



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0037950
(43) 공개일자 2015년04월08일

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/14 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 471/14 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7002607</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2013년07월29일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년01월29일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/065894</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/019979
국제공개일자 2014년02월06일</p> <p>(30) 우선권주장
12178713.9 2012년07월31일
유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173</p> <p>(72) 발명자
지오바니니 리카르도
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 코포라테 파텐츠
베르타니 바르바라
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 코포라테 파텐츠
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
장훈</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 4-메틸-2,3,5,9,9B-펜타아자-사이클로펜타[A]나프탈렌

(57) 요약

본 발명은, 중추 신경계 질환 및 기타 질환들을 치료하는데 유용한, 포스포디에스테라제 2 및/또는 10의 억제제인 화학식 I의 4-메틸-2,3,5,9,9b-펜타아자-사이클로펜타[a]나프탈렌 유도체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 약제학적 조성물의 제조 방법 및 본 발명에 따르는 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

C07D 487/14 (2013.01)

(72) 발명자

프라티니 사라

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 잉겔하임 게엠베하 코포라테 파텐츠

디 안토니오 주스티노

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 잉겔하임 게엠베하 코포라테 파텐츠

랑카우 한스-요아힘

독일 01689 바인빌라 코스비거 슈트라쎄 19

슈탕게 한스

독일 01587 리자 드레스트너 슈트라쎄 3

그룬발트 호리슈티안

독일 01097 드레스덴 요한-마이어-슈트라쎄 22

회프겐 노르베르트

독일 01458 오펜도르프-오크릴라 후펜백 1

랑겐 바르바라

독일 01445 라테보일 헤르더슈트라쎄 1

에거란트 우데

독일 01445 라테보일 마크달레넨슈트라쎄 1

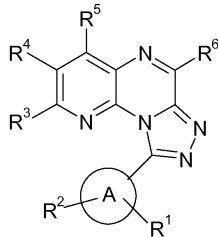
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물들, 이들의 토오토머들, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 용매화물들, 이들의 수화물들 및 이들의 염들.

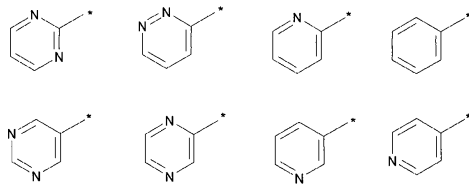
화학식 I



상기 화학식 I에서,

A는,

하기로 이루어진 그룹 A^a:



(여기서, 상기한 페닐-, 피리디닐-, 피리미디닐-, 피리다지닐 및 피라지닐 그룹은 R¹ 및 R²로 치환된다)

로부터 선택되고;

R¹은,

하기로 이루어진 그룹 R^{1a}:

H, 할로젠, NC-, C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬 및 R⁸-(CH₂)_n-O-(여기서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다) [여기서, 상기한 C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬 및 R⁸-(CH₂)_n-O- 그룹은, 할로젠, HO-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다]

로부터 선택되고,

R²는,

하기로 이루어진 그룹 R^{2a}:

H, HO-, 할로젠, C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐, 헤테로아릴, R⁸-(CH₂)_n-O-(여기서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다) 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O-(여기서, m은 0, 1 또는 2이고, o는 0, 1 또는 2이다) [여기서, 상기한 C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬, 헤테

로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐, 헤테로아릴, R⁸-(CH₂)_n-O- 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O- 그룹은, 할로젠, HO-, 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다]로부터 선택되고,

R³은,

하기로 이루어진 그룹 R^{3a}:

H, 할로젠, NC-, C₁₋₄-알킬- 및 C₃₋₆-사이클로알킬- (여기서, 상기한 C₁₋₄-알킬- 및 C₃₋₆-사이클로알킬- 그룹은, 할로젠, NC-, HO-, C₁₋₃-알킬- 및 C₁₋₃-알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 9개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

로부터 선택되고,

R⁴ 및 R⁵는,

하기로 이루어진 그룹 R^{4a}/R^{5a}:

H, 할로젠, NC-, HO-, C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₈-사이클로알킬-, C₃₋₈-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, C₃₋₈-사이클로알킬-O-, 헤테로사이클릴-O-, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, R⁷-CH₂-O- 및 R⁷-(CH₂)₂-O- (여기서, 상기한 C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₈-사이클로알킬-, C₃₋₈-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, C₃₋₈-사이클로알킬-O-, 헤테로사이클릴-O-, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, R⁷-CH₂-O- 및 R⁷-(CH₂)₂-O- 그룹은, 할로젠, 임의로 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₂-알킬-, 및 임의로 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₂-알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

로부터 서로 독립적으로 선택되고,

R⁶은,

하기로 이루어진 그룹 R^{6a}:

H, NC-, C₁₋₆-알킬-, C₃₋₈-사이클로알킬-, C₃₋₈-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬- 및 C₃₋₈-사이클로알킬-O- (여기서, 상기한 C₁₋₆-알킬- 그룹은 임의로 1 내지 3개의 할로젠 원자로 치환될 수 있다)

로부터 선택되고,

R⁷은,

하기로 이루어진 그룹 R^{7a}:

H, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 (여기서, 상기한 카보사이클릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴- 그룹은, HO-, 임의로 1 내지 3개의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄-알킬-, 임의로 1 내지 3개의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄-알킬-O- 및 할로젠으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

로부터 선택되고,

R⁸은,

하기로 이루어진 그룹 R^{8a}:

C₃₋₆-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐 및 피리딜 (여기서, 상기한 C₃₋₆-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐 및 피리딜 그룹은, HO-, 불소, 및 임의로 1 내지 7개의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R²가,

하기로 이루어진 그룹 R^{2a1}:

HO-, C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐, 헤테로아릴, R⁸-(CH₂)_n-O-(여기서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다) 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O-(여기서, m은 0, 1 또는 2이고, o는 0, 1 또는 2이다) [여기서, 상기한 C₁₋₆-알킬- 및 C₁₋₆-알킬-O- 그룹은, HO-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고, 상기한 C₁₋₆-알킬- 및 C₁₋₆-알킬-O- 그룹은, 할로겐, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 상기한 C₃₋₆-사이클로알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐, 헤테로아릴, R⁸-(CH₂)_n-O- 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O- 그룹은, 할로겐, HO-, 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다]

로부터 선택되는, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

R³이,

하기로 이루어진 그룹 R^{3a1}:

C₃₋₆-사이클로알킬- (여기서, 상기한 C₃₋₆-사이클로알킬- 그룹은, 할로겐, NC-, HO-, C₁₋₃-알킬- 및 C₁₋₃-알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 9개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

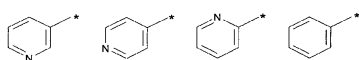
로부터 선택되는, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 하나 이상의 항에 있어서,

A가,

하기로 이루어진 그룹 A^b:



(여기서, 상기한 페닐- 및 피리디닐- 그룹은 R¹ 및 R²로 치환된다)

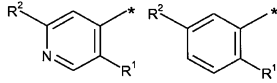
로부터 선택되는, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중의 어느 하나 이상의 항에 있어서,

A가,

하기로 이루어진 그룹 A^c:



로부터 선택되는, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중의 어느 하나 이상의 항에 있어서,

R¹이,

하기로 이루어진 그룹 R^{1b}:

H, 할로겐, C₁₋₆-알킬- 및 C₃₋₆-사이클로알킬 (여기서, 상기한 C₁₋₆-알킬- 및 C₃₋₆-사이클로알킬- 그룹은, 할로겐, HO-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

로부터 선택되는, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중의 어느 하나 이상의 항에 있어서,

R¹이,

하기로 이루어진 그룹 R^{1c}:

H, H₃C-, F₃C-, F₂HC-, FH₂C-, 불소, 염소 및 브롬

으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중의 어느 하나 이상의 항에 있어서,

R²가,

하기로 이루어진 그룹 R^{2b1}:

HO-, C₁₋₄-알킬-, C₁₋₄-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐, 헤테로아릴, R⁸-(CH₂)_n-O (여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이다) 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O (여기서, m은 0 또는 1이고, o는 0 또는 1이다) [여기서, 상기한 C₁₋₄-알킬- 및 C₁₋₄-알킬-O- 그룹은, HO-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되고, 상기한 C₁₋₄-알킬- 및 C₁₋₄-알킬-O- 그룹은, 할로겐, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 상기한 C₃₋₆-사이클로알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, R⁸-(CH₂)_n-O 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O 그룹은, 할로겐, HO-, 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택

된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다]

로부터 선택되는, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중의 어느 하나 이상의 항에 있어서,

R^2 가,

하기로 이루어진 그룹 R^{2d1} :

HO-, C_{1-4} -알킬-, C_{1-4} -알킬-O-, C_{3-6} -사이클로알킬, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{1-3} -알킬-, N 또는 O로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하는 포화된 5 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클, $R^8-(CH_2)_n-O-$ (여기서, n은 0, 1 또는 2이다) 및 $R^8-(CH_2)_m-(CH)(CH_3)-(CH_2)_o-O-$ (여기서, m은 0 또는 1이고, o는 0 또는 1이다) [여기서, 상기한 C_{1-4} -알킬- 및 C_{1-4} -알킬-O- 그룹은, HO-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C_{1-3} -알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고, 상기한 C_{1-4} -알킬- 및 C_{1-4} -알킬-O- 그룹은, 할로젠, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C_{1-3} -알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 상기한 C_{3-6} -사이클로알킬-, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{1-3} -알킬-, N 또는 O로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하는 포화된 5 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클, $R^8-(CH_2)_n-O-$ 및 $R^8-(CH_2)_m-(CH)(CH_3)-(CH_2)_o-O-$ 그룹은, 할로젠, HO-, 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C_{1-3} -알킬-O-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C_{1-3} -알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다]

로부터 선택되는, 화합물.

청구항 10

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제9항 중의 어느 하나 이상의 항에 있어서,

R^3 이,

하기로 이루어진 그룹 R^{3b} :

H, C_{1-3} -알킬-, 사이클로부틸- 및 사이클로프로필- (여기서, 상기한 C_{1-3} -알킬-, 사이클로부틸- 및 사이클로프로필- 그룹은, 할로젠, C_{1-3} -알킬-O-, NC- 및 HO-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 7개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

로부터 선택되는, 화합물.

청구항 11

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제9항 중의 어느 하나 이상의 항에 있어서,

R^3 이,

하기로 이루어진 그룹 R^{3c} :

H 및 H_3C- 및 사이클로프로필- (여기서, 상기한 H_3C- 및 사이클로프로필- 그룹은 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환될 수 있다)

로부터 선택되는, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중의 어느 하나 이상의 항에 있어서,

R^4 및 R^5 가,

하기로 이루어진 그룹 R^{4b}/R^{5b} :

H, 할로젠, HO-, H_3C- , F_3C- , H_3C-O- , F_2HC-O- , FH_2C-O- , F_3C-O- , C_{1-4} -알킬-O-, R^7-CH_2-O- 및 $R^7-(CH_2)_2-O-$ (여기서, 상기한 C_{1-4} -알킬-O-, R^7-CH_2-O- 및 $R^7-(CH_2)_2-O-$ 그룹은, 할로젠, 임의로 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환된 C_{1-2} -알킬-, 및 임의로 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환된 C_{1-2} -알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

로부터 서로 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중의 어느 하나 이상의 항에 있어서,

R^4 및 R^5 가,

하기로 이루어진 그룹 R^{4d}/R^{5d} :

H-

로부터 선택되는, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중의 어느 하나 이상의 항에 있어서,

R^6 이,

하기로 이루어진 그룹 R^{6b} :

H, C_{1-4} -알킬- 및 사이클로프로필- (여기서, 상기한 C_{1-4} -알킬- 그룹은 1 내지 9개의 불소 및/또는 염소 원자로 임의로 치환될 수 있다)

로부터 선택되는, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중의 어느 하나 이상의 항에 있어서,

R^6 이,

하기로 이루어진 그룹 R^{6c} :

H 및 C_{1-2} -알킬- (여기서, 상기한 C_{1-2} -알킬- 그룹은 1 내지 5개의 불소 및/또는 염소 원자로 임의로 치환될 수 있다)

로부터 선택되는, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제13항 중의 어느 하나 이상의 항에 있어서,

R^6 이,

하기로 이루어진 그룹 R^{6e} :

H₃C-, FH₂C-, F₂HC- 및 F₃C-

로부터 선택되는, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제12항 및 제14항 내지 제16항 중의 어느 하나 이상의 항에 있어서,

R⁷이,

하기로 이루어진 그룹 R^{7b}:

H, 페닐, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 (여기서, 상기한 페닐, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴- 그룹은, 할로겐, 및 임의로 1 내지 3개의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

로부터 선택되는, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제12항 및 제14항 내지 제16항 중의 어느 하나 이상의 항에 있어서,

R⁷이,

하기로 이루어진 그룹 R^{7c}:

H 및 페닐 (여기서, 상기한 페닐 그룹은, 할로겐, 및 임의로 1 내지 3개의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

로부터 선택되는, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중의 어느 하나 이상의 항에 있어서,

R⁸이,

하기로 이루어진 그룹 R^{8b}:

C₃₋₆-사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬- (여기서, 상기한 C₃₋₆-사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬- 그룹은, HO-, 불소, 및 임의로 1 내지 7개의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

로부터 선택되는, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중의 어느 하나 이상의 항에 있어서,

R⁸이,

하기로 이루어진 그룹 R^{8c1}:

C₃₋₆-사이클로알킬, 및 N 또는 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 포화된 4 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클 (여기서, 상기한 C₃₋₆-사이클로알킬 및 헤테로사이클릴- 그룹은, HO-, 불소, 및 임의로 1 내지 7개의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

로부터 선택되는, 화합물.

