아고니스트)를 사용한 천식의 치료는 프리시냅스(presynaptic) 카나비노이드 CB1 수용체가 노르아드레날린 배출의 억제를 매개하는 것을 발견함에 의해 지지된다.
- [0038] CB1 수용체 조절제를 사용한 간경화의 치료는 CB1 수용체 조절제가 사염화탄소 유도 간경화가 있는 래트에서 관찰되는 낮은 혈압을 역전시키며, 상승된 장관막 혈류 및 문맥압을 낮추는 것을 발견함에 의해 지지된다.
- [0039] 상기에 따라, 본 발명은 치료학상 유효한 양 (하기 "투여 및 제약 조성물"을 참조하기 바람)의 화합물 I의 화합물 또는 이의 제약학상 허용되는 염을 상기한 임의의 질환 또는 장애의 예방 또는 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기한 임의의 질환 또는 장애의 예방 또는 치료가 필요한 대상체에서 상기한 임의의 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하는 방법을 또한 제공한다. 임의의 상기 사용을 위해, 필요한 투여량은 투여의 방식, 치료하고자 하는 특정 상태 및 목적하는 효과에 따라 다양할 것이다.
- [0040] **투여 및 제약 조성물**
- [0041] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 1종 이상의 치료제와의 배합물로, 당업계에 공지된 통상적이며 허용가능한 임의의 방식을 통해 치료학상 유효한 양으로 투여될 것이다. 치료학상 유효한 양은 질환의 심각성, 대상체의 연령 및 상대적인 건강, 사용되는 화합물의 효능(potency) 및 다른 요인에 따라 광범위하게 다양할 수 있다. 일반적으로, 충족되는 결과는 체중 당 약 0.03 mg/kg 내지 2.5 mg/kg의 일일 투여량에서 체계적으로 수득되는 것으로 나타난다. 대형 포유류, 예를 들어 인간의 명시된 일일 투여량은 약 0.5 mg 내지 약 100 mg의 범위이며, 예를 들어 일일 4회 이하의 투여분으로 또는 지연제 형태로 편리하게 투여된다. 경구 투여에 적합한 단위 투여 형태는 약 1 mg 내지 50 mg의 활성 성분을 포함한다.
- [0042] 본 발명의 화합물은 제약 조성물로서 임의의 통상적인 방식에 의해, 특히 장관으로, 예를 들면 경구로, 예를 들어 정제 또는 캡슐의 형태로, 또는 장관외로, 예를 들어 주사가 가능한 용액 또는 현탁액의 형태로, 국소로, 예를 들어 로션, 겔, 연고 또는 크림의 형태로, 또는 비강내로 또는 좌약 형태로 투여될 수 있다. 1종 이상의 제약학상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 유리 형태 또는 제약학상 허용되는 염 형태인 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 혼합, 파립화 또는 코팅 방법에 의해 통상적인 방식으로 제조될 수 있다. 예를 들면, 경구용 조성물은 a) 희석제, 예를 들면 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로오스 및/또는 글리신; b) 윤활제, 예를 들면 실리카, 활석, 스테아르산, 이의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제에 대해서는 또한 c) 바인더, 예를 들면 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트래거캔스(tragacanth), 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 필요에 따라 d) 분해제(disintegrant), 예를 들면 전분, 아가, 알긴산 또는 이의 나트륨 염, 또는 발포성 혼합물; 및/또는 e) 흡수제, 착색제, 향료 및 감미료와 함께 활성 성분을 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐일 수 있다. 주사가 가능한 조성물은 수성 등장 용액 또는 현탁액일 수 있으며, 좌약은 지방 유상액 또는 현탁액으로 제조될 수 있다. 조성물은 멸균될 수 있고/있거나 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 또한, 이는 치료학상 가치있는 물질을 또한 함유할 수 있다. 경피 적용에 적합한 제형은 담체와 함께 유효량의 본 발명의 화합물을 포함한다. 담체는 숙주의 피부에의 통과를 보조하도록 제약학상 허용되는 흡수성 용매를 포함할 수 있다. 예를 들면, 경피용 장치는 지지 구성부, 임의적인 담체와 함께 화합물이 담겨있는 저장소, 임의로는 숙주의 피부에 화합물을 연장된 시간 동안 제어된 소정의 속도로 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 피부에 장치를 고정하기 위한 수단을 포함하는 밴드의 형태일 수 있다. 매트릭스 경피용 제형이 또한 사용될 수 있다. 예를 들어 피부 및 눈의 국소 적용에 적합한 제형은 바람직하게는 당업계에 잘 알려져 있는 수용액, 연고, 크림 또는 겔이다. 이는 가용화제, 안정화제, 삼투 향상제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.
- [0043] 본 발명의 화합물은 1종 이상의 치료제와의 배합물 (제약 배합물)로 치료학상 유효한 양으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 질환 또는 장애, 예컨대 정신병, 기억력 감퇴, 인식 장애, 편두통, 신경병증, 신경염증성 장애, 뇌혈관 사고, 뇌진탕, 불안 장애, 스트레스, 간질, 파킨슨병, 정신분열증, 약물 남용 장애 (예컨대, 흡연 금단), 골다공증, 변비, 만성 장 가폐색, 간경화, 천식, 비만, 및 과도한 음식물 섭취와 관련된 다른 식이 장애, 비만 등의 치료에서 사용되는 다른 물질을 사용하여 상승작용 효과가 발생할 수 있다 (상기 "약리 및 이용성"을 참조하기 바람). 본 발명의 화합물이 다른 치료제와 함께 투여되는 경우, 물론 공투여되는 화합물의 투여량은 사용되는 공약물(co-drug)의 종류, 사용되는 특정 약물, 치료하고자 하는 상태 등에 따라 다양할 것이다.

[0044] 배합된 제제 또는 제약 조성물은 상기한 본 발명의 화합물 또는 이의 제약학상 허용되는 염과, 하기 a) 내지 q) 또는 a) 내지 q)의 각 제약학상 허용되는 염으로부터 선택되는 1종 이상의 활성 성분; 및 임의로는 제약학상 허용되는 담체를 포함할 수 있다.

[0045] a) 항당뇨제, 예컨대 인슐린, 인슐린 유도체 및 모사체(mimetic); 인슐린 분비촉진제(secretagogue), 예컨대 스펀포닐우레아, 예를 들면 글리피지드, 글리부리드 및 아마틸; 항인슐린(insulinotropic) 스펀포닐우레아 수용체 리간드, 예컨대 메글리티니드, 예를 들면 나테글리니드 및 레파글리니드; 인슐린 민감제(sensitizer), 예컨대 단백질 티로신 포스파타제-1B (PTP-1B) 억제제, 예컨대 PTP-112; GSK3 (글리코젠 신타제 키나제-3) 억제제, 예컨대 SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 및 NN-57-05445; RXR 리간드, 예컨대 GW-0791 및 AGN-194204; 나트륨 의존 글루코스 공전달체(co-transporter) 억제제, 예컨대 T-1095; 글리코젠 포스포릴라제 A 억제제, 예컨대 BAY R3401; 비구아니드, 예컨대 메트포르민; 알파-글루코시다제 억제제, 예컨대 아카르보스; GLP-1 (글루카곤 유사 펩티드-1), GLP-1 유사체, 예컨대 엑센딘(Exendin)-4, 및 GLP-1 모사체; DPPIV (디펩티딜 펩티다제 IV) 억제제, 예컨대 DPP728, LAF237 (빌다글립틴 - 국제 특허 WO 제00/34241호의 실시예 1), MK-0431, 삭사글립틴, GSK23A; AGE 파괴제(breaker), 티아졸리돈 유도체 (글리타존), 예컨대 피오글리타존, 로시글리타존 또는 국제 특허 출원 WO 제03/043985호에 실시예 4의 화합물 19로서 기재되어 있는 (R)-1-{4-[5-메틸-2-(4-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]벤젠술폰일}-2,3-디히드로-1H-인돌-2-카르복실산, 비글리타존 유형 PPAR 감마 아고니스트, 예를 들면 GI-262570; 디아실글리세롤 아세틸트랜스페라제 (DGAT) 억제제, 예컨대 국제 특허 WO 제2005044250호, WO 제2005013907호, WO 제2004094618호 및 WO 제2004047755호에 개시되어 있는 것;

[0046] b) 지질강하제(hypolipidemic agent), 예컨대 3-히드록시-3-메틸글루타릴 코엔자임 A (HMG-CoA) 리덕타제 억제제, 예를 들면 로바스타틴 및 관련 화합물, 예컨대 미국 특허 제4,231,938호에 개시되어 있는 것, 피타바스타틴, 심바스타틴 및 관련 화합물, 예컨대 미국 특허 제4,448,784호 및 제4,450,171호에 개시되어 있는 것, 프라바스타틴 및 관련 화합물, 예컨대 미국 특허 제4,346,227호에 개시되어 있는 것, 세리바스타틴, 메바스타틴 및 관련 화합물, 예컨대 미국 특허 제3,983,140호에 개시되어 있는 것, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴 및 미국 특허 제5,753,675호에 개시되어 있는 관련 스타틴 화합물, 리바스타틴, 미국 특허 제4,613,610호에 개시되어 있는 메발로노락톤 유도체의 피라졸 유사체, PCT 출원 WO 제86/03488호에 개시되어 있는 메발로노락톤 유도체의 인덴 유사체, 미국 특허 제4,647,576호에 개시되어 있는 6-[2-(치환된 피롤-1-일)알킬]피란-2-온 및 이의 유도체, 시클(Searle) 제조의 SC-45355 (3-치환된 펜탄디산 유도체) 디클로로아세테이트, PCT 출원 WO 제86/07054호에 개시되어 있는 메발로노락톤의 이미다졸 유사체, 프랑스 특허 제2,596,393호에 개시되어 있는 3-카르복시-2-히드록시프로판포스폰산 유도체, 유럽 특허 출원 제0221025호에 개시되어 있는 2,3-이치환된 피롤, 푸란 및 티오펜 유도체, 미국 특허 제4,686,237호에 개시되어 있는 메발로노락톤의 나프틸 유사체, 미국 특허 제4,499,289호에 개시되어 있는 옥타히드로나프탈렌, 유럽 특허 출원 제0,142,146 A2호에 개시되어 있는 메비놀린의 케토 유도체 (로바스타틴), 및 미국 특허 제5,506,219호 및 제5,691,322호에 개시되어 있는 퀴놀린 및 피리딘 유도체. 또한, 본원에서 사용하기에 적합한 HMG CoA 리덕타제의 억제에 유용한 포스핀산 화합물이 영국 특허 제2205837호에 개시되어 있음; 스쿠알린 신타제 억제제; FXR (파르네소이드 X 수용체) 및 LXR (간 X 수용체) 리간드; 콜레스타민; 피브레이트; 니코틴산 및 아스피린;

[0047] c) 비만방지제 또는 식욕 조절제, 예컨대 멜라노코르틴 수용체 (MC4R) 아고니스트, 멜라닌 농축 호르몬 수용체 (MCHR) 길항제, 성장 호르몬 분비촉진제 수용체 (GHSR) 길항제, 갈라닌 수용체 조절제, 오렉신 길항제, CCK 아고니스트, GLP-1 아고니스트, 및 다른 프리프로글루카곤 유도(Pre-proglucagon-derived) 펩티드; NPY1 또는 NPY5 길항제, NPY2 및 NPY4 조절제, 코르티코트로핀 배출 인자 아고니스트, 히스타민 수용체-3 (H3) 조절제, aP2 억제제, PPAR 감마 조절제, PPAR 델타 조절제, 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC) 억제제, 11-β-HSD-1 억제제, 아디노펙틴 수용체 조절제; 베타 3 아드레날린 작용 아고니스트, 예컨대 AJ9677 (다께다/다이니폰 (Takeda/Dainippon) 제조), L750355 (머크(Merck) 제조), 또는 CP331648 (화이자(Pfizer) 제조) 또는 미국 특허 제5,541,204호, 제5,770,615호, 제5,491,134호, 제5,776,983호 및 제5,488,064호에 개시되어 있는 다른 공지된 베타 3 아고니스트, 티로이드 수용체 베타 조절제, 예컨대 국제 특허 WO 제97/21993호 (유. 칼 에스에프 (U. Cal SF)), WO 제99/00353호 (카로바이오(KaroBio)) 및 영국 특허 제98/284425호 (카로바이오)에 개시되어 있는 티로이드 수용체 리간드, 국제 특허 WO 제2005011655호에 개시되어 있는 SCD-1, 리파제 억제제, 예컨대 오를리스타트 또는 ATL-962 (알리자임(Alizyme) 제조), 세로토닌 수용체 아고니스트 (예를 들면, BVT-933 (바이오비트럼(Biovitrum) 제조), 모노아민 재흡수(reuptake) 억제제 또는 배출제, 예컨대 펜플루라민, 텍스펜플루라민, 플루복사민, 플루옥세틴, 파록세틴, 세르트랄린, 클로르펜테르민, 클로포렉스, 클로르테르민, 피실로렉스, 시부트라민, 텍삼페타민, 펜테르민, 페닐프로판올아민 또는 마진돌, 식욕감퇴제, 예컨대 토피라메

이트 (존슨 앤 존슨(Johnson & Johnson) 제조), CNTF (모양체(ciliary) 향신경성 인자)/악소킨(Axokine, 등록상표) (리제네론(Regeneron) 제조), BDNF (뇌 유도 향신경성 인자), 랩틴 및 랩틴 수용체 조절제, 펜테르민, 랩틴, 브로모크립틴, 텍삼페타민, 암페타민, 펜플루라민, 텍스펜플루라민, 시부트라민, 올리스타트, 텍스펜플루라민, 마진돌, 펜테르민, 펜디메트라진, 디에틸프로피온, 플루옥세틴, 부프로피온, 토피라메이트, 디에틸프로피온, 벤즈페타민, 페닐프로판올아민 또는 에코피팜, 에페드린, 슈도에페드린;

- [0048] d) 항고혈압제, 예컨대 루프 이뇨제, 예컨대 에타크린산, 푸로세미드 및 토르세미드; 이뇨제, 예컨대 티아지드 유도체, 클로리티아지드, 히드로클로로티아지드, 아밀로리드; 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 예컨대 베나제프릴, 캅토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 페리노도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴 및 트란돌라프릴; Na-K-ATPase 막 펌프의 억제제, 예컨대 디곡신; 뉴트럴엔도펩티다제 (NEP) 억제제, 예를 들면 티오르판, 테르테오-티오르판, SQ29072; ECE 억제제, 예를 들면 SLV306; ACE/NEP 억제제, 예컨대 오마파트릴라트, 삼파트릴라트 및 과시도트릴; 안지오텐신 II 길항제, 예컨대 칸데사르탄, 에프로사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 텔미사르탄 및 발사르탄, 특히 발사르탄; 레닌 억제제, 예컨대 알리스키렌, 테르라키렌, 디테키렌, RO 66-1132, RO-66-1168; 베타-아드레날린 작용 수용체 차단제(blocker), 예컨대 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 프로파놀롤, 소탈롤 및 티몰롤; 수축촉진제, 예컨대 디곡신, 도부타민 및 밀리논; 칼슘 채널 차단제, 예컨대 암로디핀, 베프리딜, 딜티아젠펜, 펠로디핀, 니카르디핀, 니모디핀, 니페디핀, 니솔디핀 및 베라파밀; 알도스테론 수용체 길항제; 알도스테론 신타제 억제제; 및 듀얼 ET/AII 길항제, 예컨대 국제 특허 WO 제00/01389호에 개시되어 있는 것;
- [0049] e) HDL 증가 화합물;
- [0050] f) 콜레스테롤 흡수 조절제, 예컨대 제티아(Zetia, 등록상표) 및 KT6-971;
- [0051] g) Apo-A1 유사체 및 모사체;
- [0052] h) 트롬빈 억제제, 예컨대 크시멜라가트란;
- [0053] i) 알도스테론 억제제, 예컨대 아나스트라졸, 파드라졸, 에플레레논;
- [0054] j) 혈소판 응집의 억제제, 예컨대 아스피린, 클로피도그렐 비술페이트;
- [0055] k) 에스트로겐, 테스토스테론, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제, 선택적 안드로겐 수용체 조절제;
- [0056] l) 화학치료제, 예컨대 아로마타제 억제제, 예컨대 페마라, 안티에스트로겐, 토포아이소머라제 I 억제제, 토포아이소머라제 II 억제제, 미세소관(microtubule) 활성화제, 알킬화제, 항종양 대사억제제, 플라틴 화합물, 단백질 키나제 활성을 감소시키는 화합물, 예컨대 PDGF 수용체 티로신 키나제 억제제, 바람직하게는 유럽 특허 출원 제 EP-A-0 564 409호에 실시예 21로서 기재되어 있는 이마티니브 (N-{5-[4-(4-메틸피페라지노메틸)벤조일아미도]-2-메틸페닐}-4-(3-피리딜)-2-피리미딘아민) 또는 국제 특허 출원 WO 제04/005281호에 실시예 92로서 기재되어 있는 4-메틸-N-[3-(4-메틸이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드;
- [0057] m) 5-HT₃ 수용체와 상호작용하는 작용제 및/또는 5-HT₄ 수용체와 상호작용하는 작용제, 예컨대 미국 특허 제 5510353호에 실시예 13으로서 기재되어 있는 테가세로드, 테가세로드 수소 말레에이트, 시사프리트, 실란세트론;
- [0058] n) 담배 남용의 치료를 위한 작용제, 예를 들면 니코틴 수용체 부분 아고니스트, 부프로피온 히포클로라이드 (상품명 지반(Zyban, 등록상표) 하에 또한 공지되어 있음) 및 니코틴 대체 치료제;
- [0059] o) 발기 기능이상 치료의 치료를 위한 작용제, 예를 들면 도파민자극제 (예컨대, 아포모르핀), ADD/ADHD 작용제 (예를 들면, 리탈린(Ritalin, 등록상표), 스트라테라(Strattera, 등록상표), 콘서트타(Concerta, 등록상표) 및 아데랄(Adderall, 등록상표));
- [0060] p) 알코올중독의 치료를 위한 작용제, 예컨대 오피오이드 길항제 (예를 들면, 날트렉손 (상품명 르비아(ReVia, 등록상표) 하에 또한 공지되어 있음) 및 날메펜, 디술피람 (상품명 안타부즈(Antabuse, 등록상표) 하에 또한 공지되어 있음), 및 아캄프로세이트 (상품명 캄프랄(Campral, 등록상표) 하에 또한 공지되어 있음). 또한, 알코올 금단 증상의 감소를 위한 작용제, 예컨대 벤조디아제핀, 베타 차단제, 클로니딘, 카르바마제핀, 프레가발린 및 가바펜틴 (뉴론틴(Neurontin, 등록상표))이 공투여될 수 있음.
- [0061] q) 항염제 (예를 들면, COX-2 억제제); 항우울제 (예를 들면, 플루옥세틴 히드로클로라이드 (프로자크(Prozac,

등록상표)); 인식 개선제 (예를 들면, 도네페질 히드로클로라이드 (에어셉트(Aircept, 등록상표)) 및 다른 아세틸콜린스테라제 억제제); 신경보호제 (예를 들면, 메만틴); 항정신성 약제 (예를 들면, 지프라시돈 (게오돈 (Geodon, 등록상표)), 리스페리돈 (리스페르달(Risperdal, 등록상표)) 및 올란자핀 (지프렉사(Zyprexa, 등록상표)))를 비롯한 유용한 다른 작용제.