청구항 21

약물(medicament)로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제20항 중의 어느 하나 이상의 항에 따르는 화합물들 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 토오토머들, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 용매화물들, 이들의 수화물들 또는 이들의 염들.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중의 하나 이상의 항에 따르는 적어도 하나의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 토오토머들, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 용매화물들, 이들의 수화물들 또는 이들의 염들을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 23

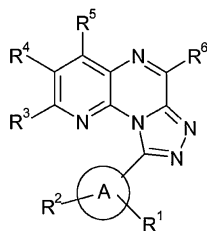
(1) 인지 결핍 증상을 포함한 장애; (2) 증후성 정신 장애를 포함하는 기질성 치매; (3) 정신 지체; (4) 기분 [감정] 장애; (5) 불안 장애를 포함하는 신경증성, 스트레스 연관 및 신체형 장애; (6) 일반적으로 아동기 및 청소년기에 발병된 행동 및 감정 장애, 주의력 결핍 과잉행동 증후군(ADHD) 및 자폐 스펙트럼 장애; (7) 심리적 발달 장애, 학업 기술의 발달 장애; (8) 정신분열증 및 기타 정신 장애; (9) 성인의 성격 및 행동 장애; (10) 정신활성 물질 사용에 의한 정신 및 행동 장애; (11) 추체외로 및 운동 장애; (12) 에피소드 및 발작 장애, 간질; (13) 중추 신경계에 주로 영향을 미치는 전신 위축, 운동 실조; (14) 생리적 장애 및 신체적 요인과 관련된 행동 증후군; (15) 과도한 성적 충동을 포함하는 성기능 장애; (16) 허위성 장애; (17) 지각, 집중력, 인지, 학습 또는 기억에 관련되는 인지 장애의 치료, 호전 및/또는 예방; (18) 노화 관련된 학습 및 기억 장애와 관련된 인지 장애의 치료, 호전 및/또는 예방; (19) 노화 관련된 기억 손실; (20) 혈관성 치매; (21) 두개뇌 외상; (22) 뇌졸중; (23) 뇌졸중 후 발생하는 치매(뇌졸중후 치매); (24) 외상후 치매; (25) 일반적 집중력 장애; (26) 학습과 기억의 문제를 가진 아동의 집중력 장애; (27) 알츠하이머병; (28) 루이소체 치매; (29) 픽 증후군(Pick's syndrome)을 포함하는, 전두엽의 변성증 동반 치매; (30) 파킨슨병; (31) 진행성 핵 마비; (32) 피질 기저부 변성증 동반 치매; (33) 근위축성 측삭 경화증(ALS); (34) 헌팅턴병; (35) 다발성 경화증; (36) 시상 변성증; (37) 크로이츠펠트-야콥 치매; (38) HIV 치매; (38) 치매 동반 정신분열증 또는 코르사코프 정신병; (39) 수면 장애; (40) 양극성 장애; (41) 대사 증후군; (42) 비만; (43) 진성 당뇨병; (44) 고혈당증; (45) 이상지질혈증; (46) 내당능 이상; (47) 고환, 뇌, 소장, 골격근, 심장, 폐, 흉선 또는 비장의 질환 및 (48) 통증 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제20항 중의 하나 이상의 항에 따르는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 토오토머들, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 용매화물들, 이들의 수화물들 또는 이들의 염들, 또는 제22항에 따르는 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 중추 신경계 질환 및 기타 질환들을 치료하는데 유용한, 포스포디에스테라제 2 및/또는 10의 억제제인 화학식 I의 4-메틸-2,3,5,9,9b-펜타아자-사이클로펜타[a]나프탈렌 유도체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 약제학적 조성물의 제조 방법 및 본 발명에 따르는 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0002] [화학식 I]



[0003]

배경 기술

- [0004] 인지 기능장애는 알츠하이머병(AD), 파킨슨병 및 치매와 같은 신경학적 장애 뿐만 아니라 정신분열증, 우울증 및 양극성 장애와 같은 정신 장애를 포함하는 다수의 중추 신경계 장애에서 역할을 한다. 세계 인구가 고령화됨에 따라, 치매 및 AD 환자의 수가 증가하고 있다. 따라서, 대부분의 사람들은 이들 신경학적 질환에 관련된 인지 결핍에 친숙하다(참조: Massoud and Gauthier, 2010).
- [0005] 그러나, 또한 정신 장애 중에서 인지 장애는 질환의 진행 및 치료 결과에 악영향을 미친다. 가장 두드러진 예는 정신분열증이다. 정신분열증은 3가지 별개의 질환 도메인들: 양성 증상(환각, 망상 및 흥분의 정신병 에피소드), 음성 증상(사회적 철회, 쾌감상실, 맥빠짐 효과) 및 인지 결핍(실행 기능, 언어 학습 및 기억, 언어 유창의 결핍)으로 분류할 수 있는 이종 증상 그림(heterogeneous symptomatic picture)(참조: American Psychiatric Association, 1994)을 갖는다(참조: Thompson and Meltzer, 1993).
- [0006] 양성 증상은 도파민 D2 수용체 길항제 및 제2 세대 항정신병약에 의해 본질적으로 경감되는 반면, 음성 증상 및 인지 결핍은 현재 치료에 의해 거의 영향을 받지 않는다. 따라서, 정신분열증에서의 인지 결핍에 대한 연구가 지난 몇 년 동안 강화되어 왔다. 매트릭스(MATRICES)라고 불리는 세계적인 네트워크 이니셔티브(worldwide network initiative)는, 더 깊게 인지 결핍을 특성화하고 새로운 치료법을 찾기 위해 설립되었다(참조: Young et al., 2009).
- [0007] 그러나, 인지 장애는 또한 우울증, 양극성 장애 환자(참조: Sachs et al., 2007; Pavuluri et al., 2009) 및 일반적으로 유아기, 아동기 및 청소년기에 처음 진단받은 장애, 예를 들면, 주의력 결핍/과잉행동 장애(ADHD)를 갖는 많은 환자(참조: Jucaite et al., 2005; Turner et al., 2003)에서도 볼 수 있다.
- [0008] 우울증은 일상 생활을 극도로 손상시키는 심각한 정신 장애이다. 이의 유병률은, WHO에 따르면 2%의 발생률을 갖는 세계 인구의 약 10%이다. 여성이 남성보다 더 영향을 받고 나이 많은 사람이 젊은 사람보다 더 많은 영향을 받는다. 상기 장애는, 주로, 질환의 진행 및 영구적인 완전 상해(total disability)에 기인하는 평생 치료를 암시한다.
- [0009] 상기 질환의 가장 두드러진 증상은 쾌감상실, 절망감, 자존감 감소, 식욕 상실 및 수면 장애이다. 자살 충동 또한 일반적인 우울증 증상이고, 우울증 환자의 약 10%(참조: Holma et al., 2010)가 자살을 시도한다. 우울증은 흔히 불안 장애와 결합된다. 흥미롭게도, 우울증은 또한 각종 인지 장애들에 규칙적으로 관련있다(참조: Gualtieri et al., 2006; Mandelli et al., 2006)는 것은 덜 알려져 있다. 여기서, 주의력 및 실행 기능의 결핍이 대부분 보고되어 있다(참조: Paelecke-Habermann et al., 2005). 인지 결핍은 상기 질환의 발생에 관련되는 것으로 논의되고 있다(참조: Beck depression model, Beck, 2008). 보다 최근의 연구는, 인지 결핍의 중증도가 특정 항우울제 치료에 대한 비반응성(non-response)을 예측할 수 있음을 나타낸다(참조: Dunkin et al., 2000; Gorlyn et al., 2008).
- [0010] 지금까지, 현재의 항우울제 치료요법은 인지 결핍에 대해 충분하지 않은 것처럼 보인다. 고령자 항우울제는 학습 및 기억의 동물 모델에서 아마도 이들의 항콜린 성분에 기인하여 기억을 손상시키는 것으로 보고되어 있다(참조: Kumar and Kulkarni, 1996). 반면, SSRI, 특히 플루옥세틴은 다른 설치류 모델에서 해마 의존 학습이 아니라 해마 독립 학습을 손상시키는 것으로 기재되어 있다(참조: Valluzi and Chan, 2007). 적어도, 현재의 임상 치료요법에서, 인지 결핍을 완전히 역전시키는 것은 불가능하다. 따라서, 성공적으로 치료된 우울증 환자에서, 인지 성능은 향상될 수 있었지만, 정상화되지는 않았다(참조: Gualtieri et al., 2006). 따라서, 인지 장애에 대한 높은 효능을 갖는 항우울제는 질환 결과를 개선시킬 수 있다.
- [0011] 양극성 장애는, 기분 장애의 심각한 증상 뿐만 아니라 조병 에피소드 및 인지 결핍을 포함하는 복잡한 증상을 특징으로 한다. 정신 질환의 진단 및 통계 편람 제4판 및 국제 분류는, 우울증 또는 조병[정신] 증상 및 에피소드가 지배적인지의 여부 그리고 에피소드의 빈도수에 기초하여 양극성 장애의 하위그룹들을 권고한다(참조: Gaiwani, 2009). 양극성 장애의 치료에 일반적으로 사용되는 약물학적 제제는 리튬; 항경련제, 예를 들면, 발프로에이트, 카바마제핀 및 라모트리진을 포함하며; 최근 몇 년 동안 비정형적인 항정신병약의 사용 증가를 목격하였다(참조: Altamura et al., 2011). 현재 치료요법의 문제로서, 항경련제 치료에 대한 내성과 치료 난치성 증례의 30%의 발생이 기술되었다(참조: Post and Weiss, 2010; Gaiwani, 2009).
- [0012] 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD)는 주로 임상적 증후들에 의해 정의되는 중추 신경계 장애이다. ADHD는 사람의 이종 증상 패턴을 나타낸다. 가장 중요한 지표는 주로 소년에게서 보여지는 주의력 결핍, 충동성 및 과잉행동이다. 이 질환은 어린 나이에 시작하고, 증상은 아동기 동안 가장 강렬하다. 사춘기 이후, 질환의 징후는 더욱 잠복되고, 인지 장애에 초점을 맞추고 있다(참조: Jucaite et al. 2005; Turner et al. 2003). 현대 연

구가 병리메커니즘의 이해를 넓혔다 하더라도, 질환의 정확한 원인은 불분명하다.

- [0013] 흥미롭게도, ADHD에서 볼 수 있는 증상은 소위 선조체의 실행 루프(executive loop)의 과잉행동이 아니라 과소행동에 기인하는 것이다(참조: Winstanley et al., 2006; Pliszka, 2005). 실행 루프는 계획, 작업 기억 및 주의와 같은 인지 과정의 조절에 책임이 있다(참조: Benke et al., 2003; Easton et al., 2007). 루프 내의 전두엽 피질 또는 다른 경로들의 기능장애는, 충동, 및 외부에서 오는 자극을 필터하는 능력의 상실을 유도한다. 후자는 지속된 주의 및 과잉행동의 증상을 일으킨다(참조: Roberts and Wallis, 2000; Gonzales et al., 2000). 도파민 신경전달물질 시스템은 실행 루프의 활성을 조절하는데 중심적인 역할을 한다(참조: Jucaite et al., 2005). 이 결론은 또한 도파민 신경전달물질 시스템의 활성화를 목표로 하는 ADHD에 대한 현재 치료에 의해 지지된다(참조: Jucaite et al., 2005).
- [0014] 포스포디에스테라제(PDE)는 거의 모든 포유동물 세포에서 발견된다. 오늘까지, 포스포디에스테라제의 11개 부류가 포유동물에서 동정되었다(참조: Essayan, 2001). PDE가 세포 신호화에 임상적으로 관여한다는 것이 충분히 확립되어 있다. 구체적으로, PDE는 사이클릭 뉴클레오티드 cAMP 및/또는 cGMP를 불활성화시키는 것으로 공지되어 있다(참조: Soderling and Beavo, 2000). 사이클릭 뉴클레오티드 cAMP 및 cGMP는 아데닐릴 및 구아닐릴 사이클라제에 의해 합성되고, 많은 중요 세포 기능들을 제어하는 제2 메신저이다. cAMP 및 cGMP의 합성은 도파민 D1 및 D2 수용체를 포함하는 상이한 G-단백질 커플링된 수용체 타입들에 의해 조절된다(참조: Mutschler, 2001).
- [0015] 상이한 부류들의 포스포디에스테라제들은 이들의 기질 선택성이 다양하다. 따라서, 몇몇 부류는 단지 cAMP를, 나머지는 단지 cGMP를 가수분해한다. 몇몇 포스포디에스테라제, 예를 들면, 포스포디에스테라제 2 및 10은 cAMP 및 cGMP를 둘 다 불활성화시킨다(참조: Menniti et al., 2006).
- [0016] 또한, 유기체 내, 추가로 임의의 특정 조직 또는 기관 내의 상이한 포스포디에스테라제들의 분포에는 차이가 있다. 예를 들면, 뇌 내의 포스포디에스테라제들의 분포 패턴은 매우 특이적이다(참조: Menniti et al., 2006).
- [0017] 최종적으로, 포스포디에스테라제 부류들은 상이한 조절 특성 및 세포내 위치를 갖고, 일부는 세포막에 결합되고, 일부는 세포질에서 분리되고, 추가로 다양한 세포내 구획들에서의 분열이 보고되어 있다(참조: Conti and Jin, 1999).
- [0018] 상이한 PDE 효소 부류들의 기능 및 위치에서의 이러한 차이는, 개별 포스포디에스테라제들이 많은 상이한 생리학적 과정들을 조절하는데 선택적으로 관여하고 있음을 시사한다. 따라서, 선택적인 포스포디에스테라제 억제제들은 미세한 특이성으로 상이한 생리학적 및 병태생리학적 과정들을 조절할 수 있다.
- [0019] PDE2 및 PDE10은 cGMP 및 cAMP를 둘 다 가수분해한다(참조: Menniti et al., 2006; Soderling et al., 1999; Kotera et al., 1999).
- [0020] 이들은 모두 뇌에서 풍부하게 발견되어 CNS 기능에서의 이들의 관련성을 나타낸다(참조: Bolger et al., 1994; Menniti et al., 2001).
- [0021] PDE2 mRNA는 주로 후각 신경구, 후각 결절, 피질, 편도체, 선조체 및 해마에 분포하고 있다(참조: Lakics et al., 2005; van Staveren et al., 2003). PDE10(PDE10A)은 측좌핵 및 미상 내과피에서 주로 발견된다. 중간 발현을 갖는 영역은 시상, 해마, 전두엽 피질 및 후각 결절이다(참조: Menniti et al., 2001).
- [0022] PDE2 및 PDE10의 기능 및 발현 패턴에는 확실히 미세한 차이가 존재하지만, 해마, 피질 및 선조체에서의 PDE2의 발현 및 선조체, 해마 및 전두엽 피질에서의 PDE10의 발현은 학습 및/또는 기억/인지의 메커니즘에 관여함을 나타낸다. 이는, cGMP 및 cAMP 둘 다의 증가된 수준이 단기 및 장기 강화작용(LTP: long term potentiation) 형성의 과정에 관여한다는 사실에 의해 추가로 지지된다(참조: Blokland et al., 2006; Prickaerts et al., 2002). LTP는 장기 기억의 전기생리학적 근거로서 간주된다(참조: Baddeley, 2003). 문헌[참조: Boess et al. (2004)]은 PDE2 억제제가 LTP의 생성을 증폭시킨다는 것을 보여준다. 추가로, 선택적 PDE2 억제제 BAY60-7550이 상이한 동물 모델에서 래트 및 마우스의 학습 및 기억을 증대시키는 것으로 보고되어 있다(참조: Boess et al., 2004; Rutten et al., 2006). 선택적 PDE10 억제제, 예를 들면, 파파베린 및 MP-10에 대해 유사한 전-인지 효과가 기재되어 있다. 문헌[참조: Rodefer et al. (2005)]은 파파베린이 래트에게 NMDA 길항제인 펜사이클리딘의 아만성 투여에 의해 유발되는 주의력 세트-변경 결핍(attentional set-shifting deficit)을 역전시킨다는 것을 발견하였다. 문헌[참조: Grauer et al. (2009)]은 새로운 물체 인식에서 그리고 래트의 음향 놀람 반응의 선행자극 억제(prepulse inhibition)에서, 인지 결핍에 대한 파파베린 및 MP-10의 긍정적인 효과를 나타낼 수 있다. 이들 데이터는 PDE2 및/또는 PDE10의 전인지 효과 및 인지에 대한 PDE2 및 PDE10의 시너지 효과를

지지한다.

- [0023] 또한, 측좌핵(선조체의 일부), 후각 신경구, 후각 결절 및 편도체에서의 PDE2의 발현, 및 측좌핵, 후각 결절 및 시상에서 PDE10의 발현은, 불안 및 우울증의 병태생리에서의 PDE2 및 PDE10의 추가의 참여를 지지한다(참조: Modell et al., 1990). 이는 생체내 연구에 의해 지지된다. 선택적인 PDE2 억제제 BAY60-7550 및 ND-7001은 불안 및 스트레스 유도된 행동의 동물 모델에 효과적인 것으로 기재되어 있다(참조: Masood et al., 2008, 2009).
- [0024] PDE10 억제의 전-인지 및 항우울제 가능성 이외에도, PDE10 억제제의 추가의 항정신병약 가능성에 대한 증거가 존재한다. 선조체에서, PDE10은 주로 중간 가지 신경세포(medium spiny neuron)들에서 시냅스 후 발견된다(참조: Xie et al., 2006). 당해 위치에 의해, PDE10은, 선조체에서 정신병의 병리메커니즘에 있어서 지배적인 역할을 하는 2개 신경전달물질 시스템인 도파민 및 글루타메이트 입력에 의해 유도된 신호 캐스케이드에 중요한 영향을 미칠 수 있다. 중간 가지 신경세포로의 도파민 입력에 초점을 맞춰, cAMP 및 cGMP 수준을 상향 조절함으로써, PDE10A 억제제는 D1 작용제 및 D2 길항제로서 작용하는데, 그 이유는, Gs-단백질 결합된 도파민 D1 수용체의 활성화는 세포내 cAMP를 증가시키는 반면 Gi-단백질 결합된 도파민 D2 수용체의 활성화는 아데닐릴 사이클라제 활성의 억제를 통해 세포내 cAMP 수준을 감소시키기 때문이다(참조: Mutschler et al., 2001). 따라서, PDE10 억제제는 다수의 정신분열증 동물 모델에서 활성인 것으로 보고되어 있다(참조: Schmidt et al., 2008; Siuciak et al., 2006; Grauer et al., 2009).
- [0025] PDE10 억제제는 최근 문헌(참조: J. Med. Chem, 2011, 54, 7621-7638)에 기재되어 있다.
- [0026] 중추 신경계(CNS)에서 의도하는 작용을 갖는 약물의 경우, 뇌의 간질 공간(interstitial space)들에서 결합되지 않은 약물은 작용 부위와 직접 접촉하거나 평형 상태에 있는 것으로 간주된다(참조: de Lange and Danhof, 2002). 일반적으로, 결합되지 않거나 유리된 약물은 신체 내에서 약물 표적들과의 상호작용에 이용가능한 종인 것으로 인정되고, 이는 유리 약물 가설로서 칭명된다.
- [0027] 뇌척수액(CSF)이 뇌 조직과 직접 접촉하기 때문에, 이는 뇌 간질액 농도와 용이하게 평형을 유지하는 것으로 가정되어(참조: Meineke et al., 2002; Shen et al., 2004), CSF 농도가 임상 약리학 연구에서 약물 미결합 농도를 위한 통상의 대체 척도로서 사용되도록 한다(참조: Bonati et al., 1982; Cherubin et al., 1989; Garver, 1989; Reiter and Doron, 1996; Ostermann et al., 2004). 따라서, 중추 신경계에서 의도된 작용을 갖는 화합물의 경우, 이들은 CNS에서 높은 약리학적 활성을 갖기 위해 높은 CSF 농도에 도달하고 높은 CSF 대 혈장 비에 도달하는 것이 중요하다.
- [0028] 생체 이물질에 의한 hERG 채널의 억제 및 후속적인 지연 심장 재분극은, 문헌(Sanguinetti et al., 1995, Cell, Apr. 21, 81(2):299-307)에 의해 확립된 바와 같은 특성의 다형성(polymorphic) 심실 빈맥성 부정맥, 염전성 심실빈맥(torsade de pointes)의 위험 증가 및 후속적인 증거인 큰 몸체와 관련된다. 본 발명의 화합물에 의해 도시된 것과 같은 낮은 hERG 채널 억제는 그 자체로 치료학에 매우 바람직하다.
- [0029] PDE2 억제제의 다수 부류가 공지되어 있다. 이미다조트리아지논은, 예를 들어, 기억력 결핍, 인지 장애, 치매 및 알츠하이머병의 치료를 위한 제WO 2002/068423호에서 특허청구된다. 옥신들은 치매를 치료하기 위한 제WO 2005/041957호에 기재되어 있다. PDE2의 추가의 억제제는 불안 및 우울증을 치료하기 위한 제WO 2007/121319호, 신경학적 및 정신의학적 장애를 치료하기 위한 제WO 2013/034761호, 제WO 2012/104293호 및 제WO 2013/000924호, 관절염, 암, 부종 및 패혈증성 쇼크를 치료하기 위한 제WO 2006/072615호, 제WO 2006/072612호, 제WO 2006/024640호 및 제WO 2005/113517호, 신부전 및 간부전, 간 기능장애, 하지 불안 증후군, 류마티스 장애, 관절염, 비염, 천식 및 비만을 치료하기 위한 제WO 2005/063723호, 암 및 혈전성 장애를 치료하기 위한 제WO 2005/041957호, 협심증 및 고혈압을 치료하기 위한 제WO 2006/102728호, 심혈관 장애, 발기 부전, 염증 및 신부전을 치료하기 위한 제WO 2008/043461호 및, 예를 들면, 치매, 기억 장애, 암 및 골다공증을 치료하기 위한 제WO 2005/061497호로부터 공지되어 있다.
- [0030] 최종적으로, 벤조디아제핀은 불안, 우울증, ADHD, 신경변성, 알츠하이머병 및 정신병을 포함하는 CNC 질환의 일반적인 치료를 위한 제WO 2005/063723호에 기재되어 있다.

발명의 내용

- [0031] 발명의 목적

- [0032] 본 발명에 이르러, 화학식 I에 따르는 본 발명의 화합물이 포스포디에스테라제 2 및/또는 10의 효과적인 억제제인 것으로 밝혀졌다. 포스포디에스테라제 2 및/또는 10 효소에 대한 억제성 이외에도, 본 발명의 화합물은 유리한 약동학적 특성을 추가로 제공한다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 뇌척수액(CSF)에서 고농도를 나타내고, 높은 CSF 대 혈장 비를 갖고, 이는 질환 치료를 위한 화합물의 낮은 효능성 용량으로 변형되고, 그 결과 부작용의 최소화와 같은 추가의 잠재적인 이점으로 변형된다. 또한, 본 발명의 화합물은 우수한 대사 안정성, 및 생물학적 활성 대사산물 형성의 낮은 가능성 및 낮은 hERG 칼륨 채널 억제를 보여준다.
- [0033] 따라서, 본 발명의 하나의 측면은, 포스포디에스테라제 2 및/또는 10의 억제제로서의 화학식 I의 화합물들, 이들의 토오토머들, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 용매화물들, 이들의 수화물들 및 이들의 염들에 관한 것이다.
- [0034] 본 발명의 또 하나의 측면은, 뇌척수액(CSF)에서 고농도에 도달하고/도달하거나 높은 CSF 대 혈장 비를 갖는, 포스포디에스테라제 2 및/또는 10의 억제제로서의 화학식 I의 화합물들, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 용매화물들, 이들의 수화물들 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염들에 관한 것이다.
- [0035] 본 발명의 또 하나의 측면은, 우수한 대사 안정성을 보여주는, 포스포디에스테라제 2 및/또는 10의 억제제로서의 화학식 I의 화합물들, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 용매화물들, 이들의 수화물들 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염들에 관한 것이다.
- [0036] 본 발명의 또 하나의 측면은, 낮은 hERG 채널 억제를 갖는 포스포디에스테라제 2 및/또는 10의 억제제로서의 화학식 I의 화합물들, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 용매화물들, 이들의 수화물들 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염들에 관한 것이다.
- [0037] 본 발명의 또 하나의 측면은, 생물학적 활성 대사산물 형성의 낮은 가능성을 갖는 포스포디에스테라제 2 및/또는 10의 억제제로서의 화학식 I의 화합물들, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 용매화물들, 이들의 수화물들 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염들에 관한 것이다.
- [0038] 본 발명의 추가의 측면은, 적어도 하나의 화학식 I의 화합물들, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 용매화물들, 이들의 수화물들 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염들을 임의로 하나 이상의 불활성 담체 및/또는 희석제와 함께 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0039] 본 발명의 추가의 측면은, PDE2 및/또는 PDE10 과잉행동 및/또는 cAMP 및/또는 cGMP 기능저하와 관련된 장애의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물들, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 용매화물들, 이들의 수화물들 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염들, 또는 화학식 I의 화합물들, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 용매화물들, 이들의 수화물들 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염들을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0040] 본 발명의 또 하나의 측면은, 본 발명의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0041] 본 발명의 추가의 측면은, PDE2 및/또는 PDE10 과잉행동 및/또는 cAMP 및/또는 cGMP 기능저하의 억제로 영향을 받을 수 있는 질환 또는 상태, 예를 들면, (1) 인지 결핍 증상을 포함한 장애; (2) 증후성 정신 장애를 포함하는 기질성 치매; (3) 정신 지체; (4) 기분 감정 장애; (5) 불안 장애를 포함하는 신경증성, 스트레스 연관 및 신체형 장애; (6) 일반적으로 아동기 및 청소년기에 발병된 행동 및 감정 장애, 자폐 스펙트럼 장애를 포함하는 주의력 결핍 과잉행동 증후군(ADHD); (7) 심리적 발달 장애, 학업 기술의 발달 장애; (8) 정신분열증 및 기타 정신 장애; (9) 성인의 성격 및 행동 장애; (10) 정신활성 물질 사용에 의한 정신 및 행동 장애; (11) 추체외로 및 운동 장애; (12) 에피소드 및 발작 장애, 간질; (13) 중추 신경계에 주로 영향을 미치는 전신 위축, 운동 실조; (14) 생리적 장애 및 신체적 요인과 관련된 행동 증후군; (15) 과도한 성적 충동을 포함하는 성기능 장애; (16) 허위성 장애의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물들, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 용매화물들, 이들의 수화물들 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염들, 또는 화학식 I의 화합물들, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 용매화물들, 이들의 수화물들 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염들을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0042] 또한, 본 발명의 화합물은 지각, 집중력, 인지, 학습 또는 기억에 관련되는 인지 장애의 치료, 호전 및/또는 예방용으로 사용될 수 있다.
- [0043] 또한, 본 발명의 화합물은 노화 관련된 학습 및 기억 장애와 관련된 인지 장애, 노화 관련된 기억 손실, 혈관성

치매, 두개뇌 외상, 뇌졸중, 뇌졸중 후 발생하는 치매(뇌졸중후 치매), 외상후 치매, 일반적 집중력 장애, 학습과 기억의 문제를 가진 아동의 집중력 장애, 알츠하이머병, 루이소체 치매, 전두엽의 변성증 동반 치매(이는 픽증후군(Pick's syndrome)을 포함한다), 파킨슨병, 진행성 핵 마비, 피질기저부 변성증 동반 치매, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅턴병, 다발성 경화증, 시상 변성증, 크로이츠펠트-야콥 치매, HIV 치매, 치매 동반 정신분열증 또는 코르사코프 정신병의 치료, 호전 및/또는 예방용으로 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 알츠하이머병의 치료용으로 사용될 수 있다.