[0062] 본 발명은 a) 유리 형태 또는 제약학상 허용되는 염 형태인 본원에 개시하는 본 발명의 화합물인 제1 작용제, 및 b) 1종 이상의 공작용제(co-agent)를 포함하는 제약 조합물, 예를 들면 키트를 또한 제공한다. 키트는 투여를 위한 설명서를 포함할 수 있다.

[0063] 본원에서 사용되는 용어 "공투여" 또는 "배합 투여" 등은 선택된 치료제들을 한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 의미이며, 작용제들이 반드시 동일한 투여의 방식으로 또는 동시에 투여되는 것이 아닌 치료 요법을 포함하려는 것이다.

[0064] 본원에서 사용되는 용어 "제약 조합물"은 1종 이상의 활성 성분을 혼합 또는 배합하여 생성되는 생성물을 의미하며, 활성 성분의 고정 및 비고정 조합물을 모두 포함한다. 용어 "고정 조합물"은 활성 성분들, 예를 들면 화학식 I의 화합물 및 공작용제가 단일 주체 또는 투여의 형태로 동시에 환자에게 모두 투여됨을 의미한다. 용어 "비고정 조합물"은 활성 성분들, 예를 들면 화학식 I의 화합물 및 공작용제가 별도의 주체로서 동시에, 함께, 또는 특정 시간 제한 없이 순차적으로 환자에게 투여됨을 의미하며, 여기서 활성 성분들은 환자의 신체에서 치료학상 효과적인 수준으로 투여된다. 후자는 각테일 치료법, 예를 들면 3종 이상의 활성 성분의 투여에 또한 적용된다.

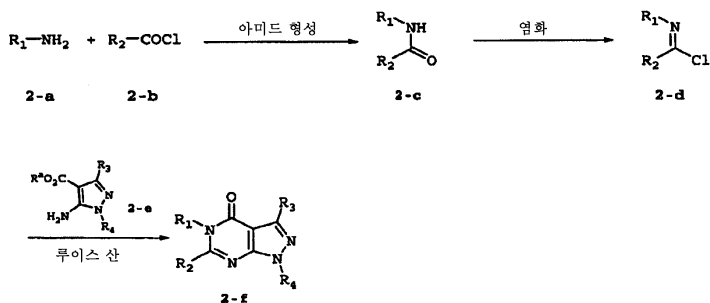
[0065] **본 발명의 화합물의 제조 방법**

[0066] 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조 방법을 또한 포함한다. 기재하는 반응에서, 반응성 관능기, 예를 들면 히드록시기, 아미노기, 이미노기, 티오기 또는 카르복시기 가 최종 생성물에서 필요한 경우, 반응시에 원치않게 반응에 참여하지 않도록 이를 보호하는 것이 필요할 수 있다. 통상적인 보호기는 표준 실시법에 따라 사용될 수 있으며, 예를 들면 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991]을 참조하기 바란다.

[0067] 하기 반응식에서 본 발명의 화합물의 여러 제조 방법을 예시하였다. 당업자는 이러한 방법이 예시이며 어떠한 방식으로든 본 발명의 화합물의 모든 제조 방법을 포괄하는 것이 아님을 알 것이다. 반응식에서 라디칼은 발명의 요약 (상기)에 기재된 바와 같다. 각각의 하기 반응식에서, R₁은 4-클로로페닐이다.

[0068] 하기 반응식 1에 화학식 Ia의 본 발명의 화합물의 합성을 예시하였다. 아민 2-a는 표준 amid 형성 조건 하에서 산 클로라이드 2-b (또는 이의 상응하는 카르복실산)와 반응하여 2-c가 생성된다. amid 2-c는 염화제, 예컨대 티오닐 클로라이드, 옥살릴 클로라이드, 옥시인 트리클로라이드 등으로 처리되어, 2-d가 생성된다. 이미도일 클로라이드 2-d는 강한 루이스산 (예를 들면, TiCl₄)의 존재하에 가열시에 5-아미노-4-피라졸카르복실레이트 2-e (R^a는 메틸 또는 에틸임)와 축합되어, amid 중간체가 생성되며, 이는 동일 계에서 1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 2-f로 고리화된다. amid 커플링 반응은 표준 조건, 예컨대 (1) 문헌 [M. Bodanszky et al., "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlay 2nd ed. 1994]; (2) 문헌 [A. R. Chamberlin, Chem. Rev. 1997, 97, 2243-66]에 기재되어 있는 표준 조건 하에서 수행된다.

반응식 1



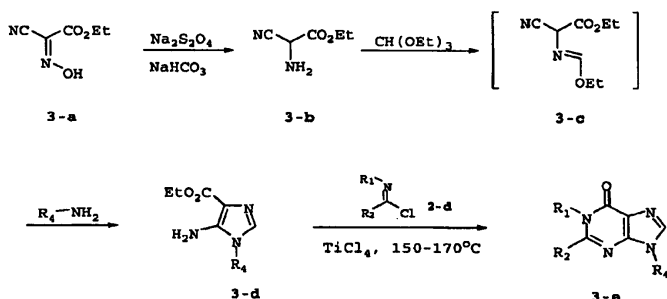
[0069] 본 발명에서 사용되는 5-아미노-4-피라졸카르복실레이트 2-e는 (a) 문헌 [Abass, M. Phosphorus, Sulfur and

Silicon and the Related Elements (2003), 178(7), 1413-1432]; (b) 문헌 [Beck, James R. et al., J. Heterocyclic Chem. (1987), 24(3), 693-5]; (c) 문헌 [Sunder, S. et al., J. Heterocyclic Chem. (1980), 17(7), 1527-9]; (d) 문헌 [Beck, James R. et al., J. Heterocyclic Chem. (1988), 25(3), 955-8]; (e) 문헌 [Ryckmans, T. et al., Tetrahedron (1997), 53(5), 1729-1734]; (f) 문헌 [Organ, Michael G. et al., J. Combi. Chem. (2003), 5(2), 118-124]; (g) 문헌 [Kopp, M. et al., J. Heterocyclic Chem. (2001), 38(5), 1045-1050]에 기재되어 있는 바와 같이 합성된다.

[0071]

하기 반응식 2에 화학식 1c의 본 발명의 화합물의 합성을 예시하였다. 에틸 시아노글리옥살레이트-2-옥심 **3-a**는 기존 문헌 (문헌 [De Meester et al., Heterocycl. Chem. 1987, 24, 441])에 따라 2-시아노글리신 에틸 에스테르 **3-b**로 환원된다. 이어서, 아민 **3-b**는 트리에틸 오르토포르메이트와 축합된다. 정제 없이, 생성된 시아노[(1-에톡시메틸렌)아미노]아세테이트 **3-c**는 아민 R₄NH₂로 직접 처리되어, 5-아미노-1H-이미다졸-4-카르복실레이트 **3-d**가 제공된다. 화합물 **3-d**의 합성은 (a) 문헌 [Collins, M. et al., Inorg. Chem. Commun. 2000, 3, 453]; (b) 문헌 [Herr, R. et al., J. Org. Chem. 2002, 67(1), 188-193]; (c) 문헌 [Suwinski, J. et al., Eur. J. Org. Chem. 2003, (6), 1080-1084]에 또한 기재되어 있다. 5-아미노-1H-이미다졸-4-카르복실레이트 **3-d**는 반응식 2에 기재된 절차에 의해 1,9-디히드로푸린-6-온 **3-e**로 전환된다.

반응식 2

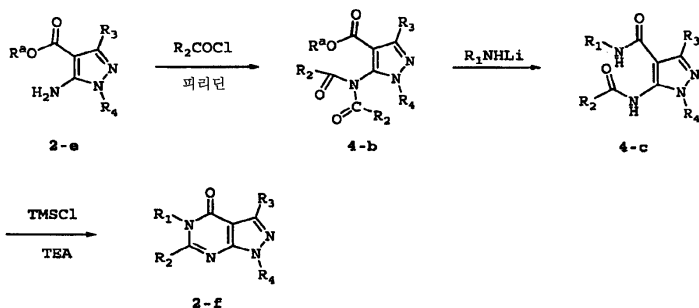


[0072]

[0073]

또한, 화학식 1a의 본 발명의 화합물은 하기 반응식 3에 나타난 절차에 의해 제조될 수 있다. 5-아미노피라졸-4-카르복실레이트 **2-e**는 산 클로라이드와 반응하여 N,N-디아실화 중간체 **4-b**가 생성되고, 이어서 과잉량의 리튬 아미드 R₁NHLi로 처리되어, 중간체 **4-c** (R^a는 메틸 또는 에틸)가 형성된다. 트리메틸실릴 클로라이드 및 트리에틸아민으로 처리시에 **4-c**의 폐환은 1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 **2-f**를 생성한다. 여기서, 사용되는 고리화 단계와 유사한 절차는 미야타 케이. 등(Miyata, K. et al.)의 미국 특허 제5,922,866호에 기재되어 있다. 화합물 **4-c**를 화합물 **2-f**로 전환시키는 다른 절차는 (a) 문헌 [Brzozowski Z. et al., J. Med. Chem. (2002), 45(2), 430-37]; (b) 문헌 [Zaher, H. A. et al., Indian J. Chem. (1974), 12(11), 1212-15]에 기재되어 있다.

반응식 3



[0074]

[0075]

하기 반응식 4에는 비아릴 또는 헤테로아릴페닐 유도체의 제조를 예시하였다. 표준 스즈끼(Suzuki) 또는 스틸(Stille) 커플링 조건 하에서, 브로모 (또는 요오도) 치환된 1,9-디히드로푸린-6-온 **5-a**는 적합한 보론산 또는 스탠난(stannane)과 커플링되어, 목적하는 푸린은 유도체 **5-b**가 형성된다.

쌍의 부분입체이성질체 화합물을 형성하고, 이들 부분입체이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 거울상 이성질체를 회수함으로써 개별 입체이성질체로서 제조될 수 있다. 거울상 이성질체들의 광학분할은 본 발명의 화합물의 공유 부분입체이성질체 유도체를 사용하여 수행될 수 있으며, 해리가능한 착물이 바람직하다 (예를 들면, 결정질 부분입체이성질체 염). 부분입체이성질체들은 상이한 물리적 특성을 가지며 (예를 들면, 용점, 비점, 용해도, 반응성 등), 이러한 상이성의 이점을 취함으로써 쉽게 분리될 수 있다. 부분입체이성질체들은 크로마토그래피에 의해, 또는 바람직하게는 용해도의 차이를 기초로 하는 분리/광학분할 기술에 의해 분리될 수 있다. 이어서, 광학적으로 순수한 거울상 이성질체는 라세미화시키지 않는 임의의 실시 방식에 의해 광학분할제와 함께 회수된다. 라세믹 혼합물로부터 화합물의 입체이성질체들을 광학분할시키는데 적용할 수 있는 기술의 보다 상세한 설명은 문헌 [Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981]에서 볼 수 있다.

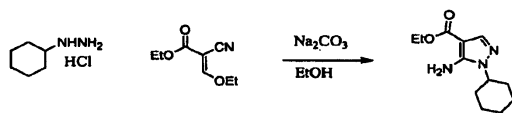
- [0088] 요약하면, 화학식 I의 화합물은
- [0089] (a) 반응식 1, 2, 3, 4 또는 5의 방법과,
- [0090] (b) 임의로는 본 발명의 화합물을 제약학상 허용되는 염으로 전환시키는 방법,
- [0091] (c) 임의로는 염 형태인 본 발명의 화합물을 염이 아닌 형태로 전환시키는 방법,
- [0092] (d) 임의로는 산화되지 않은 형태인 본 발명의 화합물을 제약학상 허용되는 N-옥사이드로 전환시키는 방법,
- [0093] (e) 임의로는 N-옥사이드 형태인 본 발명의 화합물을 이의 산화되지 않은 형태로 전환시키는 방법,
- [0094] (f) 임의로는 이성질체들의 혼합물로부터 본 발명의 화합물의 개별 이성질체를 광학분할시키는 방법,
- [0095] (g) 임의로는 유도체화되지 않은 본 발명의 화합물을 제약학상 허용되는 프로드러그 유도체로 전환시키는 방법, 및
- [0096] (h) 임의로는 본 발명의 화합물의 프로드러그 유도체를 이의 유도체화되지 않은 형태로 전환시키는 방법에 관련된 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0097] 출발 물질의 제조를 구체적으로 기재하지 않은 경우, 화합물은 공지되어 있거나 당업자에게 공지된 방법 또는 하기 실시예에 개시하는 방법과 유사하게 제조될 수 있다.
- [0098] 당업자는 상기 변형이 본 발명의 화합물의 제조 방법의 단지 예시이며 잘 알려져 있는 다른 방법이 유사하게 사용될 수 있음을 알 것이다.

실시예

[0099] 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조를 예시하는 하기 중간체 (참조예) 및 실시예에 의해 추가로 예시되나, 이에 제한되지 않는다.

[0100] **참조예 1**

[0101] 5-아미노-1-시클로헥실-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



[0102]

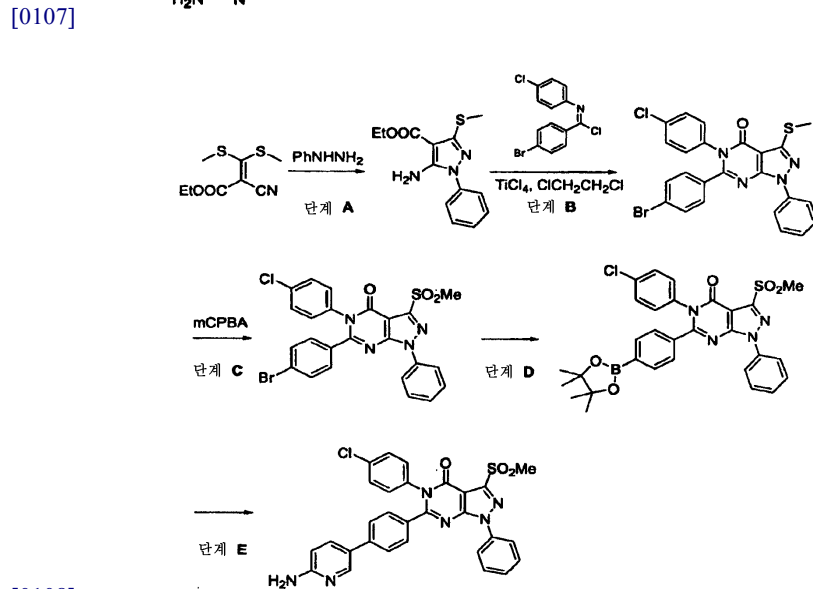
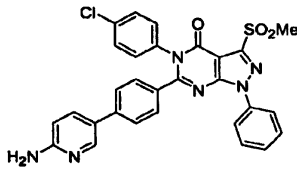
[0103] 시클로헥실히드라진 히드로클로라이드 (4.5 g, 30 mmol), 2-시아노-3-에톡시-아크릴산 에틸 에스테르 (5.1 g, 30 mmol), 중탄산나트륨 (2.6 g, 30.9 mmol) 및 에탄올 40 mL를 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 혼합물을 80°C로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔여물을 클로로포름 중에 용해시키고, 물로 세척하고, 황산나트륨 상으로 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정하였다.

¹HNMR (CDCl₃): δ 7.40 (1 H, s), 4.77 (2 H, brs), 4.05 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 3.50 (1 H, m), 1.61-1.71 (6 H, m), 1.50 (1 H, m), 1.02-1.21 (3 H, m), 1.11 (3 H, t, J = 7.2 Hz).

[0104]

[0105] **실시예 2**

[0106] 6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-3-메탄술폰닐-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온



[0108]

[0109] 단계 A: 건조 에탄올 (100 mL) 중 2-시아노-3,3-비스메틸술폰아크릴산 에틸 에스테르 (5.00 g, 23.0 mmol)의 용액에, 페닐히드라진 (2.28 mL, 23.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류 가열한 후, 용매를 제거하였다. 생성된 고체를 EtOH (20 mL)로부터 재결정하여, 백색 고체 생성물로서의 5-아미노-3-메틸술폰아닐-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르를 수득하였다.

[0110] HPLC-MS $C_{24}H_{23}N_5O_2S$ ($M+H^+$) 계산값 278.1, 측정값 278.1.

[0111] 단계 B: $SOCl_2$ (4.5 mL) 중 4-브로모-N-(4-클로로페닐)벤즈아미드 (1.14 g, 3.67 mmol)의 혼합물을 80°C로 2시간 동안 가열한 후, 진공에서 $SOCl_2$ 를 제거하였다. 생성된 이미도일 클로라이드 중간체를 무수 디클로로에탄 (18 mL) 중에 용해시키고, 밀봉되는 관으로 옮겼다. 5-아미노-3-메틸술폰아닐-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (1.12 g, 4.04 mmol) 및 $TiCl_4$ (0.80 mL, 7.3 mmol)를 첨가한 후, 반응 관을 밀봉하고, 150°C로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 물 (200 mL)에 따르고, 클로로포름으로 추출하였다 (3 × 100 mL). 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 생성물로서의 6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-메틸술폰아닐-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 수득하였다.

[0112] HPLC-MS $C_{24}H_{16}BrClN_5O_2S$ ($M+H^+$) 계산값 523.0, 측정값 523.0.