[0044] 또한, 본 발명의 화합물은 염증성, 신경병증 및 골관절염 통증을 포함하지만 이에 한정되지 않는 통증 장애의 치료용으로 사용될 수 있다.

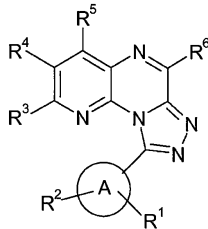
[0045] 또한, 본 발명의 화합물은 수면 장애, 양극성 장애, 대사 증후군, 비만, 진성 당뇨병, 고혈당증, 이상지질혈증, 내당능 이상, 또는 고환, 뇌, 소장, 골격근, 심장, 폐, 흉선 또는 비장의 질환의 치료용으로 사용될 수 있다.

[0046] 본 발명의 다른 목적은 상기 및 다음의 결과에서 직접 당해 기술분야의 숙련가에게 명백해질 것이다.

[0047] 상세한 설명

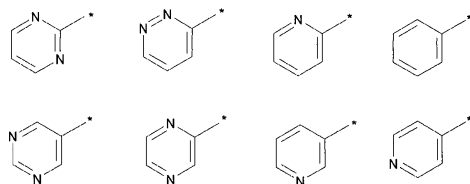
[0048] 제1 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물들, 이들의 토오토머들, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 용매화물들, 이들의 수화물들 및 이들의 염들에 관한 것이다.

[0049] 화학식 I



[0050] 상기 화학식 I에서,
[0051] A는,

[0052] A는,
[0053] 하기로 이루어진 그룹 A^a:



[0054]
[0055] (여기서, 상기한 페닐-, 피리디닐-, 피리미디닐-, 피리다지닐 및 피라지닐 그룹은 R¹ 및 R²로 치환된다)

[0056]로부터 선택되고;

[0057] R¹은,

[0058] 하기로 이루어진 그룹 R^{1a}:

[0059] H, 할로겐, NC-, C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬 및 R⁸-(CH₂)_n-O-(여기서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다) [여기서, 상기한 C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬 및 R⁸-(CH₂)_n-O- 그룹은, 할로겐, HO-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다]

[0060]로부터 선택되고,

- [0061] R^2 는,
- [0062] 하기로 이루어진 그룹 R^{2a} :
- [0063] H, HO-, 할로젠, C_{1-6} -알킬-, C_{1-6} -알킬-O-, C_{3-6} -사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴- C_{1-3} -알킬-, 페닐, 헤테로아릴, $R^8-(CH_2)_n-O-$ (여기서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다) 및 $R^8-(CH_2)_m-(CH)(CH_3)-(CH_2)_o-O-$ (여기서, m은 0, 1 또는 2이고, o는 0, 1 또는 2이다) [여기서, 상기한 C_{1-6} -알킬-, C_{1-6} -알킬-O-, C_{3-6} -사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴- C_{1-3} -알킬-, 페닐, 헤테로아릴, $R^8-(CH_2)_n-O-$ 및 $R^8-(CH_2)_m-(CH)(CH_3)-(CH_2)_o-O-$ 그룹은, 할로젠, HO-, 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C_{1-3} -알킬-O-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C_{1-3} -알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다]
- [0064] 로부터 선택되고,
- [0065] R^3 은,
- [0066] 하기로 이루어진 그룹 R^{3a} :
- [0067] H, 할로젠, NC-, C_{1-4} -알킬- 및 C_{3-6} -사이클로알킬- (여기서, 상기한 C_{1-4} -알킬- 및 C_{3-6} -사이클로알킬- 그룹은, 할로젠, NC-, HO-, C_{1-3} -알킬- 및 C_{1-3} -알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 9개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)
- [0068] 로부터 선택되고,
- [0069] R^4 및 R^5 는,
- [0070] 하기로 이루어진 그룹 R^{4a}/R^{5a} :
- [0071] H, 할로젠, NC-, HO-, C_{1-6} -알킬-, C_{1-6} -알킬-O-, C_{3-8} -사이클로알킬-, C_{3-8} -사이클로알킬- C_{1-3} -알킬-, C_{3-8} -사이클로알킬-O-, 헤테로사이클릴-O-, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, R^7-CH_2-O- 및 $R^7-(CH_2)_2-O-$ (여기서, 상기한 C_{1-6} -알킬-, C_{1-6} -알킬-O-, C_{3-8} -사이클로알킬-, C_{3-8} -사이클로알킬- C_{1-3} -알킬-, C_{3-8} -사이클로알킬-O-, 헤테로사이클릴-O-, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, R^7-CH_2-O- 및 $R^7-(CH_2)_2-O-$ 그룹은, 할로젠, 임의로 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환된 C_{1-2} -알킬-, 및 임의로 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환된 C_{1-2} -알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)
- [0072] 로부터 서로 독립적으로 선택되고,
- [0073] R^6 은,
- [0074] 하기로 이루어진 그룹 R^{6a} :
- [0075] H, NC-, C_{1-6} -알킬-, C_{3-8} -사이클로알킬-, C_{3-8} -사이클로알킬- C_{1-3} -알킬- 및 C_{3-8} -사이클로알킬-O- (여기서, 상기한 C_{1-6} -알킬- 그룹은 임의로 1 내지 3개의 할로젠 원자로 치환될 수 있다)
- [0076] 로부터 선택되고,
- [0077] R^7 은,
- [0078] 하기로 이루어진 그룹 R^{7a} :
- [0079] H, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 (여기서, 상기한 카보사이클릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 - 그룹은, HO-, 임의로 1 내지 3개의 할로젠 원자로 치환된 C_{1-4} -알킬-, 임의로 1 내지 3개의 할로젠 원자로 치

환된 C₁₋₄-알킬-0- 및 할로겐으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

[0080] 로부터 선택되고,

[0081] R⁸은,

[0082] 하기로 이루어진 그룹 R^{8a}:

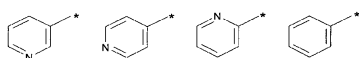
[0083] C₃₋₆-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐 및 피리딜 (여기서, 상기한 C₃₋₆-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐 및 피리딜 그룹은, HO-, 불소, 및 임의로 1 내지 7개의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

[0084] 로부터 선택된다.

[0085] 다른 언급이 없는 한, 그룹, 잔기 및 치환체, 특히 R¹, R², R³, R^{4/5}, R⁶, R⁷, R⁸ 및 A는 위에서와 같이 그리고 아래에서와 같이 정의된다. 잔기, 치환체 또는 그룹이 하나의 화합물에서 여러 번 발생하면, 이들은 동일하거나 상이한 의미를 가질 수 있다. 본 발명에 따르는 화합물의 그룹 및 치환체의 몇몇 바람직한 의미는 아래에 제시된다.

[0086] 본 발명의 추가의 양태에서, A는,

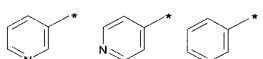
[0087] 하기로 이루어진 그룹 A^b:

[0088]  (여기서, 상기한 페닐- 및 피리디닐- 그룹은 R¹ 및 R²로 치환된다)

[0089] 로부터 선택된다.

[0090] 본 발명의 추가의 양태에서, A는,

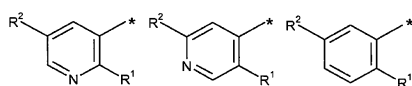
[0091] 하기로 이루어진 그룹 A^c:

[0092]  (여기서, 상기한 페닐- 및 피리디닐- 그룹은 R¹ 및 R²로 치환된다)

[0093] 로부터 선택된다.

[0094] 본 발명의 추가의 양태에서, A는,

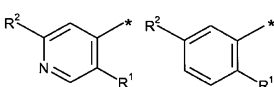
[0095] 하기로 이루어진 그룹 A^d:

[0096] 

[0097] 로부터 선택된다.

[0098] 본 발명의 추가의 양태에서, A는,

[0099] 하기로 이루어진 그룹 A^e:

[0100] 

[0101] 로부터 선택된다.

[0102] 본 발명의 추가의 양태에서, A는,

[0103] 하기로 이루어진 그룹 A^f:

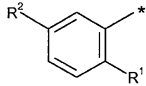


[0104] (여기서, 상기한 페닐- 그룹은 R¹ 및 R²로 치환된다)

[0105] 로부터 선택된다.

[0106] 본 발명의 추가의 양태에서, A는,

[0107] 하기로 이루어진 그룹 A^g:



[0108]

[0109] 로부터 선택된다.

[0110] 본 발명의 추가의 양태에서, R¹은,

[0111] 하기로 이루어진 그룹 R^{1b}:

[0112] H, 할로젠, C₁₋₆-알킬- 및 C₃₋₆-사이클로알킬 (여기서, 상기한 C₁₋₆-알킬- 및 C₃₋₆-사이클로알킬- 그룹은, 할로젠, HO-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)로부터 선택된다.

[0113] 본 발명의 추가의 양태에서, R¹은,

[0114] 하기로 이루어진 그룹 R^{1c}:

[0115] H, H₃C-, F₃C-, F₂HC-, FH₂C-, 불소, 염소 및 브롬

[0116] 으로부터 선택된다.

[0117] 본 발명의 추가의 양태에서, R¹은,

[0118] 하기로 이루어진 그룹 R^{1e1}:

[0119] H₃C, 불소 및 염소

[0120] 로부터 선택된다.

[0121] 본 발명의 추가의 양태에서, R¹은,

[0122] 하기로 이루어진 그룹 R^{1d}:

[0123] H, 불소 및 염소

[0124] 로부터 선택된다.

[0125] 본 발명의 추가의 양태에서, R²는,

[0126] 하기로 이루어진 그룹 R^{2a1}:

[0127] HO-, C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐, 헤테로아릴, R⁸-(CH₂)_n-O-(여기서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다) 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O-(여기서, m은 0, 1 또는 2이고, o는 0, 1 또는 2이다) [여기서, 상기한 C₁₋₆-알킬- 및 C₁₋₆-알킬-O- 그룹은, HO-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택

된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고, 상기한 C₁₋₆-알킬- 및 C₁₋₆-알킬-O- 그룹은, 할로젠, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 상기한 C₃₋₆-사이클로알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐, 헤테로아릴, R⁸-(CH₂)_n-O- 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O- 그룹은, 할로젠, HO-, 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다]

[0128] 로부터 선택된다.

[0129] 본 발명의 추가의 양태에서, R²는,

[0130] 하기로 이루어진 그룹 R^{2b}:

[0131] H, HO-, C₁₋₄-알킬-, C₁₋₄-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐, 헤테로아릴, R⁸-(CH₂)_n-O-(여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이다) 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O-(여기서, m은 0 또는 1이고, o는 0 또는 1이다) [여기서, 상기한 C₁₋₄-알킬-, C₁₋₄-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, R⁸-(CH₂)_n-O- 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O- 그룹은, 할로젠, HO-, 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다]

[0132] 로부터 선택된다.

[0133] 본 발명의 추가의 양태에서, R²는,

[0134] 하기로 이루어진 그룹 R^{2b1}:

[0135] HO-, C₁₋₄-알킬-, C₁₋₄-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐, 헤테로아릴, R⁸-(CH₂)_n-O-(여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이다) 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O-(여기서, m은 0 또는 1이고, o는 0 또는 1이다) [여기서, 상기한 C₁₋₄-알킬- 및 C₁₋₄-알킬-O- 그룹은, HO-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되고, 상기한 C₁₋₄-알킬- 및 C₁₋₄-알킬-O- 그룹은, 할로젠, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 상기한 C₃₋₆-사이클로알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, R⁸-(CH₂)_n-O- 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O- 그룹은, 할로젠, HO-, 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다]

[0136] 로부터 선택된다.

[0137] 본 발명의 추가의 양태에서, R²는,

[0138] 하기로 이루어진 그룹 R^{2c}:

[0139] H, HO-, C₁₋₄-알킬-, C₁₋₄-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, R⁸-(CH₂)_n-O-(여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이다) 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O-(여기서, m은 0 또는 1이고, o는 0 또는 1이다) [여기서, 상기한 C₁₋₄-알킬-, C₁₋₄-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, R⁸-(CH₂)_n-O- 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O- 그룹은,

할로젠, HO-, 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다]

[0140]로부터 선택된다.

[0141] 본 발명의 추가의 양태에서, R²는,

[0142] 하기로 이루어진 그룹 R^{2c1}:

[0143] HO-, C₁₋₄-알킬-, C₁₋₄-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, 헤테로사이클릴, R⁸-(CH₂)_n-O- (여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이다) 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O- (여기서, m은 0 또는 1이고, o는 0 또는 1이다) [여기서, 상기한 C₁₋₄-알킬- 및 C₁₋₄-알킬-O- 그룹은, HO-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환체로 치환되고, 상기한 C₁₋₄-알킬- 및 C₁₋₄-알킬-O- 그룹은, 할로젠, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 상기한 C₃₋₆-사이클로알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, 헤테로사이클릴, R⁸-(CH₂)_n-O- 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O- 그룹은, 할로젠, HO-, 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다]

[0144]로부터 선택된다.

[0145] 본 발명의 추가의 양태에서, R²는,

[0146] 하기로 이루어진 그룹 R^{2d}:

[0147] H, HO-, C₁₋₄-알킬-, C₁₋₄-알킬-O-, N 또는 O로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하는 포화된 6원 모노사이클릭 헤테로사이클, R⁸-(CH₂)_n-O- (여기서, n은 0, 1 또는 2이다) 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O- (여기서, m은 0 또는 1이고, o는 0 또는 1이다) [여기서, 상기한 C₁₋₄-알킬-, C₁₋₄-알킬-O-, N 또는 O로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하는 포화된 6원 모노사이클릭 헤테로사이클, R⁸-(CH₂)_n-O- 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O- 그룹은, 할로젠, HO-, 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다]

[0148]로부터 선택된다.

[0149] 본 발명의 추가의 양태에서, R²는,

[0150] 하기로 이루어진 그룹 R^{2d1}:

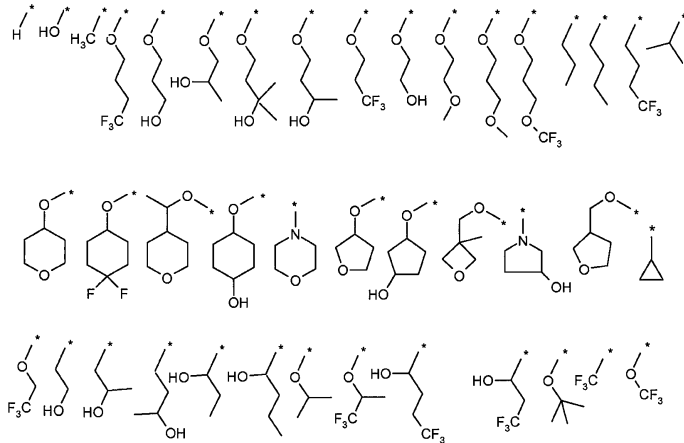
[0151] HO-, C₁₋₄-알킬-, C₁₋₄-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, N 또는 O로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하는 포화된 5 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클, R⁸-(CH₂)_n-O- (여기서, n은 0, 1 또는 2이다) 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O- (여기서, m은 0 또는 1이고, o는 0 또는 1이다) [여기서, 상기한 C₁₋₄-알킬- 및 C₁₋₄-알킬-O- 그룹은, HO-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환체로 치환되고, 상기한 C₁₋₄-알킬- 및 C₁₋₄-알킬-O- 그룹은, 할로젠, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 상기한 C₃₋₆-사이클로알킬-, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, N 또는 O로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하는 포화된 5 또는 6원

모노사이클릭 헤테로사이클, $R^8-(CH_2)_n-O-$ 및 $R^8-(CH_2)_m-(CH)(CH_3)-(CH_2)_o-O-$ 그룹은, 할로젠, HO-, 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C_{1-3} -알킬-O-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C_{1-3} -알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다]

[0152] 로부터 선택된다.

[0153] 본 발명의 추가의 양태에서, R^2 는,

[0154] 하기로 이루어진 그룹 R^{2e} :

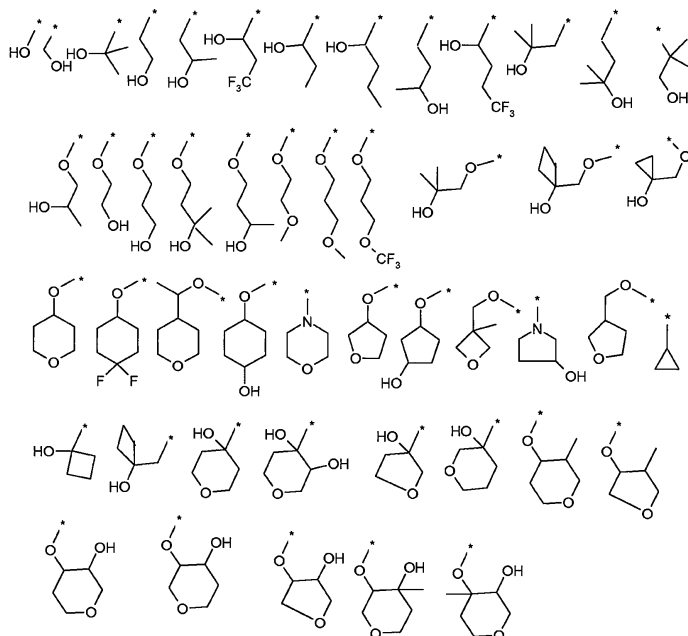


[0155]

[0156] 로부터 선택된다.

[0157] 본 발명의 추가의 양태에서, R^2 는,

[0158] 하기로 이루어진 그룹 R^{2e1} :

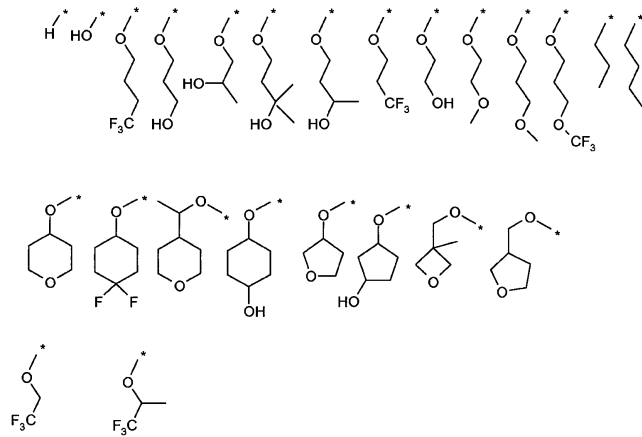


[0159]

[0160] 로부터 선택된다.

[0161] 본 발명의 추가의 양태에서, R^2 는,

[0162] 하기로 이루어진 그룹 R^{2f}:

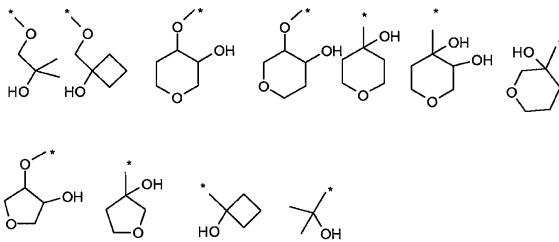


[0163]

[0164] 로부터 선택된다.

[0165] 본 발명의 추가의 양태에서, R²는,

[0166] 하기로 이루어진 그룹 R^{2f1}:



[0167]

[0168] 로부터 선택된다.

[0169] 본 발명의 추가의 양태에서, R³은,

[0170] 하기로 이루어진 그룹 R^{3a1}:

[0171] C₃₋₆-사이클로알킬- (여기서, 상기한 C₃₋₆-사이클로알킬- 그룹은, 할로젠, NC-, HO-, C₁₋₃-알킬- 및 C₁₋₃-알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 9개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

[0172] 로부터 선택된다.

[0173] 본 발명의 추가의 양태에서, R³은,

[0174] 하기로 이루어진 그룹 R^{3b}:

[0175] H, C₁₋₃-알킬-, 사이클로부틸- 및 사이클로프로필- (여기서, 상기한 C₁₋₃-알킬-, 사이클로부틸- 및 사이클로프로필- 그룹은, 할로젠, C₁₋₃-알킬-O-, NC- 및 HO-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 7개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

[0176] 로부터 선택된다.

[0177] 본 발명의 추가의 양태에서, R³은,

[0178] 하기로 이루어진 그룹 R^{3c}:

[0179] H 및 H₃C- 및 사이클로프로필- (여기서, 상기한 H₃C- 및 사이클로프로필- 그룹은 1 내지 3개의 불소 원자로 임의

로 치환될 수 있다)

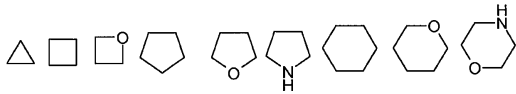
- [0180]로부터 선택된다.
- [0181]본 발명의 추가의 양태에서, R^3 은,
- [0182]하기로 이루어진 그룹 R^{3d} :
- [0183]H 및 H_3C- (여기서, 상기한 H_3C- 그룹은 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환될 수 있다)
- [0184]로부터 선택된다.
- [0185]본 발명의 추가의 양태에서, R^3 은,
- [0186]하기로 이루어진 그룹 R^{3e} :
- [0187]H
- [0188]로부터 선택된다.
- [0189]본 발명의 추가의 양태에서, R^3 은,
- [0190]하기로 이루어진 그룹 R^{3f} :
- [0191] H_3C- (여기서, 상기한 H_3C- 그룹은 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환될 수 있다)
- [0192]로부터 선택된다.
- [0193]본 발명의 추가의 양태에서, R^3 은,
- [0194]하기로 이루어진 그룹 R^{3g} :
- [0195]사이클로프로필- (여기서, 상기한 사이클로프로필- 그룹은, 할로젠, C_{1-3} -알킬-O-, NC- 및 HO-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 7개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)
- [0196]로부터 선택된다.
- [0197]본 발명의 추가의 양태에서, R^4 및 R^5 는,
- [0198]하기로 이루어진 그룹 R^{4b}/R^{5b} :
- [0199]H, 할로젠, HO-, H_3C- , F_3C- , H_3C-O- , F_2HC-O- , FH_2C-O- , F_3C-O- , C_{1-4} -알킬-O-, R^7-CH_2-O- 및 $R^7-(CH_2)_2-O-$ (여기서, 상기한 C_{1-4} -알킬-O-, R^7-CH_2-O- 및 $R^7-(CH_2)_2-O-$ 그룹은, 할로젠, 임의로 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환된 C_{1-2} -알킬-, 및 임의로 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환된 C_{1-2} -알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)
- [0200]로부터 서로 독립적으로 선택된다.
- [0201]본 발명의 추가의 양태에서, R^4 및 R^5 는,
- [0202]하기로 이루어진 그룹 R^{4c}/R^{5c} :
- [0203]H, 불소, 염소, 브롬, HO-, H_3C- , F_3C- , H_3C-O- , F_3C-O- 및 R^7-CH_2-O-
- [0204]로부터 서로 독립적으로 선택된다.
- [0205]본 발명의 추가의 양태에서, R^4 및 R^5 는,

- [0206] 하기로 이루어진 그룹 R^{4d}/R^{5d} :
- [0207] H-
- [0208] 로부터 선택된다.
- [0209] 본 발명의 추가의 양태에서, R^6 은,
- [0210] 하기로 이루어진 그룹 R^{6b} :
- [0211] H, C_{1-4} -알킬- 및 사이클로프로필- (여기서, 상기한 C_{1-4} -알킬- 그룹은 1 내지 9개의 불소 및/또는 염소 원자로 임의로 치환될 수 있다)
- [0212] 로부터 선택된다.
- [0213] 본 발명의 추가의 양태에서, R^6 은,
- [0214] 하기로 이루어진 그룹 R^{6c} :
- [0215] H 및 C_{1-2} -알킬- (여기서, 상기한 C_{1-2} -알킬- 그룹은 1 내지 5개의 불소 및/또는 염소 원자로 임의로 치환될 수 있다)
- [0216] 로부터 선택된다.
- [0217] 본 발명의 추가의 양태에서, R^6 은,
- [0218] 하기로 이루어진 그룹 R^{6d} :
- [0219] H, H_3C- , FH_2C- , F_2HC- 및 F_3C-
- [0220] 로부터 선택된다.
- [0221] 본 발명의 추가의 양태에서, R^6 은,
- [0222] 하기로 이루어진 그룹 R^{6e} :
- [0223] H_3C- , FH_2C- , F_2HC- 및 F_3C-
- [0224] 로부터 선택된다.
- [0225] 본 발명의 추가의 양태에서, R^6 은,
- [0226] 하기로 이루어진 그룹 R^{6f} :
- [0227] H_3C-
- [0228] 로부터 선택된다.
- [0229] 본 발명의 추가의 양태에서, R^7 은,
- [0230] 하기로 이루어진 그룹 R^{7b} :
- [0231] H, 페닐, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 (여기서, 상기한 페닐, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴- 그룹은, 할로젠, 및 임의로 1 내지 3개의 할로젠 원자로 치환된 C_{1-3} -알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)
- [0232] 로부터 선택된다.
- [0233] 본 발명의 추가의 양태에서, R^7 은,

- [0234] 하기로 이루어진 그룹 R^{7c} :
- [0235] H 및 페닐 (여기서, 상기한 페닐 그룹은, 할로젠, 및 임의로 1 내지 3개의 할로젠 원자로 치환된 C_{1-3} -알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)
- [0236] 로부터 선택된다.
- [0237] 본 발명의 추가의 양태에서, R^7 은,
- [0238] 하기로 이루어진 그룹 R^{7d} :
- [0239] H-
- [0240] 로부터 선택된다.
- [0241] 본 발명의 추가의 양태에서, R^8 은,
- [0242] 하기로 이루어진 그룹 R^{8b} :
- [0243] C_{3-6} -사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴- C_{1-3} -알킬- (여기서, 상기한 C_{3-6} -사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴- C_{1-3} -알킬- 그룹은, HO-, 불소, 및 임의로 1 내지 7개의 할로젠 원자로 치환된 C_{1-3} -알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)
- [0244] 로부터 선택된다.
- [0245] 본 발명의 추가의 양태에서, R^8 은,
- [0246] 하기로 이루어진 그룹 R^{8c} :
- [0247] C_{3-6} -사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 (여기서, 상기한 C_{3-6} -사이클로알킬 및 헤테로사이클릴- 그룹은, HO-, 불소, 및 임의로 1 내지 7개의 할로젠 원자로 치환된 C_{1-3} -알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)
- [0248] 로부터 선택된다.
- [0249] 본 발명의 추가의 양태에서, R^8 은,
- [0250] 하기로 이루어진 그룹 R^{8c1} :
- [0251] C_{3-6} -사이클로알킬, 및 N 또는 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 포화된 4 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클 (여기서, 상기한 C_{3-6} -사이클로알킬 및 헤테로사이클릴- 그룹은, HO-, 불소, 및 임의로 1 내지 7개의 할로젠 원자로 치환된 C_{1-3} -알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)
- [0252] 로부터 선택된다.
- [0253] 본 발명의 추가의 양태에서, R^8 은,
- [0254] 하기로 이루어진 그룹 R^{8d} :
-
- [0255] (여기서, 상기한 그룹은, HO-, 불소, 및 임의로 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환된 C_{1-3} -알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)
- [0256] 로부터 선택된다.

[0257] 본 발명의 추가의 양태에서, R⁸은,

[0258] 하기로 이루어진 그룹 R^{8d1}:

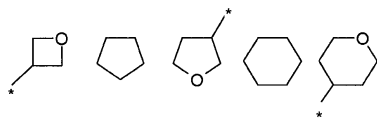


[0259] (여기서, 상기한 그룹은, HO-, 불소, 및 임의로 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

[0260] 로부터 선택된다.