[0113] 단계 C: CH_2Cl_2 (7.5 mL) 중 6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-메틸술폰아닐-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (1.00 g, 1.91 mmol)의 용액에, mCPBA (1.28 g, 5.73 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 용매를 제거하였다. 잔여물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액에 넣고, 여과하였다. 침전물을 물, 소량의 EtOAc로 세척하고, 공기 건조하여, 백색 고체 생성물로서의 조질 6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-메탄술폰닐-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 수득하였으며, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0114] HPLC-MS $C_{24}H_{16}BrClN_5O_3S$ ($M+H^+$) 계산값 555.0, 측정값 555.0.

[0115] 단계 D: 6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-메탄술폰닐-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온

(900 mg, 1.62 mmol), 비스(피나콜라토)디붕소 (473 mg, 1.86 mmol), KOAc (477 mg, 4.86 mmol) 및 Pd(dppf)₂Cl₂ (66.1 mg, 0.08 mmol)가 충전된 반응 관을 질소로 퍼징하였다. 주사기를 통해 무수 DMF (10 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (100 mL)에 따르고, EtOAc로 추출하였다 (3×100 mL). 합한 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 생성물로서의 5-(4-클로로페닐)-3-메탄술폰닐-1-페닐-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 수득하였다.

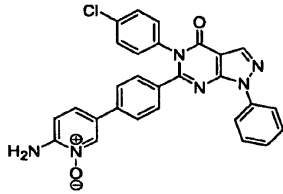
[0116] **HPLC-MS** C₃₀H₂₈BClN₄O₂S (M +H⁺) 계산값 603.2, 측정값 603.2.

[0117] 단계 E: 5-(4-클로로페닐)-3-메탄술폰닐-1-페닐-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (200.0 mg, 0.332 mmol), 2-아미노-5-브로모피리딘 (114.8 mg, 0.664 mmol), Cs₂CO₃ (162.1 mg, 0.498 mmol) 및 Pd(dppf)₂Cl₂ (54.2 mg, 0.066 mmol)가 충전된 반응 관을 질소로 퍼징하였다. 주사기를 통해 무수 DMF (3.3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (30 mL) 및 EtOAc (30 mL)에 따랐다. 불용성 고체를 여과 제거하고, 여액의 두 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다 (2×30 mL). 합한 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 역상 HPLC로 정제하여, 연황색 고체 생성물로서의 6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-3-메탄술폰닐-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 수득하였다.

[0118] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.21 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.54 (t, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.36 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.67 (d, 1H), 5.22 (br, 2H), 3.55 (s, 3H); **HPLC-MS** C₂₉H₂₁ClN₆O₂S (M +H⁺) 계산값 569.1, 측정값 569.1.

[0119] 실시예 3

[0120] 6-[4-(6-아미노-1-옥시피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온



[0121]

[0122] 5-아미노-3-메틸술폰닐-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 대신에 시판되는 5-아미노-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르를 사용하여, 실시예 2 (단계 B, D 및 E)에 기재한 바와 같이 6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 제조하였다.

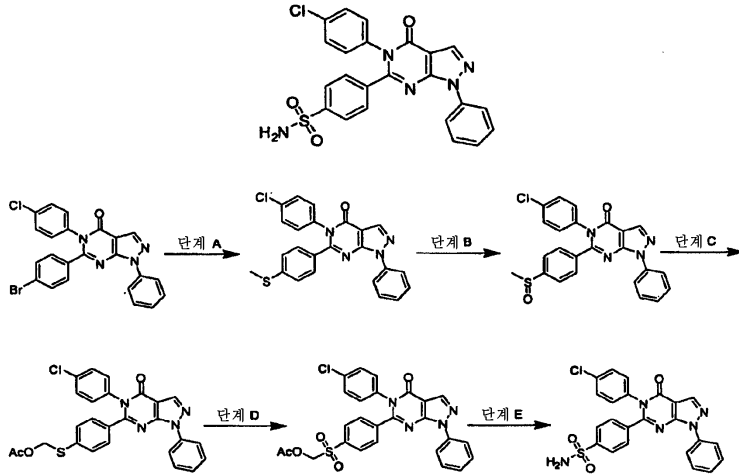
[0123] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.35 (m, 3H), 7.13 (d, 2H), 6.59 (d, 1H), 4.72 (br, 2H); **HPLC-MS** C₂₈H₁₉ClN₆O (M +H⁺) 계산값 491.1, 측정값 491.1.

[0124] CH₂Cl₂ (0.6 mL) 중 6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (30.0 mg, 0.061 mmol)의 용액에, mCPBA (23.3 mg, 0.104 mmol) 및 NaHCO₃ (17.5 mg, 0.208 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 10% Na₂HSO₃ 수용액 (5 mL)에 넣고, EtOAc로 추출하였다 (3×5 mL). 합한 유기 층을 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세척하고, 농축시키고, 정제용 TLC로 정제하여, 황색 고체 생성물로서의 6-[4-(6-아미노-1-옥시피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 수득하였다.

[0125] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.35 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.38-7.33 (m, 6H), 7.12 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 5.79 (br, 2H); **HPLC-MS** C₂₈H₁₉ClN₆O₂ (M +H⁺) 계산값 507.1, 측정값 507.1.

[0126] 실시예 5

[0127] 4-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]벤젠술폰아미드



[0128]

[0129] 단계 A: 건조 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리딘-4-온 (2.50 g, 5.23 mmol)의 용액에, 나트륨 티오메톡사이드 (0.55 g, 7.84 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 80℃에서 교반하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 수득된 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 60 메시 내지 120 메시)로 정제하여, 5-(4-클로로페닐)-6-(4-메틸술폰과닐페닐)-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 수득하였다.

[0130]

단계 B: 건조 디클로로메탄 (36 mL) 및 메탄올 (12 mL) 중 5-(4-클로로페닐)-6-(4-메틸술폰과닐페닐)-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (2.10 g, 4.72 mmol)의 용액에, 마그네슘 모노퍼옥시 프탈레이트 6수화물 (1.16 g, 2.36 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 그 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 10% 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다 (3×). 분리된 유기 부분을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 60 메시 내지 120 메시)로 정제하여, 5-(4-클로로페닐)-6-(4-메탄술폰과닐페닐)-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 수득하였다.

[0131]

단계 C: 건조 아세트산 무수물 (12 mL) 중 5-(4-클로로페닐)-6-(4-메탄술폰과닐페닐)-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (1.20 g, 2.60 mmol)의 용액에, 나트륨 아세테이트 (0.800 g, 9.76 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 환류 가열하였다. 5시간 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 60 메시 내지 120 메시)로 정제하여, (4-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐티오)메틸 아세테이트를 수득하였다.

[0132]

단계 D: 건조 디클로로메탄 (30 mL) 및 메탄올 (10 mL) 중 (4-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐티오)메틸 아세테이트 (1.00 g, 1.98 mmol)의 용액에, 마그네슘 모노퍼옥시 프탈레이트 6수화물 (1.08 g, 2.18 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 10% 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다 (3×). 분리된 유기 부분을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 60 메시 내지 120 메시)로 정제하여, (4-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐술폰)메틸 아세테이트를 수득하였다.

[0133]

단계 E: 건조 메탄올 (30 mL) 중 (4-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐술폰)메틸 아세테이트 (0.83 g, 1.55 mmol)의 현탁액에, 나트륨 아세테이트 (1.01 g, 12.41 mmol)를 교반과 함께 첨가하였다. 실온에서 15분 후, 건조 탄산칼륨 (0.599 g, 4.35 mmol)을 첨가하고, 1.5시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 히드록실 아민 0-술폰산 (0.701 g, 6.20 mmol)을 교반과 함께 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트-포화 중탄산나트륨 용액 혼합물에 따랐다. 수성 부분을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 부분을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 수득된 조질 생성물을 정제용 HPLC 크로마토그래피로 정제하여, 4-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]벤젠술폰아미드를 수득하였다.

¹H NMR

(CD₃OD, 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.29 (m, 2H); LC-MS C₂₃H₁₆ClN₅O₃S (M+H⁺) 계산값 478.1, 측정값 478.0.

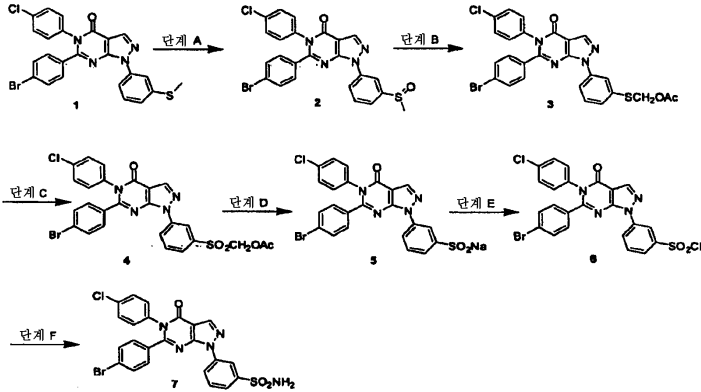
[0134]

[0135]

실시예 6

[0136]

3-(6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)벤젠술폰아미드



[0137]

[0138]

단계 A: 메탄올 (24 mL) 중 6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메틸술폰아닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (1, 실시예 51에 기재된 바와 같이 제조됨, 5.0 g, 9.55 mmol)의 교반 용액에, 디클로로메탄 (72 mL), 마그네슘 모노퍼옥시 프탈레이트 6수화물 (2.89 g, 4.67 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨의 포화 용액을 첨가하여 반응물을 켄칭시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시켰다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메틸술폰아닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (2)을 수득하였다.

[0139]

단계 B: 아세트산 무수물 (45 mL) 중 6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메틸술폰아닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (2, 5.00 g, 9.26 mmol)의 용액에, 나트륨 아세테이트 (2.85 g, 34.7 mmol)를 첨가하고, 이어서 생성된 혼합물을 5시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 건조 잔여물로 농축시키고, 이를 에틸 아세테이트에 넣고, 10% 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 아세트산 3-[6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]페닐 술폰아닐 메틸 에스테르 (3)를 수득하였다.

[0140]

단계 C: 메탄올 (50 mL) 중 아세트산 3-[6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]페닐 술폰아닐 메틸 에스테르 (3, 5.2 g, 8.93 mmol)의 교반 용액에, 디클로로메탄 (150 mL), 마그네슘 모노퍼옥시 프탈레이트 6수화물 (4.86 g, 9.83 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨의 포화 용액을 첨가하여 반응물을 켄칭시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시켰다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 아세트산 3-[6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤젠 술폰아닐 메틸 에스테르 (4)를 수득하였다.

[0141]

단계 D: 메탄올 (25 mL) 중 아세트산 3-[6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤젠 술폰아닐 메틸 에스테르 (4, 5 g, 8.14 mmol)의 교반 용액에, 테트라히드로푸란 (50 mL), 1N 수산화나트륨 수용액 (8.12 mL)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 그 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 건조 잔여물로 농축시켰다. 이를 톨루엔과 공증발시켜, 미량의 용매를 제거하였다. 수득된 술폰아닐 메틸 염 (5)을 추가로 정제하지 않고 다음 단계를 수행하였다.

[0142]

단계 E: 디클로로메탄 (60 mL) 중 술폰아닐 메틸 염 (5, 2.5 g, 4.43 mmol)의 교반 용액에, 술폰아닐 클로라이드 (0.658 g, 4.87 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 그 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 및 디클로로메탄으로 희석하였다. 분리된 유기 층을 건조시키고, 농축시켜, 술폰아닐 클로라이드 생성물 (6)을 수득하였다.

[0143]

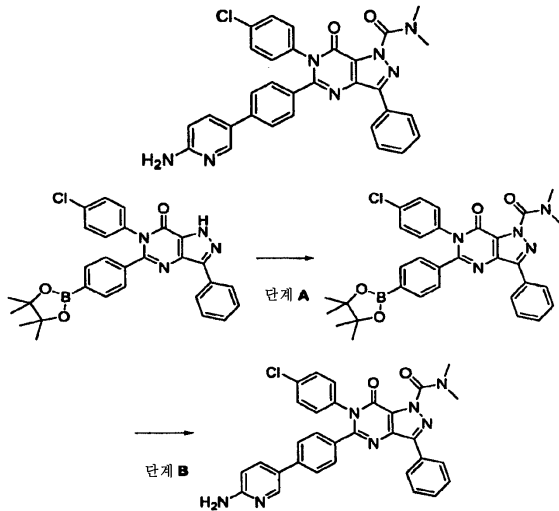
단계 F: 건조 테트라히드로푸란 (60 mL) 중 술폰아닐 클로라이드 (6, 2.3 g, 3.99 mmol)의 교반 용액에, 암모니아

수용액 (8 mL, 물 중 25%)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 그 온도에서 45분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 및 디클로로메탄으로 희석하였다. 분리된 유기 층을 건조시키고, 농축시켜, 3-[6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤젠술폰아미드 (7)를 수득하였다.

[0144] HPLC-MS C₂₃H₁₃BrClN₅O₃ (M+H⁺) 계산값 558.0, 측정값 557.9.

[0145] 실시예 7

[0146] 5-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-6-(4-클로로페닐)-7-옥소-3-페닐-6,7-디히드로피라졸로[4,3-d]피리미딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0147]

[0148] 5-아미노-3-메틸술폰아닐-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 대신에 4-아미노-5-페닐-2H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 (문헌 [Rochais, C.; Lisowski, V.; Dellemagne, P.; Rault, S. Tetrahedron Letters 2004, 45, 6353])를 사용하여, 6-(4-클로로페닐)-3-페닐-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온을 실시예 2 (단계 B 및 D)에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0149] HPLC-MS C₂₉H₂₆BClN₆O₃ (M+H⁺) 계산값 525.2, 측정값 525.2.

[0150] 단계 A: 무수 피리딘 (1.0 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-3-페닐-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 (100.0 mg, 0.191 mmol)의 용액에, 디메틸카르바미드 클로라이드 (87.4 μL, 0.953 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 밤새 가열한 후, 용매를 제거하였다. 잔여물을 물 (10 mL)에 넣고, EtOAc로 추출하였다 (3×10 mL). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 생성물로서의 6-(4-클로로페닐)-7-옥소-3-페닐-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-6,7-디히드로피라졸로[4,3-d]피리미딘-1-카르복실산 디메틸아미드를 수득하였다.

[0151] HPLC-MS C₃₂H₃₁BClN₇O₄ (M+H⁺) 계산값 596.2, 측정값 596.2.

[0152] 단계 B: 실시예 2 (단계 E)에 기재된 절차에 따라, 백색 고체 생성물로서의 5-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-6-(4-클로로페닐)-7-옥소-3-페닐-6,7-디히드로피라졸로[4,3-d]피리미딘-1-카르복실산 디메틸아미드를 제조하였다.

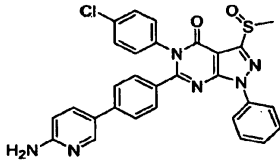
¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.43 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.51-7.38 (m, 7H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 5.58 (br, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.14 (s, 3H); HPLC-MS

[0153] C₃₁H₂₄ClN₇O₂ (M+H⁺) 계산값 562.2, 측정값 562.2.

[0154] 실시예 10

[0155] 6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-3-메탄술폰아닐-1-페닐-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온



[0156]

[0157]

연황색 고체 생성물로서의 표제 화합물을 (단지 1.25 당량의 mCPBA를 단계 C에서 사용하는 것을 제외하고) 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조하였다.

¹H NMR (CDCl₃,

400 MHz) δ 8.28 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.41-7.34 (m, 7H), 7.15 (d, 2H), 6.58 (d, 1H), 4.68 (br, 2H), 3.25 (s, 3H); HPLC-MS C₂₉H₂₁ClN₆O₂S (M +H⁺) 계산값 553.1, 측정값 553.1.

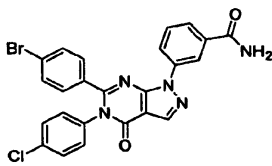
[0158]

[0159]

실시예 12

[0160]

3-[6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미드



[0161]

[0162]

3-[6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤조산 (60 mg, 0.11 mmol)을 60℃에서 2시간 동안 SOCl₂ (1 mL)로 처리하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 과잉의 SOCl₂를 진공 하에서 제거하고, 잔여물을 무수 CH₂Cl₂ (1 mL) 중에 용해시키고, NH₄OH (5 mL)의 강교반 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고, LC/MS로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[0163]

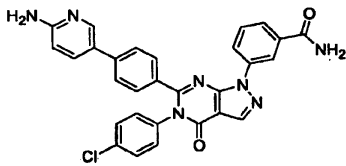
HPLC-MS C₂₄H₁₅BrClN₅O₂ (M+H⁺) 계산값 : 520.0, 측정값 : 520.0.

[0164]

실시예 13

[0165]

3-[6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미드



[0166]

[0167]

실시예 2의 단계 D 및 단계 E에 기재된 방법에 따라, 3-[6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미드로부터 3-[6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미드를 합성할 수 있었다.

[0168]

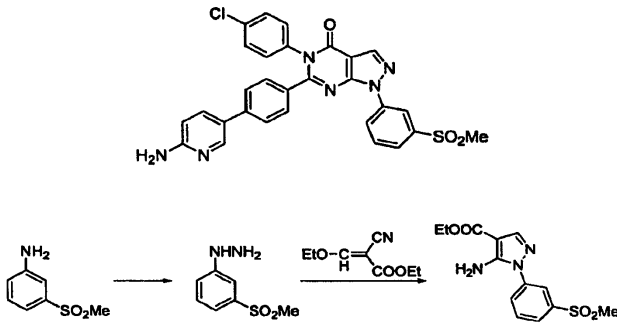
HPLC-MS C₂₉H₂₀ClN₇O₂ (M+H⁺) 계산값 : 534.1, 측정값 : 534.1

[0169]

실시예 14

[0170]

6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온



[0171]

[0172]

진한 HCl (3.2 mL) 중 3-메틸술폰닐아닐린 히드록로라이드 (1.00 g, 4.82 mmol)의 현탁액에, 물 (1.6 mL) 중 NaNO₂ (0.39 g, 5.65 mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 진한 HCl (3.2 mL) 및 물 (0.8 mL) 중 SnCl₂ · 2H₂O (2.72 g, 12.1 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 또다른 시간 동안 교반한 후, 12N NaOH 수용액으로 서서히 염기화시키고, 이어서 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상으로 건조시키고, 진공에서 증발시켜, 조질 (3-메탄술폰닐페닐)히드라진을 수득하였다.