[0261] 본 발명의 추가의 양태에서, R⁸은,

[0262] 하기로 이루어진 그룹 R^{8e}:

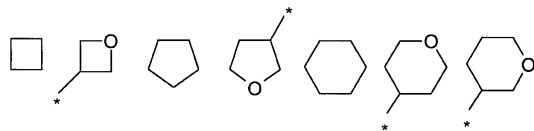


[0263] (여기서, 상기한 그룹은, HO-, 불소, 및 임의로 1 내지 3개의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

[0264] 로부터 선택된다.

[0265] 본 발명의 추가의 양태에서, R⁸은,

[0266] 하기로 이루어진 그룹 R^{8e1}:

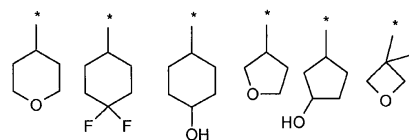


[0267] (여기서, 상기한 그룹은, HO-, 불소, 및 임의로 1 내지 3개의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

[0268] 로부터 선택된다.

[0269] 본 발명의 추가의 양태에서, R⁸은,

[0270] 하기로 이루어진 그룹 R^{8f}:



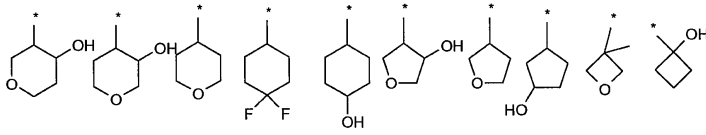
[0271]

[0272] 로부터 선택된다.

[0273] 본 발명의 추가의 양태에서, R⁸은,

[0274]

하기로 이루어진 그룹 R^{8f1}:



[0275]

[0276]

로부터 선택된다.

[0277]

각각의 R^{1x}, R^{2x}, R^{3x}, R^{4x/5x}, R^{6x}, R^{7x}, R^{8x} 및 A^x는 상기 기술된 상응하는 치환체에 대한 특성화된 개별 양태를 나타낸다. 따라서, 상기 정의에 의하면, 본 발명의 제1 측면의 바람직한 개별적 양태는 용어 (R^{1x}, R^{2x}, R^{3x}, R^{4x/5x}, R^{6x}, R^{7x}, R^{8x} 및 A^x)로 완전히 특성화되고, 여기서, 각각의 지수 x에 대해, "a"로부터 상기 제시된 가장 큰 문자에 이르는 개별 수치가 제시된다. 상기 정의를 참조하여 지수 x의 완전한 순열로 괄호 안의 용어로 기술된 모든 개별적 양태는 본 발명에 포함된다.

[0278]

하기 표 1은 예시적으로, 제1 라인으로부터 최종 라인으로 바람직함이 증가하는 순으로, 바람직한 것으로 간주되는 이러한 본 발명의 양태 E-1 내지 E-37을 제시한다. 이는, 표 1의 마지막 행의 항목으로 표시된 양태 E-37이 가장 바람직한 양태임을 의미한다.

[0279]

[표 1]

본 발명의 바람직한 양태 E-1 내지 E-37

	A ^x	R ^{1x}	R ^{2x}	R ^{3x}	R ^{4x} /R ^{5x}	R ^{6x}	R ^{7x}	R ^{8x}
E-1	A ^b	R ^{1b}	R ^{2a}	R ^{3b}	R ^{4b} /R ^{5b}	R ^{6b}	R ^{7b}	R ^{8a}
E-2	A ^c	R ^{1b}	R ^{2a}	R ^{3b}	R ^{4b} /R ^{5b}	R ^{6b}	R ^{7b}	R ^{8a}
E-3	A ^c	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b} /R ^{5b}	R ^{6b}	R ^{7c}	R ^{8b}
E-4	A ^c	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3c}	R ^{4c} /R ^{5c}	R ^{6b}	R ^{7c}	R ^{8c}
E-5	A ^c	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3c}	R ^{4c} /R ^{5c}	R ^{6b}	R ^{7d}	R ^{8c}
E-6	A ^c	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3c}	R ^{4c} /R ^{5c}	R ^{6c}	R ^{7c}	R ^{8c}
E-7	A ^c	R ^{1c}	R ^{2d}	R ^{3c}	R ^{4c} /R ^{5c}	R ^{6c}	R ^{7c}	R ^{8d}
E-8	A ^d	R ^{1c}	R ^{2d}	R ^{3d}	R ^{4d} /R ^{5d}	R ^{6c}	-	R ^{8d}
E-9	A ^e	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3d}	R ^{4d} /R ^{5d}	R ^{6e}	-	R ^{8f}
E-10	A ^e	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3d}	R ^{4d} /R ^{5d}	R ^{6f}	-	-
E-11	A ^f	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3d}	R ^{4d} /R ^{5d}	R ^{6e}	-	R ^{8f}
E-12	A ^f	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3d}	R ^{4d} /R ^{5d}	R ^{6f}	-	-
E-13	A ^f	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3d}	R ^{4d} /R ^{5d}	R ^{6e}	-	-
E-14	A ^f	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3d}	R ^{4d} /R ^{5d}	R ^{6f}	-	-
E-15	A ^a	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a1}	R ^{4a} /R ^{5a}	R ^{6a}	R ^{7a}	R ^{8a}
E-16	A ^b	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3a1}	R ^{4b} /R ^{5b}	R ^{6b}	R ^{7b}	R ^{8b}
E-17	A ^d	R ^{1c}	R ^{2d}	R ^{3a1}	R ^{4c} /R ^{5c}	R ^{6b}	-	R ^{8c}
E-18	A ^e	R ^{1c}	R ^{2d}	R ^{3a1}	R ^{4d} /R ^{5d}	R ^{6b}	-	R ^{8d}
E-19	A ^g	R ^{1c}	R ^{2d}	R ^{3a1}	R ^{4d} /R ^{5d}	R ^{6b}	-	R ^{8f}
E-20	A ^d	R ^{1c}	R ^{2d}	R ^{3g}	R ^{4d} /R ^{5d}	R ^{6b}	-	R ^{8c1}
E-21	A ^e	R ^{1c}	R ^{2d}	R ^{3g}	R ^{4d} /R ^{5d}	R ^{6b}	-	R ^{8d}
E-22	A ^g	R ^{1c}	R ^{2d}	R ^{3g}	R ^{4d} /R ^{5d}	R ^{6b}	-	R ^{8f}
E-23	A ^a	R ^{1a}	R ^{2a1}	R ^{3a}	R ^{4a} /R ^{5a}	R ^{6a}	R ^{7a}	R ^{8a}

[0280]

E-24	A ^b	R ^{1b}	R ^{2b1}	R ^{3a}	R ^{4c/R^{5c}}	R ^{6b}	R ^{7c}	R ^{8b}
E-25	A ^c	R ^{1c}	R ^{2b1}	R ^{3a}	R ^{4d/R^{5d}}	R ^{6c}	-	R ^{8c1}
E-26	A ^d	R ^{1c}	R ^{2c1}	R ^{3b}	R ^{4d/R^{5d}}	R ^{6c}	-	R ^{8d1}
E-27	A ^d	R ^{1c}	R ^{2d1}	R ^{3c}	R ^{4d/R^{5d}}	R ^{6d}	-	R ^{8e1}
E-28	A ^d	R ^{1c1}	R ^{2c1}	R ^{3c}	R ^{4d/R^{5d}}	R ^{6d}	-	R ^{8f1}
E-29	A ^e	R ^{1c}	R ^{2d1}	R ^{3b}	R ^{4d/R^{5d}}	R ^{6c}	-	R ^{8c1}
E-30	A ^e	R ^{1c}	R ^{2d1}	R ^{3b}	R ^{4d/R^{5d}}	R ^{6d}	-	R ^{8d1}
E-31	A ^e	R ^{1c1}	R ^{2e1}	R ^{3c}	R ^{4d/R^{5d}}	R ^{6e}	-	-
E-32	A ^f	R ^{1c}	R ^{2d1}	R ^{3b}	R ^{4d/R^{5d}}	R ^{6c}	-	R ^{8e1}
E-33	A ^f	R ^{1c1}	R ^{2e1}	R ^{3c}	R ^{4d/R^{5d}}	R ^{6e}	-	-
E-34	A ^f	R ^{1c1}	R ^{2f1}	R ^{3c}	R ^{4d/R^{5d}}	R ^{6f}	-	-
E-35	A ^g	R ^{1c}	R ^{2c1}	R ^{3b}	R ^{4d/R^{5d}}	R ^{6c}	-	R ^{8e1}
E-36	A ^g	R ^{1c}	R ^{2d1}	R ^{3c}	R ^{4d/R^{5d}}	R ^{6e}	-	R ^{8f1}
E-37	A ^g	R ^{1c1}	R ^{2f1}	R ^{3c}	R ^{4d/R^{5d}}	R ^{6f}	-	-

[0281]

[0282]

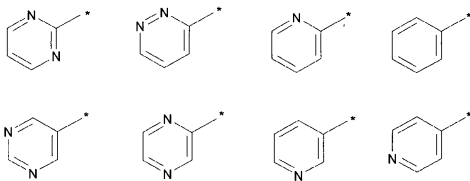
따라서, 예를 들면, E-15는

[0283]

A가,

[0284]

하기로 이루어진 그룹 A^a:



[0285]

[0286]

(여기서, 상기한 페닐-, 피리디닐-, 피리미디닐-, 피리다지닐- 및 피라지닐- 그룹은 R¹ 및 R²로 치환된다)

[0287]

로부터 선택되고;

[0288]

R¹이,

[0289]

하기로 이루어진 그룹 R^{1a}:

[0290]

H, 할로젠, NC-, C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬 및 R⁸-(CH₂)_n-O-(여기서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다) [여기서, 상기한 C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬 및 R⁸-(CH₂)_n-O- 그룹은, 할로젠, HO-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다]

[0291]

로부터 선택되고,

[0292]

R²가,

[0293]

하기로 이루어진 그룹 R^{2a}:

[0294]

H, HO-, 할로젠, C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐, 헤테로아릴, R⁸-(CH₂)_n-O-(여기서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다) 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O-(여기서,

m은 0, 1 또는 2이고, o는 0, 1 또는 2이다) [여기서, 상기한 C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐, 헤테로아릴, R⁸-(CH₂)_n-O- 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O- 그룹은, 할로젠, HO-, 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다]

[0295] 로부터 선택되고,

[0296] R³이,

[0297] 하기로 이루어진 그룹 R^{3a1}:

[0298] C₃₋₆-사이클로알킬- (여기서, 상기한 C₃₋₆-사이클로알킬- 그룹은, 할로젠, NC-, HO-, C₁₋₃-알킬- 및 C₁₋₃-알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 9개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

[0299] 로부터 선택되고,

[0300] R⁴ 및 R⁵가,

[0301] 하기로 이루어진 그룹 R^{4a}/R^{5a}:

[0302] H, 할로젠, NC-, HO-, C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₈-사이클로알킬-, C₃₋₈-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, C₃₋₈-사이클로알킬-O-, 헤테로사이클릴-O-, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, R⁷-CH₂-O- 및 R⁷-(CH₂)₂-O- (여기서, 상기한 C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₈-사이클로알킬-, C₃₋₈-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, C₃₋₈-사이클로알킬-O-, 헤테로사이클릴-O-, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, R⁷-CH₂-O- 및 R⁷-(CH₂)₂-O- 그룹은, 할로젠, 임의로 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₂-알킬-, 및 임의로 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₂-알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

[0303] 로부터 서로 독립적으로 선택되고,

[0304] R⁶이,

[0305] 하기로 이루어진 그룹 R^{6a}:

[0306] H, NC-, C₁₋₆-알킬-, C₃₋₈-사이클로알킬-, C₃₋₈-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬- 및 C₃₋₈-사이클로알킬-O- (여기서, 상기한 C₁₋₆-알킬- 그룹은 임의로 1 내지 3개의 할로젠 원자로 치환될 수 있다)

[0307] 로부터 선택되고,

[0308] R⁷이,

[0309] 하기로 이루어진 그룹 R^{7a}:

[0310] H, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 (여기서, 상기한 카보사이클릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 - 그룹은, HO-, 임의로 1 내지 3개의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄-알킬-, 임의로 1 내지 3개의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄-알킬-O- 및 할로젠으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

[0311] 로부터 선택되고,

[0312] R⁸이,

[0313] 하기로 이루어진 그룹 R^{8a}:

[0314] C₃₋₆-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐 및 피리딜 (여기서, 상기한 C₃₋₆-사이클로

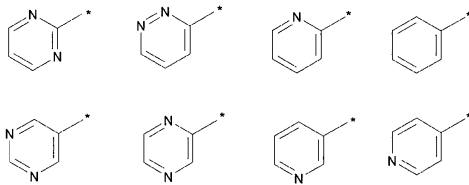
알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐 및 피리딜 그룹은, HO-, 불소, 및 임의로 1 내지 7개의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

[0315]로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물들, 이들의 토오토머들, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 용매화물들, 이들의 수화물들 및 이들의 염들을 포함한다.

[0316] 따라서, 예를 들면, E-23은

[0317] A가,

[0318] 하기로 이루어진 그룹 A^a:



[0319] (여기서, 상기한 페닐-, 피리디닐-, 피리미디닐-, 피리다지닐- 및 피라지닐- 그룹은 R¹ 및 R²로 치환된다)

[0320]로부터 선택되고,

[0321] R¹이,

[0322] 하기로 이루어진 그룹 R^{1a}:

[0323] H, 할로젠, NC-, C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬 및 R⁸-(CH₂)_n-O-(여기서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다) [여기서, 상기한 C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬 및 R⁸-(CH₂)_n-O- 그룹은, 할로젠, HO-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다]

[0324]로부터 선택되고,

[0325] R²가,

[0326] 하기로 이루어진 그룹 R^{2a1}:

[0327] HO-, C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐, 헤테로아릴, R⁸-(CH₂)_n-O-(여기서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다) 및 R⁸-(CH₂)_n-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O-(여기서, m은 0, 1 또는 2이고, o는 0, 1 또는 2이다) [여기서, 상기한 C₁₋₆-알킬- 및 C₁₋₆-알킬-O- 그룹은, HO-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고, 상기한 C₁₋₆-알킬- 및 C₁₋₆-알킬-O- 그룹은, 할로젠, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 상기한 C₃₋₆-사이클로알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐, 헤테로아릴, R⁸-(CH₂)_n-O- 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O- 그룹은, 할로젠, HO-, 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다]

[0328]로부터 선택되고,

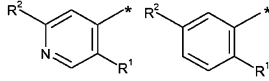
- [0330] R³이,
- [0331] 하기로 이루어진 그룹 R^{3a} :
- [0332] H, 할로겐, NC-, C₁₋₄-알킬- 및 C₃₋₆-사이클로알킬- (여기서, 상기한 C₁₋₄-알킬- 및 C₃₋₆-사이클로알킬- 그룹은, 할로겐, NC-, HO-, C₁₋₃-알킬- 및 C₁₋₃-알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 9개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)
- [0333] 로부터 선택되고,
- [0334] R⁴ 및 R⁵가,
- [0335] 하기로 이루어진 그룹 R^{4a}/R^{5a} :
- [0336] H, 할로겐, NC-, HO-, C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₈-사이클로알킬-, C₃₋₈-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, C₃₋₈-사이클로알킬-O-, 헤테로사이클릴-, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, R⁷-CH₂-O- 및 R⁷-(CH₂)₂-O- (여기서, 상기한 C₁₋₆-알킬-, C₁₋₆-알킬-O-, C₃₋₈-사이클로알킬-, C₃₋₈-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, C₃₋₈-사이클로알킬-O-, 헤테로사이클릴-, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, R⁷-CH₂-O- 및 R⁷-(CH₂)₂-O- 그룹은, 할로겐, 임의로 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₂-알킬-, 및 임의로 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₂-알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)
- [0337] 로부터 서로 독립적으로 선택되고,
- [0338] R⁶이,
- [0339] 하기로 이루어진 그룹 R^{6a} :
- [0340] H, NC-, C₁₋₆-알킬-, C₃₋₈-사이클로알킬-, C₃₋₈-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬- 및 C₃₋₈-사이클로알킬-O- (여기서, 상기한 C₁₋₆-알킬- 그룹은 임의로 1 내지 3개의 할로겐 원자로 치환될 수 있다)
- [0341] 로부터 선택되고,
- [0342] R⁷이,
- [0343] 하기로 이루어진 그룹 R^{7a} :
- [0344] H, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 (여기서, 상기한 카보사이클릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴- 그룹은, HO-, 임의로 1 내지 3개의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₄-알킬-, 임의로 1 내지 3개의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₄-알킬-O- 및 할로겐으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)
- [0345] 로부터 선택되고,
- [0346] R⁸이,
- [0347] 하기로 이루어진 그룹 R^{8a} :
- [0348] C₃₋₆-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐 및 피리딜 (여기서, 상기한 C₃₋₆-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 페닐 및 피리딜 그룹은, HO-, 불소, 및 임의로 1 내지 7개의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)
- [0349] 로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물들, 이들의 토오토머들, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 용

매화물들, 이들의 수화물들 및 이들의 염들을 포함한다.

[0350] 따라서, 예를 들면, E-29는

[0351] A가,

[0352] 하기로 이루어진 그룹 A^c:



[0353]

[0354]로부터 선택되고,

[0355] R¹이,

[0356] 하기로 이루어진 그룹 R^{1c}:

[0357] H, H₃C-, F₃C-, F₂HC-, FH₂C-, 불소, 염소 및 브롬

[0358]으로부터 선택되고,

[0359] R²가,

[0360] 하기로 이루어진 그룹 R^{2d1}:

[0361] HO-, C₁₋₄-알킬-, C₁₋₄-알킬-O-, C₃₋₆-사이클로알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, N 또는 O로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하는 포화된 5 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클, R⁸-(CH₂)_n-O-(여기서, n은 0, 1 또는 2이다) 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O-(여기서, m은 0 또는 1이고, o는 0 또는 1이다) [여기서, 상기한 C₁₋₄-알킬- 및 C₁₋₄-알킬-O- 그룹은, HO-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환체로 치환되고, 상기한 C₁₋₄-알킬- 및 C₁₋₄-알킬-O- 그룹은, 할로젠, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 상기한 C₃₋₆-사이클로알킬-, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, N 또는 O로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하는 포화된 5 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클, R⁸-(CH₂)_n-O- 및 R⁸-(CH₂)_m-(CH)(CH₃)-(CH₂)_o-O- 그룹은, 할로젠, HO-, 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-O-, 및 임의로 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다]

[0362]로부터 선택되고,

[0363] R³이,

[0364] 하기로 이루어진 그룹 R^{3b}:

[0365] H, C₁₋₃-알킬-, 사이클로부틸- 및 사이클로프로필- (여기서, 상기한 C₁₋₃-알킬-, 사이클로부틸- 및 사이클로프로필- 그룹은, 할로젠, C₁₋₃-알킬-O-, NC- 및 HO-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 7개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

[0366]로부터 선택되고,

[0367] R⁴ 및 R⁵가,

[0368] 하기로 이루어진 그룹 R^{4d}/R^{5d}:

[0369]

H

[0370]

로부터 선택되고,

[0371]

R⁶ 이,

[0372]

하기로 이루어진 그룹 R^{6c}:

[0373]

H 및 C₁₋₂-알킬-

[0374]

(여기서, 상기한 C₁₋₂-알킬- 그룹은 1 내지 5개의 불소 및/또는 염소 원자로 임의로 치환될 수 있다)

[0375]

로부터 선택되고,

[0376]

R⁸ 이,

[0377]

하기로 이루어진 그룹 R^{8c1}:

[0378]

C₃₋₆-사이클로알킬, 및 N 또는 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 포화된 4 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클 (여기서, 상기한 C₃₋₆-사이클로알킬 및 헤테로사이클릭- 그룹은, HO-, 불소, 및 임의로 1 내지 7개의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₃-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다)

[0379]

로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물들, 이들의 토오토머들, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 용매화물들, 이들의 수화물들 및 이들의 염들을 포함한다.

[0380]

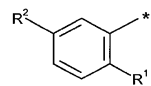
따라서, 예를 들면, E-37은

[0381]

A가,

[0382]

하기로 이루어진 그룹 A^g:



[0383]

로부터 선택되고,

[0385]

R¹ 이,

[0386]

하기로 이루어진 그룹 R^{1c1}:

[0387]

H₃C-, 불소 및 염소

[0388]

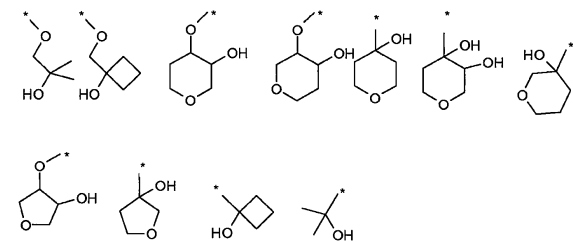
로부터 선택되고,

[0389]

R²가,

[0390]

하기로 이루어진 그룹 R^{2f1}:



[0391]

[0392]

로부터 선택되고,

- [0393] R^3 이,
- [0394] 하기로 이루어진 그룹 R^{3c} :
- [0395] H, H_3C- 및 사이클로프로필- (여기서, 상기한 H_3C- 및 사이클로프로필- 그룹은 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환될 수 있다)
- [0396] 로부터 선택되고,
- [0397] R^4 및 R^5 가,
- [0398] 하기로 이루어진 그룹 R^{4d}/R^{5d} :
- [0399] H
- [0400] 로부터 선택되고,
- [0401] R^6 이,
- [0402] 하기로 이루어진 그룹 R^{6f} :
- [0403] H_3C-
- [0404] 로부터 서로 독립적으로 선택되는, 화학식 I의 화합물들, 이들의 토오토머들, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 용매화물들, 이들의 수화물들 및 이들의 염들을 포함한다.
- [0405] 표 2에 나열된 다음의 화합물들, 이들의 토오토머들, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 용매화물들, 이들의 수화물들 및 이들의 염들이 추가로 바람직하다:

번호	구조	번호	구조
I		II	
III		IV	
V		VI	
VII		VIII	
IX		X	
XI		XII	

[0406]

XIII		XIV	
XV		XVI	
XVII		XVIII	
XIX		XX	
XXI		XXII	
XXIII		XXIV	

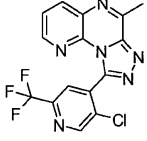
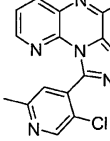
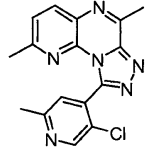
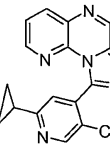
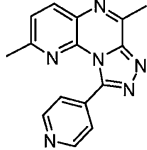
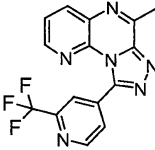
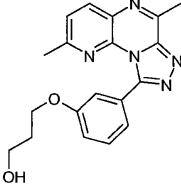
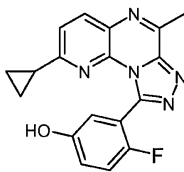
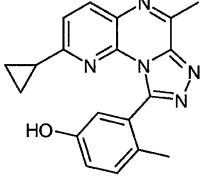
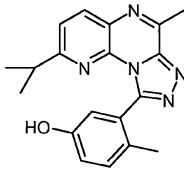
[0407]

XXV		XXVI	
XXVII		XXVIII	
XXIX		XXX	
XXXI		XXXII	
XXXIII		XXXIV	
XXXV		XXXVI	

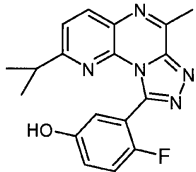
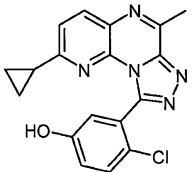
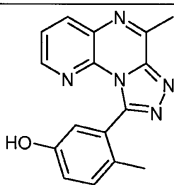
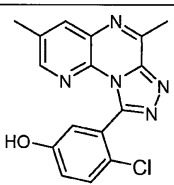
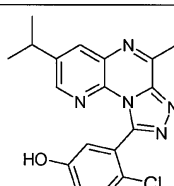
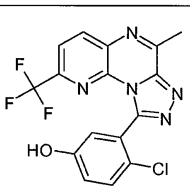
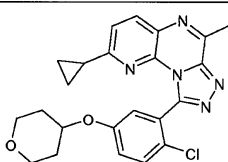
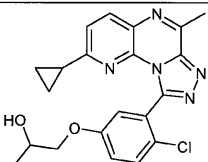
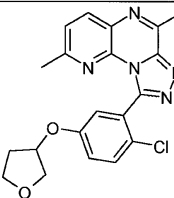
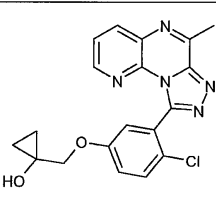
[0408]

XXXVII		XXXVIII	
XXXIX		XL	
XLI		XLII	
XLIII		XLIV	
XLV		XLVI	
XLVII		XLVIII	

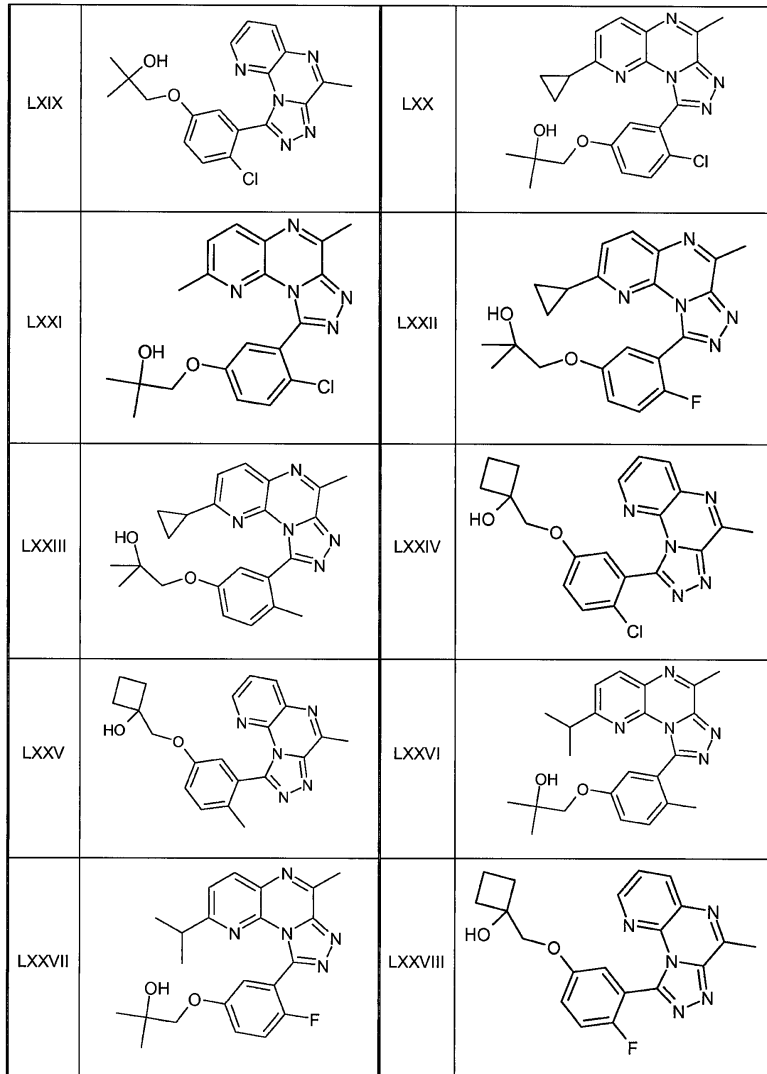
[0409]