[0173]

EtOH (23 mL) 중 상기 조질 (3-메탄술폰닐페닐)히드라진 (0.86 g, 4.6 mmol) 및 에틸(에톡시메틸렌)시아노아세테이트 (0.78 g, 4.6 mmol)의 용액을 80℃로 2시간 동안 가열한 후, 용매를 제거하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 연황색 고체로서의 5-아미노-1-(3-메탄술폰닐페닐)-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르를 수득하였다.

[0174]

HPLC-MS C₁₃H₁₅N₃O₄S (M+H⁺) 계산값 310.1, 측정값 310.1.

[0175]

5-아미노-3-메틸술폰닐-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 대신에 5-아미노-1-(3-메탄술폰닐페닐)-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르를 사용하여, 6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 실시예 2 (단계 B, D 및 E)에 기재된 바와 같이 제조하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.95 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.37 (m, 4H), 7.13 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 3.12 (s, 3H); HPLC-MS C₂₅H₂₁ClN₆O₃S (M+H⁺) 계산값 569.1, 측정값 569.1.

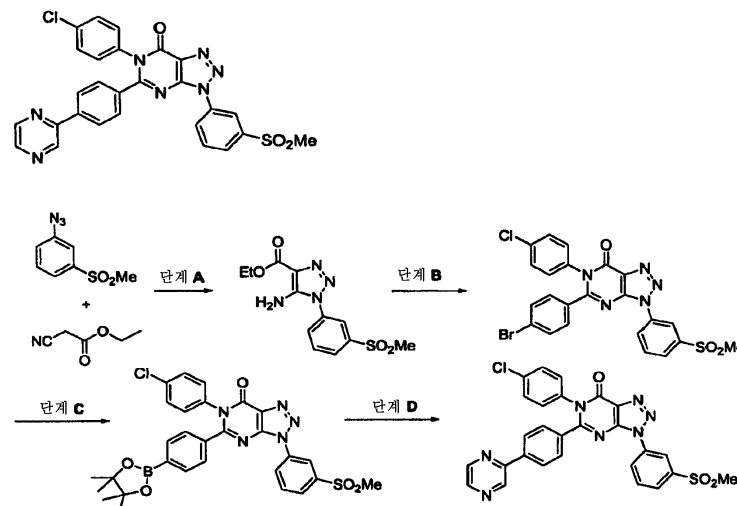
[0176]

[0177]

실시예 15

[0178]

6-(4-클로로페닐)-3-(3-메탄술폰닐페닐)-5-(4-피라진-2-일페닐)-3,6-디히드로[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온



[0179]

[0180]

[0181] 단계 A: 새로 제조된 EtOH (2 mL) 중 NaOEt (3.57 mmol)의 용액에, 에틸 시아노아세테이트 (444 mg, 3.93 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 0°C에서 10분 동안 교반한 후, 아지도벤젠 (EtOH 3 mL 중 541 mg, 2.75 mmol, 문헌 [M. Kurumi et al., Heterocycles, 2000, 53, 2809]에 보고되어 있는 방법에 따라 제조됨)을 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 (30 mL)로 처리하고, EtOAc로 추출하였다 (3×30 mL). 합한 추출물을 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0%에서 5%로의 MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여, 백색 고체로서의 5-아미노-1-(3-메탄술폰닐페닐)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복실산 에틸 에스테르를 수득하였다.

[0182] **HPLC-MS C₁₂H₁₄N₄O₄S (M+H⁺):** 계산값 311.1, 측정값 : 311.1.

[0183] 단계 B: 무수 디클로로에탄 (5 mL) 중 5-아미노-1-(3-메탄술폰닐페닐)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (310 mg, 1 mmol), 4-브로모-N-(4-클로로페닐)벤즈이미도일 클로라이드 (1.2 mmol) 및 TiCl₄ (2 mmol)의 혼합물을 150°C로 14시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 CH₂Cl₂ (20 mL)로 희석하고, 물 (30 mL)로 처리하였다. 고체를 여과로 수집하고, MeOH (5 mL)로 세척하여, 황색 고체로서의 조질 5-(4-브로모페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(3-메탄술폰닐페닐)-3,6-디히드로[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온을 수득하였으며, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계를 위해 사용하였다.

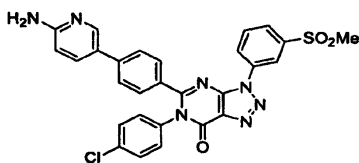
[0184] 단계 C: DMF (1.5 mL) 중 조질 5-(4-브로모페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(3-메탄술폰닐페닐)-3,6-디히드로[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온 (120 mg, 0.216 mmol)의 용액에, 비스(피나콜라토)디붕소 (76 mg, 0.30 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (17.6 mg, 0.02 mmol) 및 KOAc (64 mg, 0.65 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, N₂ 하에서 80°C로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시킨 후, 이를 물 (15 mL)에 따르고, EtOAc로 추출하였다 (3×10 mL). 유기 층을 합하고, 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 건조제 및 용매를 제거한 후, 잔여물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0%에서 60%로의 EtOAc/헥산)으로 정제하여, 목적하는 생성물인 갈색 고체로서의 6-(4-클로로페닐)-3-(3-메탄술폰닐페닐)-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-3,6-디히드로[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온을 수득하였다.

[0185] 단계 D: 6-(4-클로로페닐)-3-(3-메탄술폰닐페닐)-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-3,6-디히드로[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온 (32 mg, 0.053 mmol), 2-클로로피리진 (12.1 mg, 0.106 mmol), Cs₂CO₃ (34.5 mg, 0.106 mmol), Pd₂(dba)₃ (5.5 mg, 0.005 mmol), 1,3-비스-(2,6-디이소프로필페닐)-3H-이미다졸-1-이움 클로라이드 (4.7 mg, 0.011 mmol) 및 무수 1,4-디옥산 (0.5 mL)을 반응 관에 충전하였다. 플라스크를 진공 및 N₂에 3회 동안 교대로 연결하여, 혼합물을 완전하게 탈기시켰다. 이어서, 암적색의 반응 혼합물을 90°C로 16시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O (10 mL)로 처리하였다. 추출을 위해 EtOAc를 사용하였다 (3×3 mL). 합한 추출물을 진공 하에서 농축시키고, 정제용 LC/MS로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 9.03(s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55-8.60 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 3.14(s, 1H). HPLC-MS C₂₇H₁₇ClN₆O (M+H⁺) 계산값 : 477.1, 측정값 : 477.1. HPLC-MS C₂₇H₁₈ClN₆O₃ (M+H⁺) 계산값 : 556.1, 측정값 : 556.1

[0186] 실시예 16

[0188] 5-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-6-(4-클로로페닐)-3-(3-메탄술폰닐페닐)-3,6-디히드로[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온



[0189] 실시예 2의 단계 E에 기재된 방법에 따라, 6-(4-클로로페닐)-3-(3-메탄술폰닐페닐)-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-3,6-디히드로[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온으로부터 5-[4-(6-아미노

피리딘-3-일)페닐]-6-(4-클로로페닐)-3-(3-메탄술폰닐페닐)-3,6-디히드로[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온을 제조할 수 있었다.

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.89(s, 1H),

8.59 (d, 1H), 8.25(d, 1H), 8.10-8.015(m, 2H), 7.92(t, 1H), 7.58-7.64 (m, 4H), 7.34-7.42(m, 4H), 7.10(d, 1H), 3.22(s, 1H). HPLC-MS C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 계산값 : 570.1, 측정값 : 570.1.

[0191]

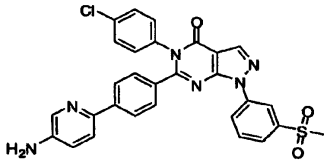
[0192]

실시예 19

[0193]

6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온

[0194]



[0195]

N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]-피리미딘-4-온 (실시예 51에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.60 g, 1.0 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 5-아미노-2-브로모피리딘 (0.26 g, 1.5 mmol), 탄산세슘 (0.648 g, 1.99 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.073 g, 0.099 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.94

(m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.95-7.99 (m, 3H), 7.82 (t, 1H), 7.68-7.75 (m, 5H), 7.34-7.39 (m, 4H), 3.19 (s, 3H); LC-MS C₂₉H₂₁ClN₆O₃S (M+H⁺) 계산값 569.1, 측정값 569.0.

[0196]

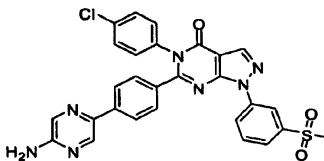
[0197]

실시예 20

[0198]

6-[4-(5-아미노피라진-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온

[0199]



[0200]

N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (실시예 51에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.50 g, 0.83 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 2-아미노-5-브로모피라진 (0.216 g, 1.24 mmol), 탄산세슘 (0.540 g, 1.66 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.060 g, 0.082 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 (60 메시 내지 120 메시) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 6-[4-(5-아미노피라진-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.93 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.42 (s, 1H),

8.37 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 5.05 (br, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.01 (s, 3H); LC-MS C₂₈H₂₀ClN₇O₃S

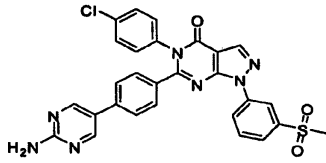
계산값 570.1 (M+H⁺), 측정값 570.1.

[0201]

[0202] 실시예 22

[0203] 6-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온

[0204]



[0205] N,N-디메틸포름아미드 (25 mL) 중 5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]-피리미딘-4-온 (실시예 51에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.90 g, 1.5 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 2-아미노-5-브로모피리미딘 (0.388 g, 2.23 mmol), 탄산세슘 (0.97 g, 2.98 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.109 g, 0.149 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 (60 메시 내지 120 메시) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 6-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (T-468)을 수득하였다.

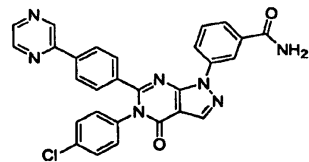
[0206]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.95 (s, 1H), 8.57 (br, 3H), 8.37 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.37-7.51 m, 6H), 7.16 (d, 2H), 5.31 (br, 2H), 3.13 (s, 3H); LC-MS C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 계산값 570.1, 측정값 570.1.

[0207] 실시예 23

[0208] 3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피라진-2-일페닐)-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미드

[0209]



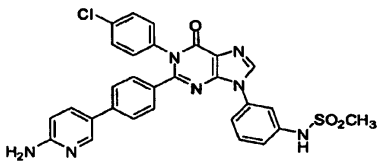
[0210] 실시예 15의 단계 C 및 단계 D에 기재된 방법에 따라, 3-[6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미드 (실시예 12)로부터 3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피라진-2-일페닐)-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미드를 합성할 수 있었다.

[0211] HPLC-MS C₂₈H₁₈ClN₇O₂ (M+H⁺) 계산값 : 520.1, 측정값 520.1.

[0212] 실시예 24

[0213] N-{3-[2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐}메탄술폰아미드

[0214]



[0215] N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 N-(3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐)메탄술폰아미드 (실시예 26에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.700 g, 1.13 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 2-아미노-5-브로모피리딘 (0.290 g, 1.69 mmol), 탄산세슘 (0.740 g, 2.26 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.040 g, 0.056 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고,

Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 황색 고체로서의 N-{3-[2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐}메탄술폰아미드를 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.12 (d, 1H),

7.93 (d, 1H), 7.55 (m, 6H), 7.37 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 3.0 (s,

3H); LC-MS C₂₉H₂₂ClN₇O₃S (M+H⁺) 계산값 584.1, 측정값 583.9.

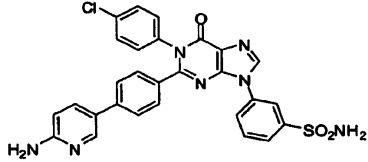
[0216]

[0217]

실시예 25

[0218]

3-[2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤젠술폰아미드



[0219]

[0220]

N,N-디메틸포름아미드 (60 mL) 중 3-[6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤젠술폰아미드 (실시예 31에 기재된 바와 같이 제조하여 정제하지 않고 사용함, 2.00 g, 3.59 mmol)를 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 생성된 혼합물에, 비스(피나콜라토)디붕소 (1.09 g, 4.31 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.29 g, 0.36 mmol), 칼륨 아세테이트 (1.00 g, 10.77 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 화합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤젠술폰아미드를 수득하였다.

[0221]

N,N-디메틸포름아미드 (25 mL) 중 3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤젠술폰아미드 (0.300 g, 0.496 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 2-아미노-5-브로모피리딘 (0.128 g, 0.745 mmol), 탄산세슘 (0.323 g, 0.993 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.036 g, 0.049 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 3-[2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤젠술폰아미드를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400

MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.67 (m, 1H),

7.58 (m, 2H), 7.35-7.48 (m, 10H), 6.47 (d, 1H), 6.15 (br, 1H); LC-MS C₂₈H₂₀ClN₇O₃S

(M+H⁺) 계산값 570.1, 측정값 570.2.

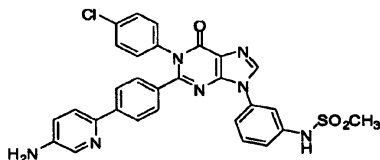
[0222]

[0223]

실시예 26

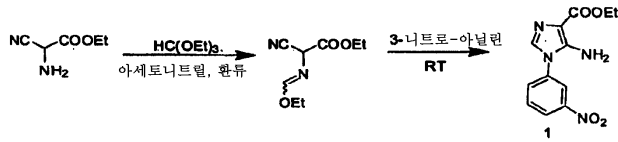
[0224]

N-{3-[2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐}메탄술폰아미드



[0225]

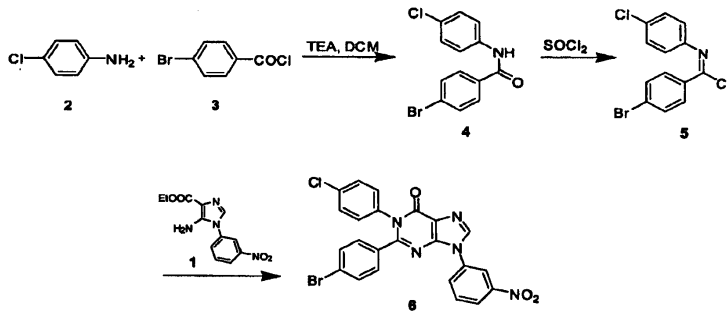
[0226] 5-아미노-1-(3-니트로페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조:



[0227]

[0228] 아세트니트릴 (175 mL) 중 아미노시아노아세트산 에틸 에스테르 (17.06 g, 133.3 mmol) 및 트리에틸 오르토포르메이트 (19.7 g, 133.3 mmol)의 용액을 45분 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 만들고, 3-니트로아닐린 (18.4 g, 133.3 mmol)을 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 가열하였다. 수득된 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체로서의 생성물 (1)을 수득하였다.

[0229] 2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-9-(3-니트로페닐)-1,9-디히드로푸린-6-온의 제조:

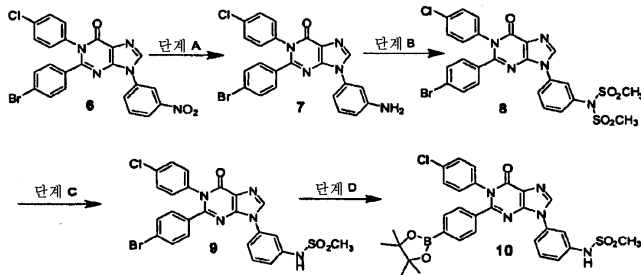


[0230]

[0231] 사용된 4-브로모-N-(4-클로로페닐)벤즈아미드 (4)를 하기 절차에 의해 제조하였다. 디클로로메탄 (1200 mL) 중 4-클로로아닐린 (2, 66.0 g, 517.4 mmol) 및 4-브로모벤조일 클로라이드 (3, 109.0 g, 497.5 mmol)의 용액에, 트리에틸 아민 (83.2 mL, 597.0 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0.05N 수산화나트륨 용액에 따르고, 생성된 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과하고, 물로 잘 세척하였다. 이를 진공에서 건조시키고, 다음 단계를 위해 사용하였다.

[0232] 4-브로모-N-(4-클로로페닐)벤즈아미드 (13.39 g, 43.2 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (100 mL)를 1시간 동안 가열하여, 4-브로모-N-(4-클로로페닐)벤즈이미도일 클로라이드를 제조하였다. 투명한 용액을 농축시키고, 수득된 잔여물을 톨루엔 (100 mL)과 공증발시켰다. 이어서, 건조 클로로포름 (50 mL) 중 5-아미노-1-(3-니트로페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (1, 4.00 g, 14.4 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 농축시켜, 건조 잔여물을 수득하였다. 이를 용매 없이 170°C로 6시간 동안 가열하였다. 수득된 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 녹색을 띤 흑색 고체 생성물로서의 생성물 (6)을 수득하였다.

[0233] N-(3-{1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,6-디히드로푸린-9-일}페닐)메탄술폰아미드의 제조:



[0234]

[0235] 단계 A: 에탄올 (160 mL) 중 2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-9-(3-니트로페닐)-1,9-디히드로푸린-6-온 (6, 4.5 g, 8.6 mmol)의 교반 용액에, 철 분말 (2.4 g, 43 mmol) 및 암모늄 클로라이드의 포화 용액 (60 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C로 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 셀라이트 층을 메탄올 및 클로로포름으로 잘 세척하였다. 여액을 농축시켜, 잔여물을 수득하였다. 이를 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 10% 중탄산나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시켰다. 조질 생성물을 디에틸 에테르 (4×)에 넣고, 20분 동안 교반하여, 갈색 고체로서의 9-(3-아미노페닐)-2-(4-브로

모페닐)-1-(4-클로로페닐)-1,9-디히드로푸린-6-온 (7)을 수득하였다.

[0236] 단계 B: 디클로로메탄 (90 mL) 중 9-(3-아미노페닐)-2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-1,9-디히드로푸린-6-온 (7, 3.8 g, 7.71 mmol)의 교반 용액에, 메탄 술폰일 클로라이드 (1.76 g, 15.4 mmol) 및 트리에틸 아민 (2.73 g, 26.9 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시켜, 담갈색 고체로서의 9-(3-아미노페닐)-2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-1,9-디히드로푸린-6-온의 비스메탄술폰아미드 (8)를 수득하였다.

[0237] 단계 C: 테트라히드로푸란 (75 mL) 중 9-(3-아미노페닐)-2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-1,9-디히드로푸린-6-온의 비스메탄술폰아미드 (8, 5 g, 7.7 mmol)의 교반 용액에, 테트라-n-부틸 암모늄 플루오라이드 (2.29 g, 8.47 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 화합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 희백색 고체로서의 N-{3-[2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐}메탄술폰아미드 (9)를 수득하였다.

[0238] 단계 D: N,N-디메틸포름아미드 (120 mL) 중 N-{3-[2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐}메탄술폰아미드 (9, 10.8 g, 18.9 mmol)를 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 생성된 혼합물에 비스(피나콜라토)디붕소 (5.28 g, 20.8 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.038 g, 1.89 mmol), 칼륨 아세테이트 (5.57 g, 56.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 화합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 희백색 고체로서의 N-(3-{1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일]페닐}-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐}메탄술폰아미드 (10)를 수득하였다.

[0239] N-{3-[2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐}메탄술폰아미드의 제조:

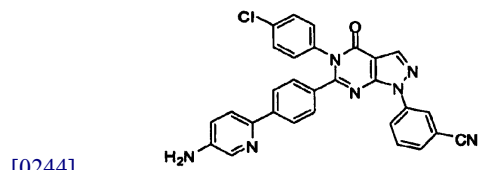
[0240] N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 N-(3-{1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일]페닐}-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐}메탄술폰아미드 (10, 0.35 g, 0.57 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 5-아미노-2-브로모피리딘 (0.147 g, 0.850 mmol), 탄산세슘 (0.360 g, 1.13 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.020 g, 0.028 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 황색 고체로서의 N-{3-[2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐}메탄술폰아미드를 수득하였다.

¹H

[0241] NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.53 (s, 1H), 7.95 (m, 3H), 7.69 (d, 5H), 7.55 (m, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 3.01 (s, 3H); LC-MS C₂₉H₂₂ClN₇O₃S (M+H⁺) 계산값 584.1, 측정값 584.1.

[0242] 실시예 27

[0243] 3-(6-(4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)벤조니트릴



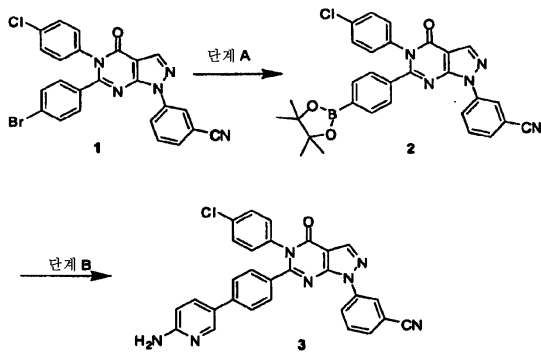
[0245] N,N-디메틸포름아미드 (25 mL) 중 3-{5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}벤조니트릴 (실시예 40에 기재된 바와 같이 제조됨, 1.00 g, 1.81 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 5-아

미노-2-브로모피리딘 (0.472 g, 2.72 mmol), 탄산세슘 (1.18 g, 3.62 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.147 g, 0.181 mmol)를 첨가하고, 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 3-[6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴을 수득하였다.

[0246] LC-MS C₂₉H₁₈ClN₇O (M+H⁺) 계산값 516.1, 측정값 516.1.

[0247] 실시예 28

[0248] 3-(6-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)벤조니트릴



[0249]

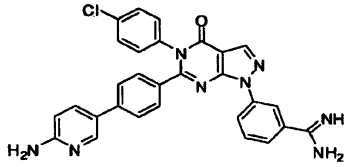
[0250] 단계 A: N,N-디메틸포름아미드 (200 mL) 중 3-[6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴 (1, 실시예 40에 기재된 바와 같이 제조됨, 11.0 g, 21.9 mmol)을 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 생성된 혼합물에 비스(피나콜라토)디붕소 (6.66 g, 26.3 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (1.6 g, 2.18 mmol), 칼륨 아세테이트 (6.43 g, 65.6 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 화합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴 (2)을 수득하였다.

[0251] 단계 B: N,N-디메틸포름아미드 (25 mL) 중 3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴 (2, 1.00 g, 1.81 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 2-아미노-5-브로모피리딘 (0.47 g, 2.72 mmol), 탄산세슘 (1.18 g, 3.62 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.147 g, 0.181 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 3-[6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴 (3)을 수득하였다.

[0252] LC-MS C₂₉H₁₈ClN₇O (M+H⁺) 계산값 516.1, 측정값 516.1.

[0253] 실시예 29

[0254] 3-[6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴



[0255]

[0256]

염화수소 기체로 포화된 메탄올 (7 mL)에 3-[6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴 (실시예 28에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.325 g, 0.629 mmol)을 0°C에서 교반과 함께 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 만들고, 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 건조 잔여물로 농축시켰다. 이를 건조 메탄올 (6 mL)에 넣고, 암모늄 카르보네이트 (0.593 g, 3.77 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 농축시키고, 수득된 잔여물을 정제용 HPLC로 정제하여, 3-[6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미딘을 수득하였다.

[0257]

[0258]

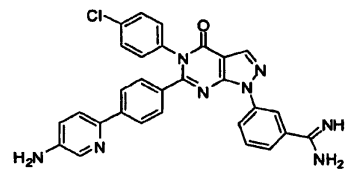
¹H NMR (아세톤 -d₆, 400 MHz) δ 11.32 (br, 2H), 8.88 (br, 2H), 8.72 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.65 (m, 5H), 7.45 (m, 4H), 7.14 (d, 1H); LC-MS. C₂₉H₂₁ClN₆O (M+H⁺) 계산값 533.2, 측정값 533.1.

[0259]

3-[6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미딘

[0260]

[0261]



염화수소 기체로 포화된 메탄올 (7 mL)에 3-[6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴 (실시예 27에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.30 g, 0.58 mmol)를 0°C에서 교반과 함께 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 만들고, 30시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 건조 잔여물로 농축시켰다. 이를 건조 메탄올 (6 mL)에 넣고, 암모늄 카르보네이트 (0.548 g, 3.48 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반한 후, 농축시키고, 수득된 잔여물을 정제용 HPLC로 정제하여, 3-[6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미딘을 수득하였다.

[0262]

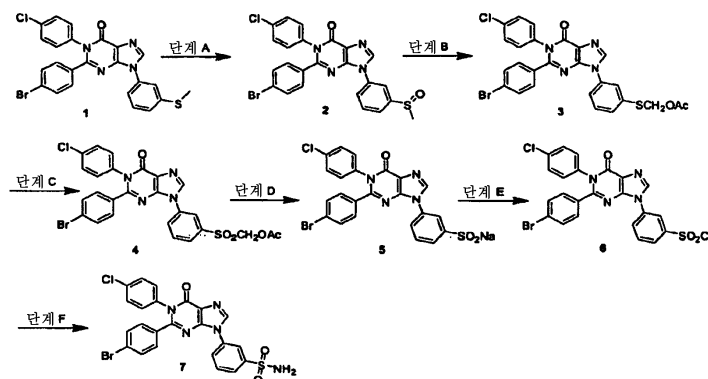
[0263]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.40 (br, 4H), 8.62 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.83 (m, 4H), 7.64 (d, 1H), 7.43 (m, 5H), 6.96 (d, 1H), 5.6 (br, 1H); LC-MS C₂₉H₂₁ClN₆O (M+H⁺) 계산값 533.2, 측정값 533.1.

[0264]

3-(2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1H-푸린-9(6H)-일)벤젠술폰아미드

[0265]



[0266] 단계 A: 메탄올 (12 mL) 중 2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-9-(3-메탄술폰피닐페닐)-1,9-디히드로푸린-6-온 (1, 실시예 38에 기재된 바와 같이 제조됨, 3.2 g, 6.1 mmol)의 교반 용액에, 디클로로메탄 (36 mL), 마그네슘 모노퍼옥시 프탈레이트 6수화물 (1.50 g, 3.05 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 동일한 온도에서 4 시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨의 포화 용액을 첨가하여 반응물을 쉐킷시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시켰다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-9-(3-메탄술폰피닐페닐)-1,9-디히드로푸린-6-온 (2)을 수득하였다.

[0267] 단계 B: 아세트산 무수물 (22 mL) 중 2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-9-(3-메탄술폰피닐페닐)-1,9-디히드로푸린-6-온 (2, 2.60 g, 4.81 mmol)의 용액에, 나트륨 아세테이트 (1.48 g, 18.0 mmol)를 첨가하고, 이어서 생성된 혼합물을 4시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 건조 잔여물로 농축시켰다. 이를 에틸 아세테이트에 넣고, 10% 중탄산나트륨 용액 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, (3-(2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1H-푸린-9(6H)-일)페닐티오)메틸 아세테이트 (3)를 수득하였다.

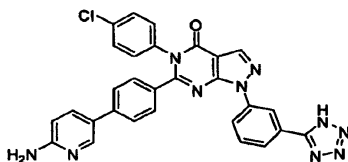
[0268] 단계 C: 메탄올 (12 mL) 중 아세트산 (3-(2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1H-푸린-9(6H)-일)페닐티오)메틸 아세테이트 (3, 2.1 g, 3.6 mmol)의 교반 용액에, 디클로로메탄 (36 mL), 마그네슘 모노퍼옥시 프탈레이트 6수화물 (1.9 g, 3.97 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨의 포화 용액을 첨가하여 반응물을 쉐킷시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시켰다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, (3-(2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1H-푸린-9(6H)-일)페닐술폰)메틸 아세테이트 (4)를 수득하였다.

[0269] 단계 D, E 및 F: 메탄올 (10 mL) 중 (3-(2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1H-푸린-9(6H)-일)페닐술폰)메틸 아세테이트 (4, 1.900 g, 3.09 mmol)의 교반 용액에, 디클로로메탄 (15 mL), 1N 수산화나트륨 수용액 (5 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 그 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 건조 잔여물로 농축시켰다. 이를 톨루엔과 함께 공증발시켜, 미량의 용매를 제거하였다. 디클로로메탄 (15 mL) 중 술폰네이트 염 (5)의 교반 용액에, 술폰릴 클로라이드 (0.41 g, 3.09 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 그 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 및 디클로로메탄으로 희석하였다. 분리된 유기 층을 건조시키고, 농축시켜, 술폰닐 클로라이드 생성물 (6)을 수득하였다. 건조 테트라히드로푸란 (15 mL) 중 술폰닐 클로라이드의 교반 용액에, 암모니아 수용액 (4 mL, 물 중 25%)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 그 온도에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 및 디클로로메탄으로 희석하였다. 분리된 유기 층을 건조시키고, 농축시켜, 3-[2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤젠술폰아미드 (7)를 수득하였다.

[0270] LC-MS C₂₃H₁₃BrClN₅O₂S (M+H⁺) 계산값 558.0, 측정값 557.9.

[0271] 실시예 32

[0272] 6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-[3-(1H-테트라졸-5-일)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온



[0273] [0274] N,N-디메틸포름아미드 (7 mL) 중 3-[6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴 (실시예 28에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.375 g, 0.726 mmol)의 용액에, 나트륨 아지드 (0.236 g, 3.63 mmol), 암모늄 클로라이드 (0.19 g, 3.63 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 90℃로 14시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 건조 잔여물로 농축시켰다. 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-[3-(1H-테트라졸-5-일)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 수득하였다.

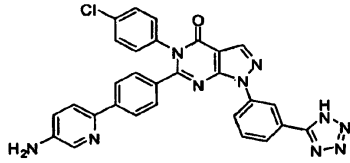
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.81 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (br, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 5H), 6.59 (d, 1H), 6.54 (br, 1H); LC-MS C₂₉H₁₉ClN₁₀O (M+H⁺) 계산값 559.1, 측정값 559.1.

[0275]

[0276] 실시예 33

[0277] 6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-[3-(1H-테트라졸-5-일)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온

[0278]



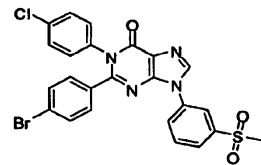
[0279] N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 3-[6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴 (실시예 27에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.230 g, 0.445 mmol)의 용액에, 나트륨 아지드 (0.144 g, 2.22 mmol), 암모늄 클로라이드 (0.120 g, 2.22 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 90°C에서 40시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 건조 잔여물로 농축시켰다. 이를 정제용 HPLC로 정제하여, 6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-[3-(1H-테트라졸-5-일)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 수득하였다.

[0280]

[0281] 실시예 34

[0282] 2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-9-(3-(메틸술폰닐)페닐)-1H-푸린-6(9H)-온

[0283]



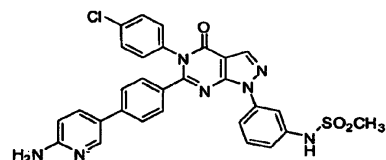
[0284] 표제 화합물의 제조를 실시예 38에 기재하였다.

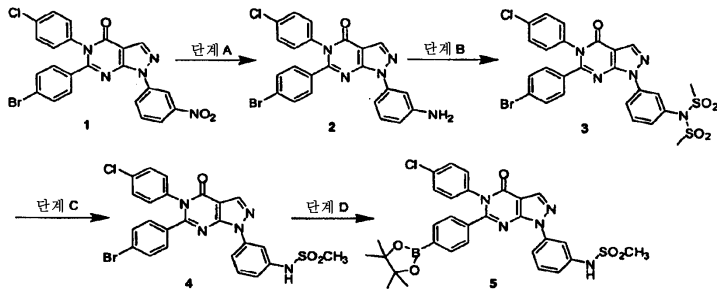
[0285] LC-MS C₂₄H₁₆BrClN₄O₃S (M+H⁺) 계산값 557.0, 측정값 556.9.

[0286] 실시예 35

[0287] N-(3-(6-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)메탄술폰아미드

[0288]





[0289]

[0290]

단계 A: 에탄올 (58 mL) 중 6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-1-(3-니트로페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (1, 1.62 g, 3.09 mmol)의 교반 용액에, 철 분말 (0.86 g, 15.45 mmol) 및 암모늄 클로라이드의 포화 용액 (24 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C로 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 셀라이트 층을 메탄올 및 클로로포름으로 잘 세척하였다. 여액을 농축시켜, 잔여물을 수득하였다. 이를 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 10% 중탄산나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시켰다. 조질 생성물을 디에틸 에테르 (4×)에 넣고, 20분 동안 교반하고, 흡입 여과하여, 회백색 고체로서의 1-(3-아미노페닐)-6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (2)을 수득하였다.

[0291]

단계 B: 디클로로메탄 (90 mL) 중 1-(3-아미노페닐)-6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (2, 1.3 g, 2.63 mmol)의 교반 용액에, 메탄 술폰일 클로라이드 (0.6 g, 5.27 mmol), 트리에틸 아민 (0.93 g, 9.23 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시켜, 회백색 고체로서의 1-(3-아미노페닐)-6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 비스메탄술폰아미드 (3)를 수득하였다.

[0292]

단계 C: 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 1-(3-아미노페닐)-6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온의 비스메탄술폰아미드 (3, 1.6 g)의 교반 용액에, 테트라-n-부틸 암모늄 플루오라이드 (0.707 g, 2.71 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 화합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 회백색 고체로서의 N-(3-[6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}페닐}메탄술폰아미드 (4)를 수득하였다.

[0293]

단계 D: N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 N-(3-[6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}페닐}메탄술폰아미드 (4, 1.00 g, 1.75 mmol)를 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 생성된 혼합물에 비스(피나콜라토)디붕소 (0.53 g, 2.1 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.128 g, 0.175 mmol), 칼륨 아세테이트 (0.51 g, 5.25 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 80°C로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 화합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 N-(3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일}페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}페닐}메탄술폰아미드 (5)를 수득하였다.

[0294]

마지막 단계에서, N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 N-(3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일}페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}페닐}메탄술폰아미드 (5, 0.5 g, 0.89 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 2-아미노-5-브로모피리딘 (0.21 g, 1.22 mmol), 탄산세슘 (0.53 g, 1.618 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.03 g, 0.04 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100°C로 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 담황색 고체로서의 N-(3-[6-[4-(6-아미노피리딘-3-일}페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}페닐}메탄술폰아미드를 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H),

8.27 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.60 (m, 5H), 7.4 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 2.99 (s, 3H); LC-MS C₂₉H₂₂ClN₇O₃S (M+H⁺) 계산값 584.1, 측정값 584.1.

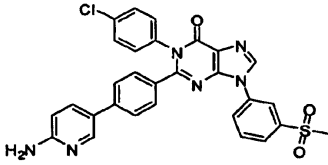
[0295]

[0296]

[0297]

실시예 36

2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-9-(3-메탄술폰닐페닐)-1,9-디히드로푸린-6-온



[0298]

[0299]

N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 1-(4-클로로페닐)-9-(3-메탄술폰닐페닐)-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,9-디히드로푸린-6-온 (실시예 38에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.300 g, 0.497 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 2-아미노-5-브로모피리딘 (0.129 g, 0.746 mmol), 탄산세슘 (0.324 g, 0.995 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.036 g, 0.049 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-9-(3-메탄술폰닐페닐)-1,9-디히드로푸린-6-온을 수득하였다.

¹H

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.77 (br, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.23-8.27 (m, 2H), 8.13 (br, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.41-7.53 (m, 5H), 7.01 (d, 1H), 3.30 (s, 3H); LC-MS C₂₉H₂₁ClN₆O₃S (M+H⁺) 계산값 569.1, 측정값 569.2.

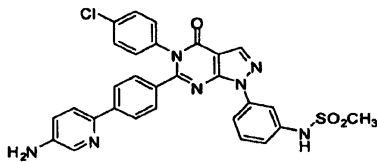
[0300]

[0301]

[0302]

실시예 37

N-(3-(6-(4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)메탄술폰아미드



[0303]

[0304]

N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 N-(3-(6-(4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-4,5-디히드رو피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)메탄술폰아미드 (실시예 35에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.28 g, 0.453 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 5-아미노-2-브로모피리딘 (0.120 g, 0.679 mmol), 탄산세슘 (0.30 g, 0.90 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.016 g, 0.020 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N-(3-(6-(4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드رو피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)메탄술폰아미드를 수득하였다.

¹H NMR

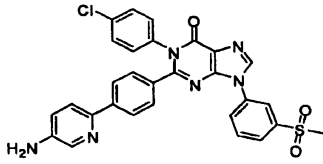
(CD₃OD, 400 MHz) δ 8.37 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.71 (m, 5H), 7.50 (t, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 2.99 (s, 3H); LC-MS C₂₉H₂₂ClN₇O₃S (M+H⁺) 계산값 584.1, 측정값 584.0.

[0305]

[0306]

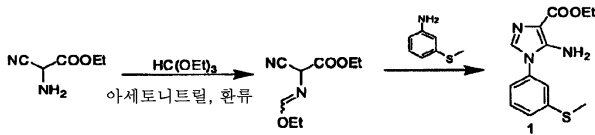
실시예 38

[0307] 2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-9-(3-메틸술폰페닐)-1,9-디히드로푸린-6-온



[0308]

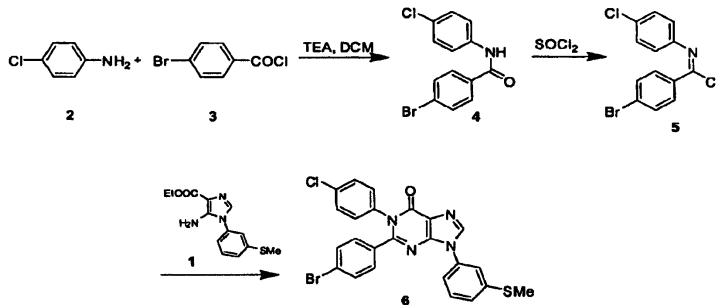
[0309] 5-아미노-1-(3-메틸술폰페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조:



[0310]

[0311] 아세토니트릴 (85 mL) 중 아미노시아노아세트산 에틸 에스테르 (8.00 g, 62.5 mmol) 및 트리에틸 오르토포르베이트 (9.20 g, 62.5 mmol)의 용액을 45분 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 만들고, 3-메틸술폰페닐페닐아민 (8.70 g, 62.5 mmol)을 첨가하고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 수득된 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 생성물 (1)을 수득하였다.

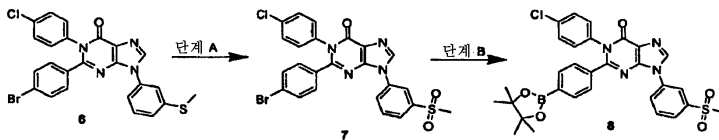
[0312] 2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-9-(3-메틸술폰페닐)-1,9-디히드로푸린-6-온의 제조:



[0313]

[0314] 4-브로모-N-(4-클로로페닐)벤즈아미드 (16.5 g, 53.0 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (140 mL)를 1시간 동안 가열하여, 4-브로모-N-(4-클로로페닐)벤즈이미도일 클로라이드를 제조하였다. 투명한 용액을 농축시키고, 수득된 잔여물을 톨루엔 (100 mL)과 함께 공증발시켰다. 이어서, 5-아미노-1-(3-메틸술폰페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (1, 9.8 g, 35.33 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 용매 없이 170°C로 6시간 동안 가열하였다. 수득된 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (6).

[0315] 1-(4-클로로페닐)-9-(3-메틸술폰페닐)-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,9-디히드로푸린-6-온의 제조:



[0316]

[0317] 단계 A: 메탄올 (7 mL) 중 2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-9-(3-메틸술폰페닐)-1,9-디히드로푸린-6-온 (6, 1.0 g, 1.9 mmol)의 교반 용액에, 디클로로메탄 (21 mL), 마그네슘 모노퍼옥시 프탈레이트 6수화물 (1.03 g, 2.09 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨의 포화 용액을 첨가하여 반응물을 냉각시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시켰다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 메틸 술폰 (7)을 수득하였다.

[0318] 단계 B: N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 메틸 술폰 (7, 0.630 g, 1.13 mmol)의 용액을 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 생성된 혼합물에 비스(피나콜라토)디붕소 (0.345 g, 1.36 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.82 g, 0.113 mmol), 칼륨 아세테이트 (0.33 g, 3.4 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 80°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉

각시키고, 물로 희석하고, 화합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 1-(4-클로로페닐)-9-(3-메탄술폰닐페닐)-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,9-디히드로푸린-6-온 (8)을 수득하였다.

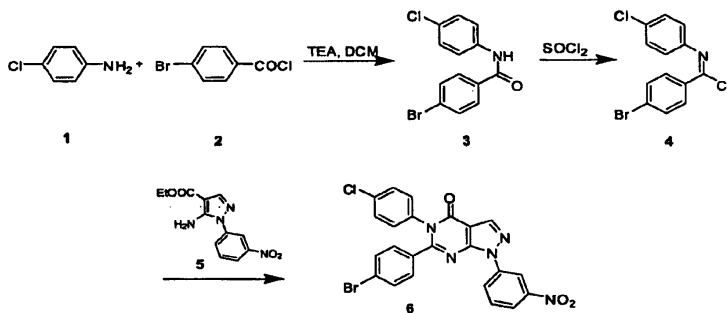
[0319] 2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-9-(3-메탄술폰닐페닐)-1,9-디히드로푸린-6-온의 제조:

[0320] N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 1-(4-클로로페닐)-9-(3-메탄술폰닐페닐)-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,9-디히드로푸린-6-온 (8, 0.21 g, 0.348 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 5-아미노-2-브로모피리딘 (0.090 g, 0.52 mmol), 탄산세슘 (0.227 g, 0.696 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.025 g, 0.035 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-9-(3-메탄술폰닐페닐)-1,9-디히드로푸린-6-온을 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86-7.90 (m, 2H), 7.68-7.71 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 3.21 (s, 3H); LC-MS C₂₉H₂₁ClN₆O₃S (M+H⁺) 계산값 569.1, 측정값 569.1.

[0322] 실시예 39

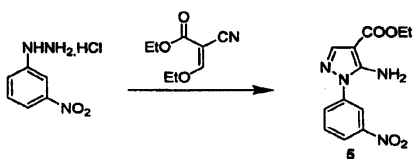
[0323] 6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-1-(3-니트로페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온



[0324] 4-브로모-N-(4-클로로페닐)벤즈아미드 (3, 22.40 g, 72.4 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (150.0 mL)를 1시간 동안 가열하여, 4-브로모-N-(4-클로로페닐)벤즈이미도일 클로라이드 (4)를 제조하였다. 투명한 용액을 농축시키고, 수득된 잔여물을 톨루엔 (100 mL)과 함께 공증발시켰다. 잔여물에 건조 클로로포름 (100 mL) 중 5-아미노-1-(3-니트로페닐)-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (5, 10 g, 36.2 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 건조 잔여물로 농축시켰다. 이어서, 이를 용매 없이 170℃로 6시간 동안 가열하였다. 수득된 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 60 메시 내지 120 메시)로 정제하여, 황색 고체로서의 생성물을 수득하였다 (수득률 53%).

[0326] HPLC-MS C₂₃H₁₃BrClN₅O₃ (M+H⁺) 계산값 523.9, 측정값 523.9.

[0327] 상기에 사용된 5-아미노-1-(3-니트로페닐)-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (5)를 하기에 기재된 바와 같이 제조하였다.



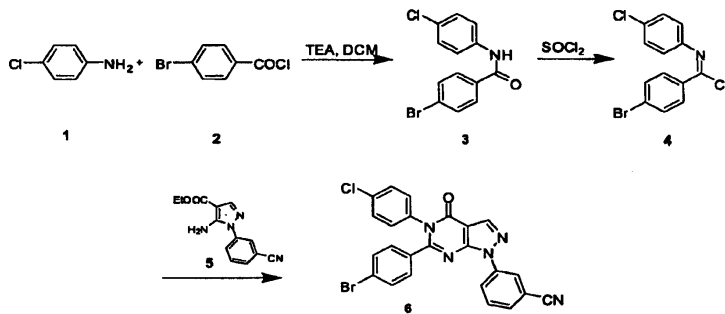
[0328] 무수(absolute) 에탄올 (396 mL) 중 3-니트로페닐 히드라진 히드로클로라이드 (12.0 g, 63.29 mmol)의 교반 용액에, 수산화나트륨 (2.53 g, 63.29 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 에틸(에톡시메틸렌) 시아노아세테이트 (10.7 g, 63.69 mmol)를 첨가하고, 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔여물을 에틸 아세테이트에 넣고, 물로 잘 세척하였다. 유기 층을

포화 염수 용액으로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜, 조질 생성물을 수득하였다. 생성물을 용리액으로서 12% 에틸 아세테이트-석유 에테르(pet ether) 용매 혼합물을 사용한 실리카 겔 (60 메시 내지 120 메시) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0330] 사용된 4-브로모-N-(4-클로로페닐)벤즈아미드 (3)를 하기 절차에 의해 제조하였다. 디클로로메탄 (1200 mL) 중 4-클로로아닐린 (1, 66.0 g, 517.0 mmol) 및 4-브로모벤조일 클로라이드 (2, 109.0 g, 497.0 mmol)의 용액에, 트리에틸 아민 (83.0 mL, 596.0 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0.05N 수산화나트륨 용액에 따르고, 생성된 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과하고, 물로 세척하였다. 생성된 백색 고체를 진공 하에서 건조시켰다. 생성물을 다음 단계의 반응에서 사용하였다.

[0331] 실시예 40

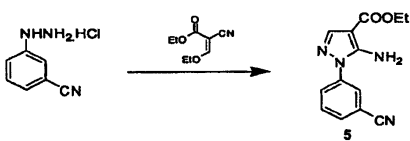
[0332] 3-(6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)벤조니트릴



[0333] 4-브로모-N-(4-클로로페닐)벤즈아미드 (3, 24.2 g, 78.0 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (150 mL)를 1시간 동안 가열하여, 4-브로모-N-(4-클로로페닐)벤즈아미도일 클로라이드 (4)를 제조하였다. 투명한 용액을 농축시키고, 수득된 잔여물을 톨루엔 (100 mL)과 함께 공증발시켰다. 이어서, 5-아미노-1-(3-시아노페닐)-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (5, 10 g, 39.9 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 용매 없이 170°C로 6시간 동안 가열하였다. 수득된 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 60 메시 내지 120 메시)로 정제하여, 황색 고체로서의 생성물 (6)을 수득하였다.

[0335] LC-MS C₂₄H₁₃BrClN₅O (M+H⁺) 계산값 502.0, 측정값 502.8.

[0336] 상기에 사용된 5-아미노-1-(3-시아노페닐)-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (5)를 하기에 기재된 바와 같이 제조하였다.

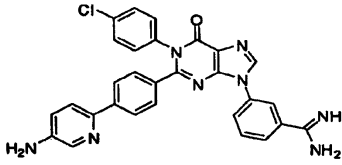


[0337] 무수 에탄올 (1200 mL) 중 3-시아노페닐 히드라진 히드로클로라이드 (42.0 g, 247 mmol)의 교반 용액에, 수산화나트륨 (17.8 g, 445 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 에틸(에톡시메틸렌)시아노아세테이트 (41.9 g, 247.7 mmol)를 첨가하고, 80°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔여물을 에틸 아세테이트에 넣고, 물로 잘 세척하였다. 유기 층을 포화 염수 용액으로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜, 조질 생성물을 수득하였다. 생성물을 용리액으로서 에틸 아세테이트-석유 에테르 용매 혼합물을 사용한 실리카 겔 (60 메시 내지 120 메시) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (5).

[0339] 사용된 4-브로모-N-(4-클로로페닐)벤즈아미드 (3)를 하기 절차에 의해 제조하였다. 디클로로메탄 (1200 mL) 중 4-클로로아닐린 (1, 66.0 g, 517.4 mmol) 및 4-브로모벤조일 클로라이드 (2, 109.0 g, 497.5 mmol)의 용액에, 트리에틸 아민 (83.2 mL, 597.0 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0.05N 수산화나트륨 용액에 따르고, 생성된 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과하고, 물로 잘 세척하였다. 이를 진공에서 건조시키고, 다음 단계를 위해 사용하였다.

[0340] 실시예 41

[0341] 3-[2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤즈아미딘



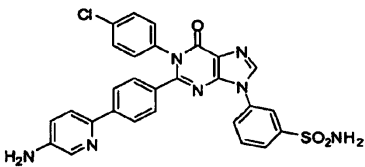
[0342]

[0343] 3-[2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤조니트릴 (실시예 43에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.29 g, 0.56 mmol)에, 염화수소 기체로 포화된 메탄올 (15 mL)을 0°C에서 교반과 함께 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 만들고, 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 건조 잔여물로 농축시켰다. 이를 건조 메탄올 (15 mL)에 넣고, 암모늄 카르보네이트 (0.520 g, 3.37 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 농축시키고, 수득된 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 3-[2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤즈아미딘을 수득하였다.

[0344]

[0345] 실시예 42

[0346] 3-[2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤젠술폰아미드



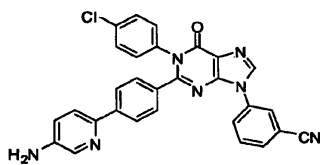
[0347]

[0348] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 3-{5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}벤젠술폰아미드 (실시예 25에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.500 g, 0.898 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 5-아미노-2-브로모피리딘 (0.220 g, 1.24 mmol), 탄산세슘 (0.540 g, 1.65 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.060 g, 0.083 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100°C로 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 3-[2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤젠술폰아미드를 수득하였다.

[0349]

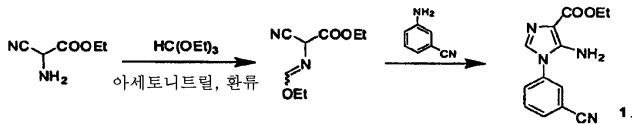
[0350] 실시예 43

[0351] 3-[2-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤조니트릴



[0352]

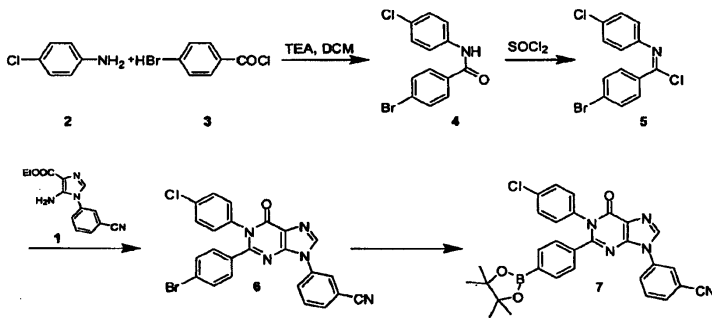
[0353] 5-아미노-1-(3-시아노페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조:



[0354]

[0355] 아세트니트릴 (110 mL) 중 아미노시아노아세트산 에틸 에스테르 (10.6 g, 83.3 mmol) 및 트리에틸 오르토포르메이트 (12.35 g, 83.3 mmol)의 용액을 45분 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 만들고, 3-아미노벤조니트릴 (9.80 g, 83.3 mmol)을 첨가하고, 실온에서 48시간 동안 가열하였다. 수득된 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (1).

[0356] 3-{1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,6-디히드로푸린-9-일}벤조니트릴의 제조:



[0357]

[0358] 4-브로모-N-(4-클로로페닐)벤즈아미드 (17.6 g, 56.8 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (125 mL)를 1시간 동안 가열하여, 4-브로모-N-(4-클로로페닐)벤즈아미도일 클로라이드를 제조하였다. 투명한 용액을 농축시키고, 수득된 잔여물을 톨루엔 (100 mL)과 함께 공증발시켰다. 이어서, 5-아미노-1-(3-시아노페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (1, 9.70 g, 37.8 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 용매 없이 170°C로 6시간 동안 가열하였다. 수득된 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0359] N,N-디메틸포름아미드 (200 mL) 중 3-[2-(4-브로모페닐)-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤조니트릴 (6, 8.00 g, 15.9 mmol)을 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 생성된 혼합물에 비스(피나콜라토)디붕소 (4.8 g, 19.0 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (1.1 g, 1.59 mmol), 칼륨 아세테이트 (4.68 g, 47.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 80°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 화합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 3-{1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,6-디히드로푸린-9-일}벤조니트릴 (7)을 수득하였다.

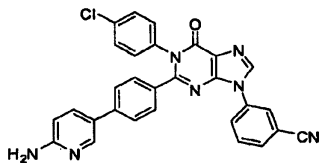
[0360] 3-[2-(4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐)-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤조니트릴의 제조:

[0361] N,N-디메틸포름아미드 (40 mL) 중 3-{1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,6-디히드로푸린-9-일}벤조니트릴 (7, 1.00 g, 1.81 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 5-아미노-2-브로모피리딘 (0.47 g, 2.72 mmol), 탄산세슘 (1.18 g, 3.62 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.13 g, 0.181 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100°C로 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 3-[2-(4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐)-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤조니트릴을 수득하였다.

[0362] LC-MS C₂₉H₁₈ClN₇O (M+H⁺) 계산값 516.1, 측정값 516.0.

[0363] 실시예 44

[0364] 3-[2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤조니트릴



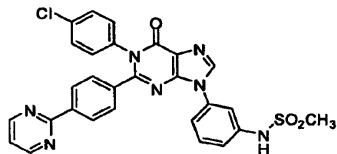
[0365]

[0366] N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 3-{1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,6-디히드로푸린-9-일}벤조니트릴 (실시예 43에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.800 g, 1.45 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 2-아미노-5-브로모피리딘 (0.37 g, 2.18 mmol), 탄산세슘 (0.95 g, 3.63 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.1 g, 0.181 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 3-[2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤조니트릴을 수득하였다.

[0367] LC-MS C₂₉H₁₈ClN₇O (M+H⁺) 계산값 516.1, 측정값 516.0.

[0368] 실시예 45

[0369] N-{3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(4-피리미딘-2-일페닐)-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐}메탄술폰아미드



[0370]

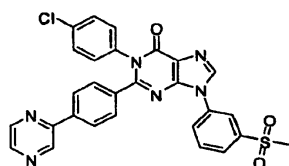
[0371] N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 N-(3-{1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,6-디히드로푸린-9-일}페닐)메탄술폰아미드 (실시예 26에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.55 g, 0.88 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 2-브로모피리미딘 (0.21 g, 1.32 mmol), 탄산세슘 (0.57 g, 1.76 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.032 g, 0.044 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N-(3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(4-피리미딘-2-일페닐)-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐)메탄술폰아미드를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.13 (br, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.18 (dd, 1H), 3.02 (s, 3H); LC-MS C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 계산값 570.1, 측정값 569.9.

[0372]

[0373] 실시예 46

[0374] 1-(4-클로로페닐)-9-(3-메탄술폰닐페닐)-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,9-디히드로푸린-6-온



[0375]

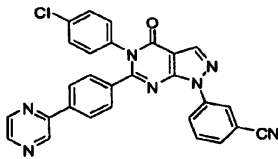
[0376] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 1-(4-클로로페닐)-9-(3-메탄술폰닐페닐)-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,9-디히드로푸린-6-온 (실시예 38에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.75 g, 1.2 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 2-요오도피라진 (0.38 g, 1.86 mmol), 탄산세슘 (0.81 g,

2.4 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.09 g, 0.12 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 1-(4-클로로페닐)-9-(3-메탄술폰닐페닐)-2-(4-피라진-2-일페닐)-1,9-디히드로푸린-6-온을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.24 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.04 (m, 3H), 7.90 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.43 (m, 4H), 3.3 (s, 3H); LC-MS C₂₈H₁₉ClN₆O₃S (M+H⁺) 계산값 555.1, 측정값 555.0.

[0378] 실시예 47

[0379] 3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피라진-2-일페닐)-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴

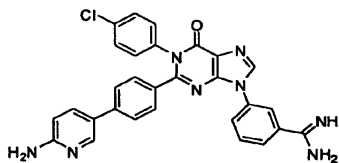


[0381] N,N-디메틸포름아미드 (70 mL) 중 3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴 (실시예 28에 기재된 바와 같이 제조됨, 3.6 g, 6.54 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 2-요오도피라진 (2.0 g, 9.82 mmol), 탄산세슘 (4.2 g, 13.09 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.53 g, 0.654 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피라진-2-일페닐)-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.25 (s, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.62 (m, 2H), 8.51 (m, 2H), 8.08 (d, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.44 (m, 4H); LC-MS C₂₈H₁₆ClN₇O (M+H⁺) 계산값 502.1, 측정값 502.0.

[0383] 실시예 48

[0384] 3-[2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤즈아미딘

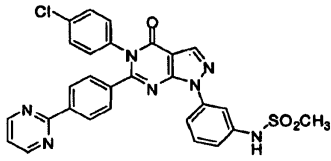


[0386] 3-[6-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴 (실시예 44에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.30 g, 0.58 mmol)에, 염화수소 기체로 포화된 메탄올 (15 mL)을 0℃에서 교반과 함께 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 만들고, 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 건조 잔여물로 농축시켰다. 이를 건조 메탄올 (15 mL)에 넣고, 암모늄 카르보네이트 (0.540 g, 3.48 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 농축시키고, 수득된 잔여물을 정제용 HPLC로 정제하여, 3-[2-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]-1-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로푸린-9-일]벤즈아미딘을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.15 (br, 2H), 7.96-8.03 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.45-7.50 (m, 9H), 6.47 (d, 1H), 6.15 (br, 1H); LC-MS C₂₉H₂₁ClN₆O (M+H⁺) 계산값 533.2, 측정값 534.0.

[0388] 실시예 49

[0389] N-(3-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-(피리미딘-2-일)페닐)-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)메탄술폰아미드



[0390]

[0391] N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 N-(3-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}페닐)메탄술폰아미드 (실시예 35에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.45 g, 0.73 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 2-브로모피리미딘 (0.173 g, 1.09 mmol), 탄산세슘 (0.475 g, 1.46 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.026 g, 0.036 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N-(3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피리미딘-2-일)페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}페닐)메탄술폰아미드를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.13

(br, 1H), 8.91 (d, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.05 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.58 (d, 2H),

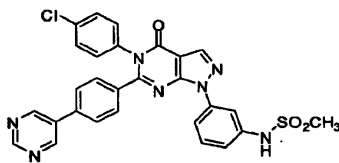
7.45 (m, 6H), 7.17 (dd, 1H), 3.01 (s, 3H); LC-MS C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 계산값

570.1, 측정값 569.9 (M+H⁺).

[0392]

[0393] 실시예 50

[0394] N-(3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피리미딘-5-일)페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}페닐)메탄술폰아미드



[0395]

[0396] N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 N-(3-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}페닐)메탄술폰아미드 (실시예 35에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.40 g, 0.65 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 5-브로모피리미딘 (0.154 g, 0.97 mmol), 탄산세슘 (0.421 g, 1.29 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.023 g, 0.032 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N-(3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피리미딘-5-일)페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}페닐)메탄술폰아미드를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.13

(br, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.60 (d, 2H),

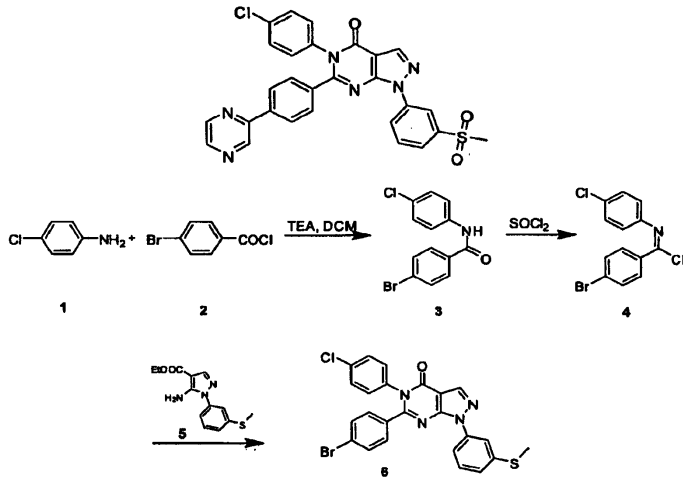
7.45 (m, 5H), 7.17 (dd, 1H), 3.02 (s, 3H); LC-MS C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 계산값

570.1, 측정값 570.0.

[0397]

[0398] 실시예 51

[0399] 5-(4-클로로페닐)-1-(3-(메틸술폰닐)페닐)-6-(4-(피라진-2-일)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온



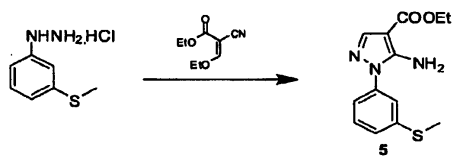
[0400]

[0401]

4-브로모-N-(4-클로로페닐)벤즈아미드 (3, 49.3 g, 158 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (250 mL)를 1시간 동안 가열하여, 4-브로모-N-(4-클로로페닐)벤즈이미도일 클로라이드 (4)를 제조하였다. 투명한 용액을 농축시키고, 수득된 잔여물을 톨루엔 (100 mL)과 함께 공증발시켰다. 잔여물에 건조 클로로포름 (100 mL) 중 5-아미노-1-(3-메틸술폰닐페닐)-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (5, 20.0 g, 72.1 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 건조 잔여물로 농축시켰다. 이어서, 이를 용매 없이 170°C로 6시간 동안 가열하였다. 수득된 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (6).

[0402]

상기에 사용된 5-아미노-1-(3-메틸술폰닐페닐)-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (5)를 하기에 기재된 바와 같이 제조하였다.



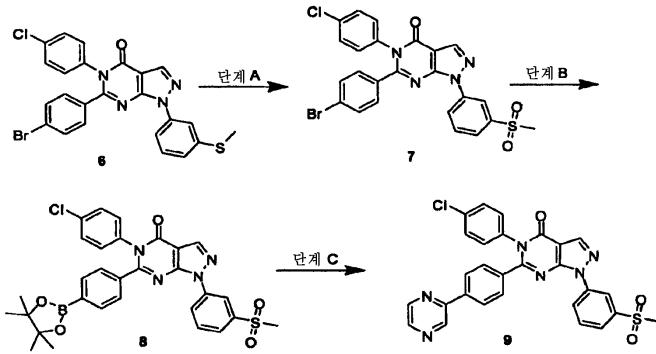
[0403]

[0404]

무수 에탄올 (800 mL) 중 (3-메틸술폰닐페닐)히드라진 히드록로라이드 (27.0 g, 141 mmol)의 교반 용액에, 수산화나트륨 (56.6 g, 1415 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 에틸 (에톡시메틸렌) 시아노아세테이트 (23.94 g, 141.5 mmol)를 첨가하고, 80°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 이어서 잔여물을 에틸 아세테이트에 넣고, 물로 잘 세척하였다. 유기 층을 포화 염수 용액으로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜, 조질 생성물을 수득하였다. 생성물을 용리액으로서 에틸 아세테이트-석유 에테르 용매 혼합물을 사용한 실리카 겔 (60 메시 내지 120 메시) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0405]

사용된 4-브로모-N-(4-클로로페닐)벤즈아미드 (3)를 하기 절차에 의해 제조하였다. 디클로로메탄 (1200 mL) 중 4-클로로아닐린 (1, 66.0 g, 516 mmol) 및 4-브로모벤조일 클로라이드 (2, 109.0 g, 496.6 mmol)의 용액에, 트리에틸 아민 (83.2 mL, 596 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0.05N 수산화나트륨 용액에 따르고, 생성된 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과하고, 물로 잘 세척하였다. 이를 진공에서 건조시키고, 다음 단계를 위해 사용하였다.



[0406]

[0407]

단계 A: 메탄올 (150 mL) 중 6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메틸술포닐페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (6, 20.0 g, 38.2 mmol)의 교반 용액에, 디클로로메탄 (400 mL), 마그네슘 모노퍼옥시프탈레이트 6수화물 (30.2 g, 61.1 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨의 포화 용액을 첨가하여 반응물을 쉐킷시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 농축시켰다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 메틸 술포 (7)을 수득하였다.

[0408]

단계 B: N,N-디메틸포름아미드 (150 mL) 중 메틸 술포 (7, 16 g, 28.78 mmol)의 용액을 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 생성된 혼합물에 비스(피나콜라토)디붕소 (8.7 g, 34.5 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (2.1 g, 2.8 mmol), 칼륨 아세테이트 (8.5 g, 86 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 80°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 화합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술포닐페닐)-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (8)을 수득하였다.

[0409]

단계 C: N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술포닐페닐)-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (8, 0.5 g, 0.829 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 2-요오도피라진 (0.26 g, 1.2 mmol), 탄산세슘 (0.54 g, 1.7 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (0.06 g, 0.08 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100°C로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술포닐페닐)-6-(4-피라진-2-일페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (9)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400

MHz) δ 9.25 (s, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.45 (m, 4H), 3.30 (s, 3H); LC-MS

$\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ (M+H⁺) 계산값 555.1, 측정값 555.0.

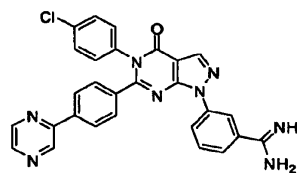
[0410]

[0411]

실시예 52

[0412]

3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피라진-2-일페닐)-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미딘



[0413]

[0414]

염화수소 기체로 포화된 메탄올 (20 mL)에 3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피라진-2-일페닐)-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴 (실시예 47에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.65 g, 1.29 mmol)을 0°C에서 교반과 함께 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 만들고, 40시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 건조 잔여물로 농축시켰다 (0.7 g). 이를 건조 메탄올 (40 mL)에 넣고, 암모늄 카르보네이트 (1.15 g, 7.36

mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40시간 동안 교반한 후, 농축시키고, 수득된 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피리다진-2-일페닐)-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈아미딘을 수득하였다.

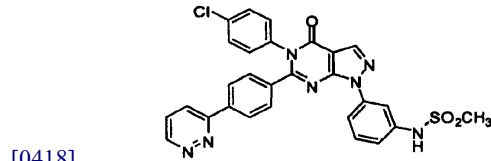
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.25 (s, 1H), 8.71 (s, 1H),

8.63 (m, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.29 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.44 (m, 4H); LC-MS C₂₈H₁₉ClN₉O (M+H⁺) 계산값 519.1, 측정값 519.9.

[0415]

[0416] 실시예 53

[0417] N-(3-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-(피리다진-3-일)페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)메탄술폰아미드



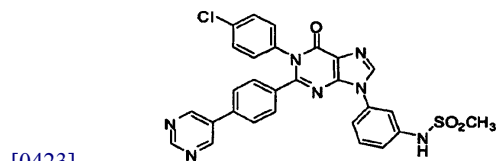
[0418]

[0419] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 N-(3-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)메탄술폰아미드 (실시예 35에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.50 g, 0.81 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 2-요오도피리다진 (0.25 g, 1.2 mmol), 탄산세슘 (0.527 g, 1.61 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.06 g, 0.08 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N-(3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피리다진-3-일페닐)-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]페닐)메탄술폰아미드를 수득하였다 (0.155 g, 수득률 34%).

[0420]

[0421] 실시예 54

[0422] N-(3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(4-피리미딘-5-일페닐)-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐)메탄술폰아미드



[0423]

[0424] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 N-(3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐)메탄술폰아미드 (실시예 26에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.500 g, 0.809 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 5-브로모피리미딘 (0.195 g, 1.21 mmol), 탄산세슘 (0.527 g, 1.61 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.059 g, 0.08 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 100℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물에 따르고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N-(3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(4-피리미딘-5-일페닐)-1,6-디히드로푸린-9-일]페닐)메탄술폰아미드를 수득하였다.

¹H NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.2 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.13 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.56 (m, 3H), 7.43-7.50 (m, 5H), 7.25 (d, 1H), 3.05 (s, 3H); LC-MS C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 계산값 570.1, 측정값 569.9.

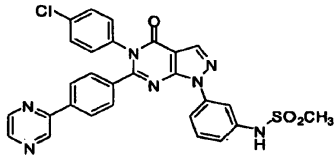
[0425]

[0426]

실시예 55

[0427]

N-(3-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-(피라진-2-일)페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)메탄술폰아미드



[0428]

[0429]

N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 N-(3-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)메탄술폰아미드 (실시예 35에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.50 g, 0.81 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 2-요오도피라진 (0.25 g, 1.21 mmol), 탄산세슘 (0.527 g, 1.61 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.06 g, 0.082 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N-(3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피라진-2-일)페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)메탄술폰아미드를 수득하였다.

[0430]

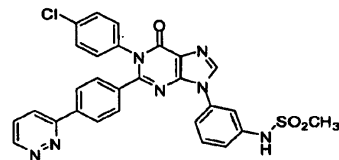
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.15 (br, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (m, 3H), 7.82 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 3.02 (s, 3H); LC-MS C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 계산값 570.1, 측정값 570.0.

[0431]

실시예 56

[0432]

N-(3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(4-피리다진-3-일)페닐]-1,6-디히드로푸린-9-일)페닐)메탄술폰아미드



[0433]

[0434]

N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 N-(3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,6-디히드로푸린-9-일)페닐)메탄술폰아미드 (실시예 26에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.500 g, 0.809 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 2-요오도피리다진 (0.250 g, 1.21 mmol), 탄산세슘 (0.527 g, 1.61 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.059 g, 0.08 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 물에 따르고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N-(3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(4-피리다진-3-일)페닐]-1,6-디히드로푸린-9-일)페닐)메탄술폰아미드를 수득하였다.

[0435]

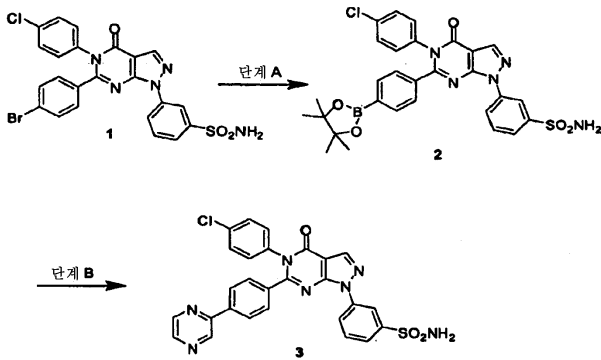
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.2 (br, 1H), 9.20 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.42-7.57 (m, 8H), 7.25 (d, 1H), 3.05 (s, 3H); LC-MS C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 계산값 570.1, 측정값 570.0.

[0436]

실시예 57

[0437]

3-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-(피라진-2-일)페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)벤젠술폰아미드



[0438]

[0439]

단계 A: N,N-디메틸포름아미드 (60 mL) 중 3-[6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로 [3,4-d]피리미딘-1-일]벤젠술폰아미드 (1, 실시예 6에 기재된 바와 같이 제조됨, 2.00 g, 3.59 mmol)를 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 생성된 혼합물에 비스(피나콜라토)디붕소 (1.09 g, 4.31 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.29 g, 0.36 mmol), 칼륨 아세테이트 (1.00 g, 10.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 3-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)벤젠술폰아미드 (2)를 수득하였다.

[0440]

단계 B: N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 3-(5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)벤젠술폰아미드 (2, 0.650 g, 1.08 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 2-요오도피라진 (0.33 g, 1.616 mmol), 탄산세슘 (0.701 g, 2.15 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.087 g, 0.107 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 2.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 3-[5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-(4-피라진-2-일)페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)벤젠술폰아미드 (3)를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400

MHz) δ 9.25 (s, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 8.07 (m, 2H),

7.80 (m, 2H), 7.59 (m, 4H), 7.45 (m, 4H); LC-MS C₂₇H₁₈ClN₇O₃S (M+H⁺) 계산값

556.1, 측정값 555.9.

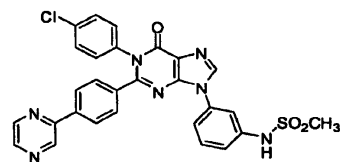
[0441]

[0442]

실시예 58

[0443]

N-(3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(4-피라진-2-일)페닐]-1,6-디히드로푸린-9-일)페닐)메탄술폰아미드



[0444]

[0445]

N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 N-(3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,6-디히드로푸린-9-일)페닐)메탄술폰아미드 (실시예 26에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.5 g, 0.809 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 2-요오도피라진 (0.25 g, 1.21 mmol), 탄산세슘 (0.527 g, 1.61 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.059 g, 0.08 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 따르고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N-(3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(4-피라진-2-일)페닐]-1,6-디히드로푸린-9-일)페닐)메탄술폰아미드를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.25

(s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.62 (m, 2H), 8.03 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.46-7.56 (m, 9H), 7.25 (m, 1H), 3.05 (s, 3H); LC-MS C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 계산값 570.1, 측정값 569.9.

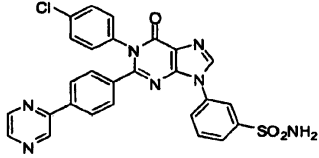
[0446]

[0447]

실시예 59

[0448]

3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(4-피라진-2-일페닐)-1,6-디히드로푸린-9-일]벤젠술폰아미드



[0449]

[0450]

N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 3-{5-(4-클로로페닐)-4-옥소-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}벤젠술폰아미드 (실시예 25에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.500 g, 0.82 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 2-요오도피라진 (0.250 g, 1.24 mmol), 탄산세슘 (0.530 g, 1.65 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.06 g, 0.08 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 50℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 (60 메시 내지 120 메시) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 3-[1-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(4-피라진-2-일페닐)-1,6-디히드로푸린-9-일]벤젠술폰아미드를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.24 (m, 1H), 8.69 (m, 1H),

8.63 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.02-8.08 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.43-7.58 (m, 8H), 7.15 (br, 2H); LC-MS C₂₇H₁₈ClN₇O₃S (M+H⁺) 계산값 556.1, 측정값 555.9.

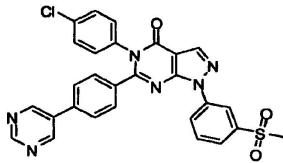
[0451]

[0452]

실시예 60

[0453]

5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-6-(4-피리미딘-5-일페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온



[0454]

[0455]

N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (실시예 51에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.500 g, 0.829 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 5-브로모피리미딘 (0.200 g, 1.24 mmol), 탄산세슘 (0.540 g, 1.66 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.060 g, 0.082 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 (60 메시 내지 120 메시) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-6-(4-피리미딘-5-일페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆,

400 MHz) δ 9.18 (s, 1H), 9.15 (m, 2H), 8.67 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.46 (m, 4H), 3.30 (s, 3H); LC-MS

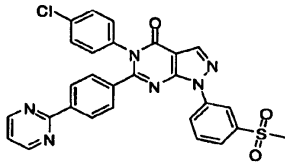
C₂₈H₁₉ClN₆O₃S (M+H⁺) 계산값 555.1, 측정값 554.9.

[0456]

[0457]

실시예 61

[0458] 5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-6-(4-피리미딘-2-일페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온



[0459]

[0460] N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (실시예 51에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.500 g, 0.829 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 2-브로모피리미딘 (0.197 g, 1.24 mmol), 탄산세슘 (0.540 g, 1.66 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.06 g, 0.082 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 (60 메시 내지 120 메시) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 5-(4-클로로페닐)-1-(3-메탄술폰닐페닐)-6-(4-피리미딘-2-일페닐)-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 수득하였다.

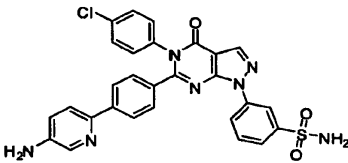
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.89

(m, 3H), 8.60 (m, 1H), 8.46 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 3H), 7.13-7.17 (m, 2H); LC-MS C₂₈H₁₉ClN₆O₃S (M+H⁺) 계산값 555.1, 측정값 554.9.

[0461]

[0462] 실시예 62

[0463] 3-[6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤젠술폰아미드



[0464]

[0465] 건조 톨루엔 (250 mL) 중 3-[6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤젠술폰아미드 (실시예 6에 기재된 바와 같이 제조됨, 10.00 g, 17.95 mmol), 헥산-2,5-디온 (6.14 g, 53.9 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 1수화물 (1.000 g, 5.257 mmol)의 혼합물을 딘스타크(Dean-Stark) 장치에서 18시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 수득된 잔여물을 에틸 아세테이트 중에서 교반하고, 여과하였다. 출발 물질 약 7.1 g을 회수하였다. 여액을 농축시켜, 조질 생성물을 수득하였다. 이어서, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 60 메시 내지 120 메시)로 정제하여, 6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-1-[3-(2,5-디메틸피롤-1-술폰)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 수득하였다.

[0466]

둥근 바닥 플라스크 내의 N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 6-(4-브로모페닐)-5-(4-클로로페닐)-1-[3-(2,5-디메틸피롤-1-술폰)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (1.50 g, 2.36 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 생성된 혼합물에 비스(피나콜라토)디붕소 (0.72 g, 2.83 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.193 g, 0.236 mmol), 칼륨 아세테이트 (0.694 g, 7.08 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 5-(4-클로로페닐)-1-[3-(2,5-디메틸피롤-1-술폰)페닐]-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 수득하였다.

[0467]

N,N-디메틸포름아미드 (40 mL) 중 5-(4-클로로페닐)-1-[3-(2,5-디메틸피롤-1-술폰)페닐]-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (0.950 g, 1.393 mmol)의 용액을 아르곤으로 0.5시간 동안 탈기시켰다. 이어서, 5-아미노-2-브로모피리딘 (0.43 g, 2.507 mmol), 탄산세슘 (0.907 g, 2.78 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.122 g, 0.167 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 0.5시

간 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔 60 메시 내지 120 메시)로 정제하여, 6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-[3-(2,5-디메틸피롤-1-술포닐)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 수득하였다.

[0468] 6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-1-[3-(2,5-디메틸피롤-1-술포닐)페닐]-1,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (0.410 g, 0.632 mmol), 트리플루오로아세트산 (4.5 mL) 및 물 (1.5 mL)의 혼합물을 3시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 잔여물로 농축시켰다. 이어서, 이를 물에 넣고, 트리에틸 아민으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키고, 정제용 HPLC 크로마토그래피로 정제하여, 3-[6-[4-(5-아미노피리딘-2-일)페닐]-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-디히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤젠술포나미드를 수득하였다.

¹H NMR

(CD₃OD, 400 MHz) δ 8.88 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.91-7.96 (m, 4H), 7.66-7.75 (m, 6H), 7.33-7.41 (m, 4H); LC-MS C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 계산값 570.1, 측정값 570.0.

[0469] 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 실시예에 기재된 절차를 반복함으로써, 하기 표 1에 나타낸 하기 화학식 I의 화합물을 수득하였다.

[0470] 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 실시예에 기재된 절차를 반복함으로써, 하기 표 1에 나타낸 하기 화학식 I의 화합물을 수득하였다.

[0471] <표 1>

화합물 번호	구조	물리적 데이터 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) 및/또는 MS (m/z)
1		¹ H NMR (MeOD) δ (ppm) 8.30(d, 1H), 8.11-8.18(m, 4H), 7.59-7.64(m, 4H), 7.55(t, 1H), 7.32-7.43(m, 5H). HPLC-MS C ₂₈ H ₁₇ ClN ₆ O (M+H ⁺): 계산값 493.1, 측정값: 493.1

[0472]

화합물 번호	구조	물리적 데이터 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) 및/또는 MS (m/z)
4		HPLC-MS C ₃₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ (M+H ⁺): 계산값: 548.2, 측정값: 548.2
8		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.97(s, 1H), 8.51(d, 1H), 8.39(s, 1H), 8.01(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.81(d, 2H), 7.75(t, 1H), 7.52(d, 2H), 7.40(d, 1H), 7.35(d, 2H), 7.12(d, 2H), 3.13(s, 1H). HPLC-MS C ₂₈ H ₂₀ ClN ₇ O ₃ S (M+H ⁺): 계산값: 570.1, 측정값: 570.1
9		HPLC-MS C ₃₀ H ₂₄ ClN ₇ O ₃ S (M+H ⁺): 계산값: 598.1, 측정값: 598.1
11		HPLC-MS C ₂₉ H ₂₁ ClN ₆ O ₃ S (M+H ⁺): 계산값 569.1, 측정값 569.1.
17		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.74 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.45 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 3.55 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₉ H ₂₁ ClN ₆ O ₃ S (M+H ⁺) 계산값 569.1, 측정값 569.1.

[0473]

화합물 번호	구조	물리적 데이터 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) 및/또는 MS (m/z)
18		HPLC-MS C ₂₈ H ₂₀ ClN ₇ O ₃ S (M+H ⁺) 계산값 570.1, 측정값 570.1.
21		HPLC-MS C ₂₈ H ₂₀ ClN ₇ O ₃ S (M+H ⁺) 계산값 570.1, 측정값 570.1.
22		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.94 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 5.48 (br, 2H), 3.12 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₈ H ₂₀ ClN ₇ O ₃ S (M+H ⁺) 계산값 570.1, 측정값 570.1.

[0474]

[0475] **CB1 생물학적 검정**

[0476] 인간 카나비노이드 수용체 1 (CB1) 또는 인간 카나비노이드 수용체 2 (CB2)를 안정적으로 발현하는 CHO 세포 클론으로부터 균질화 막을 제조하였다. 세포를 성장시키고, 15 cm 조직 배양판으로부터 긁어낸 후, 이어서 원심 분리하였다. 세포를 저온의 PBS로 1회 세척하고, 20 mL 이하의 완충제 A에 재현탁시켰다 (20 mM HEPES, pH 7.4, 10 mM EDTA, EDTA 무함유 완전 프로테아제 억제제 각테일 [1 정/25 mL]). 세포 현탁액을 폴리트론 (Polytron) 균질화기를 25000 rpm으로 각각 15초의 3회의 구간으로 사용하여, 얼음 위에서 균질화시켰다. 먼저, 균질화물을 테이블용 저속 원심분리기에서 2000 rpm으로 10분 동안 원심분리하였다. 상층액을 세포 여과기에 통과시킨 후, 이어서 50,000 x g로 4°C에서 25분 동안 원심분리하였다. 펠릿을 완충제 B에 재현탁시켰다 (15% 글리세롤, 20 mM HEPES, pH 7.4, 0.1 mM EDTA, EDTA 무함유 완전 프로테아제 억제제 각테일 [1 정/10 mL]). 표준물로서 BSA를 사용하는 BCA 단백질 키트를 사용하여 프랩의 단백질 농도를 결정하였다. 막을 분취하고, -80°C에서 얼려 두었다.

[0477] **[³H]-CP55940 리간드 결합 검정:** DMSO 중 100 μM 내지 0.01 nM의 범위의 시험 화합물의 용액을 제조하였다. 목적하는 양의 막 프랩을 빙냉 검정용 완충제 (50 mM 트리스-HCl, 2.5 mM EDTA, 5 mM MgCl₂, 0.05% BSA, pH 7.4)로 희석하고, 잘 와동시켰다. 2 μL 이하의 화합물을 둥근 바닥 96웰 폴리스티렌 검정판의 각각의 웰에 분포시키고, 이어서 희석된 막 100 μL를 첨가하고 (3 μg/웰 내지 10 μg/웰), 고온의 CP55940을 첨가할 때까지 혼합물을 얼음 위에 두었다 (최종 농도 0.5 nM). 저온의 검정용 완충제를 사용하여 [³H]-CP55940을 1:6300 (v/v)으로 희석하고, 각각의 웰에 100 μL를 첨가하였다. 실온에서 120분 동안 반응을 수행한 후, 팩커드 필터메이트 하베스터(Packard Filtermate Harvester)를 사용하여 퍼킨엘머 유니필터(PerkinElmer Unifilter) GF/B-96 여과판 상에 막을 수집하였다. 여과기를 세척용 완충제 (50 mM 트리스-HCl, 2.5 mM EDTA, 5 mM MgCl₂, 0.05% BSA, pH 7)를 사용하여 9회 세척한 후, 37°C의 오븐에서 30분 동안 건조시켰다. 마이크로신티(MicroScint)-20을 첨가하고, 탑카운트(TopCount)에서의 섬광 카운팅을 위해 판을 밀봉시켰다. 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)의 S자 형태의(sigmoidal) 투여 감응 곡선 피팅 도구를 사용하여 데이터를 피팅하여, EC₅₀ 값을 획득하였다. 8개 또는 12개의 상이한 농도를 사용하여, 농도 감응 곡선을 획득하였다 (농도 당 3개의 데이터 지점을 사용함).

[0478] **GTP γS 결합 검정:** DMSO 중 100 μM 내지 0.01 nM의 범위의 시험 화합물의 용액을 제조하였다. 목적하는 양의 막 프랩을 빙냉 검정용 완충제 (20 mM HEPES, pH 7.4, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 0.1% 지방산 무함유 BSA, 5 μM GDP)로 희석하고, 잘 와동시켰다. 2 μL 이하의 화합물을 둥근 바닥 96웰 폴리스티렌 검정판의 각각의 웰에 분포시키고, 이어서 희석된 막 100 μL를 첨가하고 (3 μg/웰 내지 10 μg/웰), 고온의 GTP γS를 첨가할 때까지 혼합물을 얼음 위에 두었다. 저온의 검정용 완충제를 사용하여 [³⁵S]-GTP γS (퍼킨 엘머 NEG030H; 1 μCi/μL, 1250 Ci/mmol)를 1:1000 (v/v)로 희석하고, 100 μL를 각각의 웰에 첨가하였다. 실온에서 90분 동안 반응을 수행한 후, 팩커드 필터메이트 하베스터를 사용하여 퍼킨엘머 유니필터 GF/B-96 여과판 상에 막을 수집하였다. 여과기를 세척용 완충제 (20 mM HEPES, pH 7.4, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂)를 사용하여 여러회 세척하고, 95% 에탄올을 사용하여 세정하고, 37°C의 오븐에서 30분 동안 건조시켰다. 마이크로신티-20을 첨가하고, 탑카운트에서의 섬광 카운팅을 위해 판을 밀봉시켰다. 그래프패드 프리즘의 S자 형태의 투여 감응 곡선 피팅 도구를 사용하여 GTP[γ-³⁵S] 결합 데이터를 피팅하여, EC₅₀ 값을 획득하였다. 6개 또는 12개의 상이한 농도를 사용하여, 농도 감응 곡선을 획득하였다 (농도 당 3개의 데이터 지점을 사용함).

[0479] 각각의 검정에 대해, 하기 첵-프루소프(Cheng-Prusoff) 보정식 (문헌 [Cheng and Prusoff, 1973, Biochem. Pharmacol., 22: 3099-3103])을 사용하여, EC₅₀을 억제 상수 K_i로 변환시켰다.

$$K_i = \frac{EC_{50}}{1 + [L] / K_d}$$

[0480]

[0481] 상기 식에서, [L]은 검정에 사용되는 방사성 리간드(radio-ligand)의 농도이며, K_d는 방사성 리간드의 평형 결합 해리 상수이다.

- [0482] **음식물 섭취 및 체중 증가**
- [0483] 음식물 섭취 및 체중 증가의 억제에 대한 본 발명의 화합물의 효능을 평가하기 위해, 유전적으로 비만 (Lep^{ob}/Lep^{ob})인 마우스 및 식이 유도 비만 (DIO)인 마우스를 각각 급성 및 아만성(sub-chronic) 모델로 사용하였다.
- [0484] 수컷 ob/ob 마우스 (7주령 내지 8주령, 미국 메인주 바 하버 소재의 잭슨 랩스(Jackson Labs) 생산)를 4개의 군으로 묶고, 시판 표준 펠릿 다이어트 (랩 다이어트(Lab Diet) 5001, 피엠아이 뉴트리션 인터내셔널 엘엘씨(PMI Nutrition International, LLC) 제조)를 먹였다. 6주령 내지 7주령의 C57BL6 마우스 (메인주 바 하버 소재의 잭슨 랩스 생산)에게 고지방 다이어트 (D12331, 리서치 다이어츠(Research Diets) 제조)를 12주 내지 17주 동안 먹여, 식이 유도 비만인 마우스를 생산하였다. 모든 마우스를 음식물 및 물에의 접근이 용이한 습도 및 온도 제어 환경에서 12시간 명/암 주기로 유지하였다 (06:00에 불을 켜음).
- [0485] 각각의 연구를 시작하기 일주일 전에, 마우스를 단일군으로 묶고, 처리에 익숙하게 만들어, 기초 음식물 소비량 및 체중을 설정하였다. 동물들을 최초 체중 및 음식물 소비량을 기준으로 한 처리군들로 랜덤화시켰다.
- [0486] 본 발명의 화합물 (시험 화합물)의 단일 투여의 급성 효과를 결정하기 위해, ob/ob 마우스를 비히클, 양의 제어군으로서 공지된 길항제, 또는 시험 화합물(들)로 처리하였다. 유사하게, 음식물 소비량 및 체중 증가에 대한 시험 화합물의 보다 만성적인 효과를 결정하기 위해, DIO 마우스를 비히클, 양의 제어군으로서 공지된 길항제, 또는 시험 화합물(들)로 7일 내지 35일까지 동안 처리하였다. 시험 화합물을 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg의 범위로 투여하였다. 동물을 암 주기(dark cycle)가 시작되기 1시간 전에 처리하였다. 처리 전, 처리 후 16시간의 음식물 섭취 및 체중을 수기하고, 이어서 연구를 시작한 후 7일 내지 35일까지 동안 매일 측정하였다. 비히클 처리 마우스, 표준 양성 제어군 처리 마우스 및 시험 화합물 처리 마우스 사이의 음식물 섭취 및 체중 데이터를 비교하여, 화합물 효능을 결정하였다.
- [0487] 유리 형태 또는 제약학상 허용되는 염 형태인 화학식 I의 화합물은 예를 들면 본원에 기재된 시험관내 시험에 의해 나타난 바와 같은 가치있는 제약학적 특성을 나타냈다. 본 발명의 화합물의 K_i 는 1×10^{-5} M 내지 1×10^{-10} M, 바람직하게는 500 nM 미만, 더 바람직하게는 100 nM 미만이었다. 추가로, 본 발명의 화합물은 CB2보다 CB1에 대한 활성이 10배, 바람직하게는 20배, 50배 및 100배 높았다. 추가로, 본 발명의 화합물은 뇌:혈장 분포가 1:10, 바람직하게는 1:15, 더 바람직하게는 1:20이었다. 본원에 기재된 예 및 실시양태는 단지 예시를 위한 것이며, 당업자가 이를 읽으면 다양한 변형 또는 변화가 제안될 것이고, 이는 본 발명의 취지 및 범위 및 첨부된 청구의 범위 내에 포함된다. 본원에 인용된 모든 문헌, 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 본원에 참조로 도입된다.