XLIX		L	
LI		LII	
LIII		LIV	
LV		LVI	
LVII		LVIII	

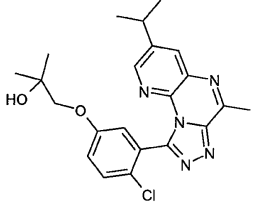
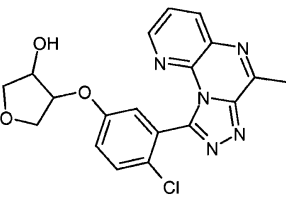
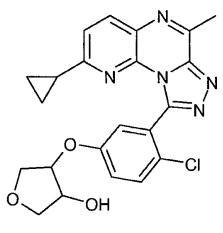
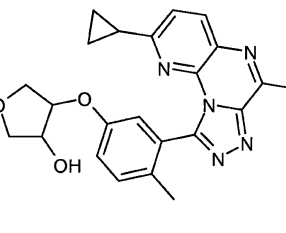
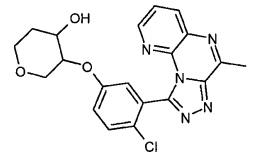
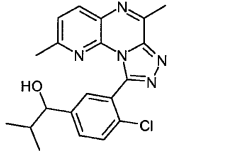
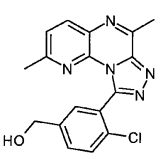
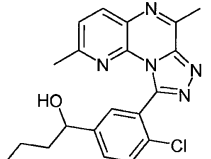
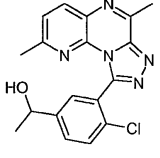
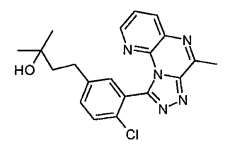
[0410]

LIX		LX	
LXI		LXII	
LXIII		LXIV	
LXV		LXVI	
LXVII		LXVIII	

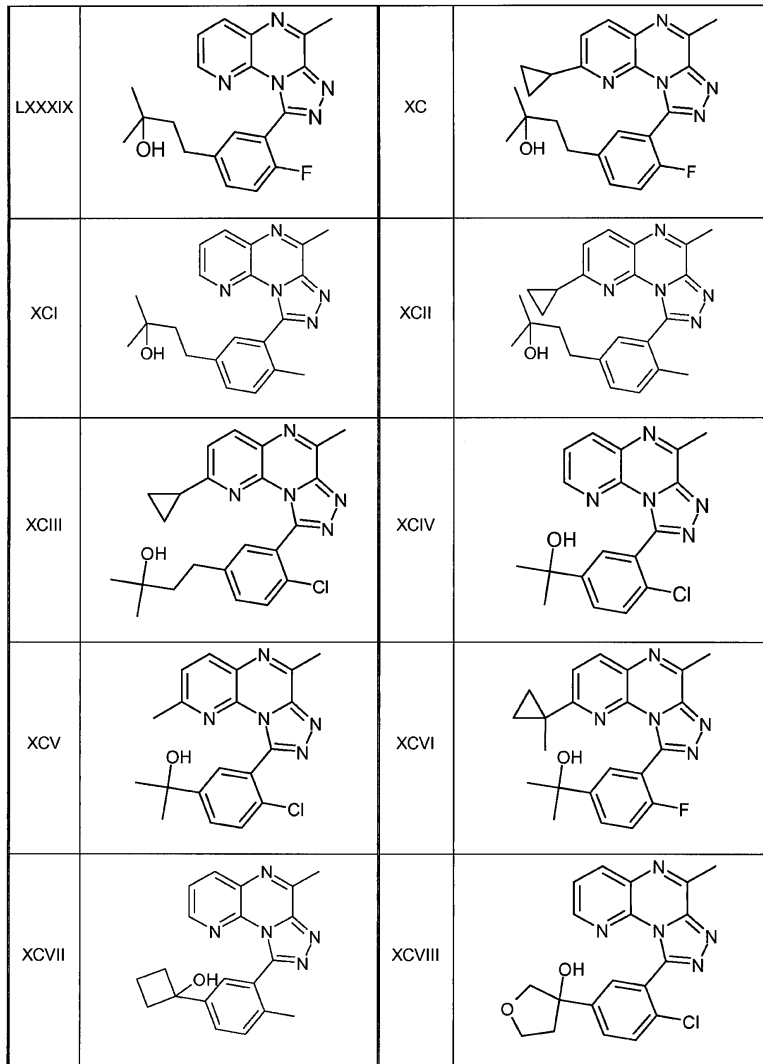
[0411]



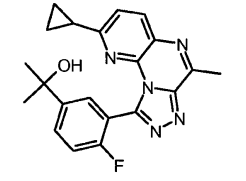
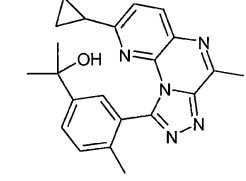
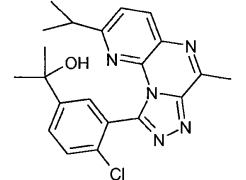
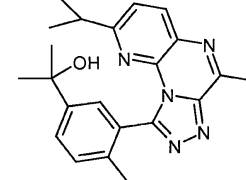
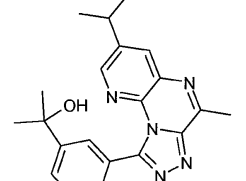
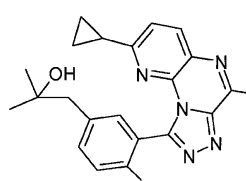
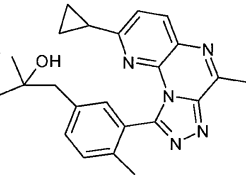
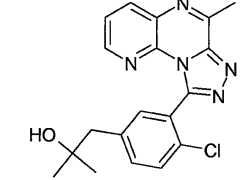
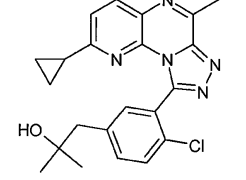
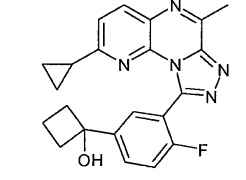
[0412]

LXXIX		LXXX	
LXXXI		LXXXII	
LXXXIII		LXXXIV	
LXXXV		LXXXVI	
LXXXVII		LXXXVIII	

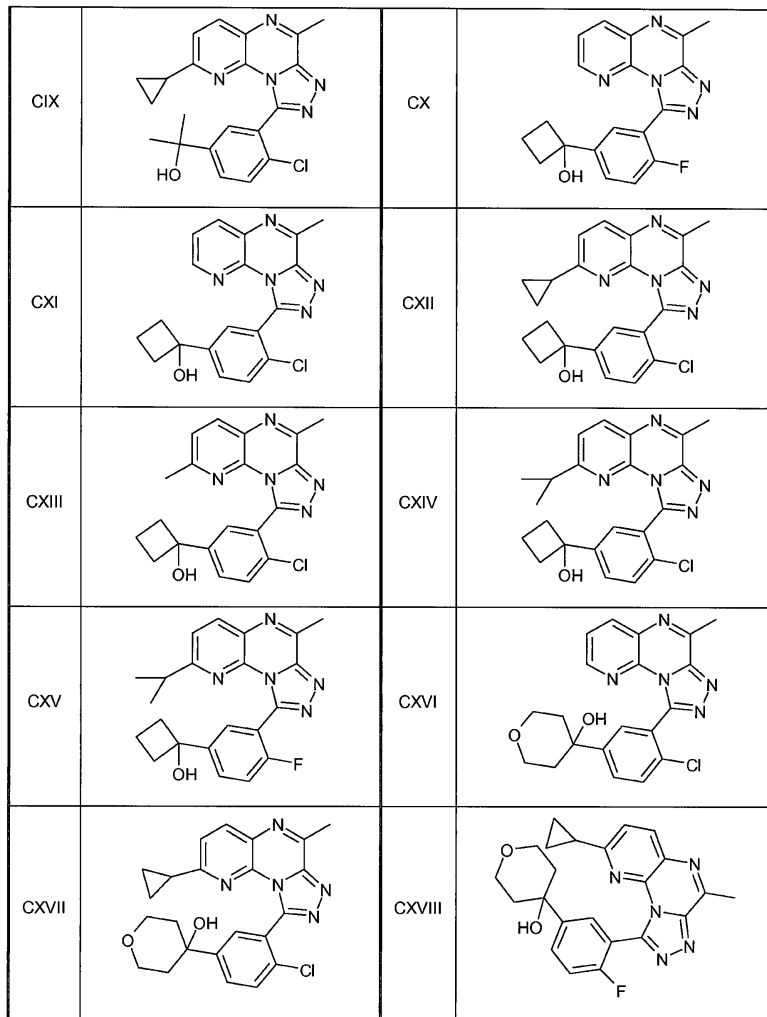
[0413]



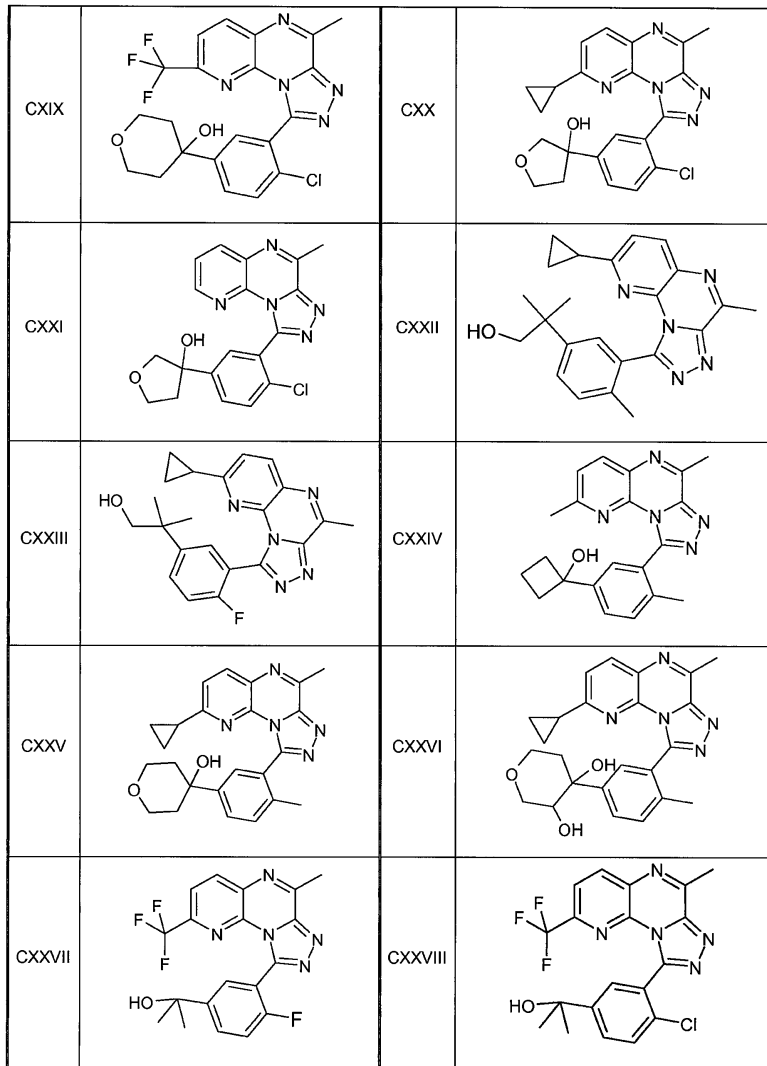
[0414]

XCIX		C	
CI		CII	
CIII		CIV	
CV		CVI	
CVII		CVIII	

[0415]



[0416]



[0417]

CXXXIX		CXXX	
CXXXI		CXXXII	
CXXXIII		CXXXIV	
CXXXV		CXXXVI	
CXXXVII		CXXXVIII	
CXXXIX		CXL	

[0418]

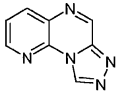
[0419]

[0420]

본 발명에 따르는 화합물을 기술하기 위해 상기 및 이후 사용된 몇몇 용어는 이제 보다 엄밀하게 정의된다.

본 명세서에 구체적으로 정의되지 않은 용어는 본 발명 및 문맥을 고려하여 당해 기술분야의 숙련가에 의해 이들에게 주어진 의미를 부여해야 한다. 그러나, 명세서에 사용된 바와 같이, 반대로 구체화되지 않는 한, 다음 용어는 지시된 의미를 갖고, 다음 규칙이 준수된다. 이하 정의된 그룹, 라디칼 또는 모이어티(moiety)에서, 탄소 원자의 갯수는 흔히 그룹에 선행하여 구체화되고, 예를 들면, C₁₋₆-알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 그룹 또는 라디칼을 의미한다. 일반적으로, 둘 이상의 하위그룹을 포함하는 그룹의 경우, 마지막 명명된 하위그룹은 라디칼 부착점이고, 예를 들면, 치환체 "아릴-C₁₋₃-알킬-"은 C₁₋₃-알킬 그룹에 결합된 아릴 그룹을 의미하고, 이의 후자는 치환체가 부착되는 코어 분자 또는 그룹에 결합된다.

[0421] 본 발명에서, 용어 "코어 분자"는 다음 구조로 정의된다:



[0422]

[0423] 일반적으로, 소정의 잔기의, 또 다른 그룹에 대한 부착 부위는 가변적이고, 즉, 이 잔기 내에서 대체될 수소들을 포함하는 임의의 가능한 원자는, 다르게 지시되지 않는 한, 부착되는 그룹에 대한 연결점(linking spot)일 수 있다.

[0424] 본 발명의 화합물이 화학 명칭의 형태로 및 임의의 붙임자의 경우 화학식으로서 묘사되는 경우, 화학식이 우선하다.

[0425] 별표는 코어 분자에 또는 그것이 정의된 바와 같이 결합되는 치환체에 연결되는 결합을 지시하기 위해 하위 화학식에 사용될 수 있다.

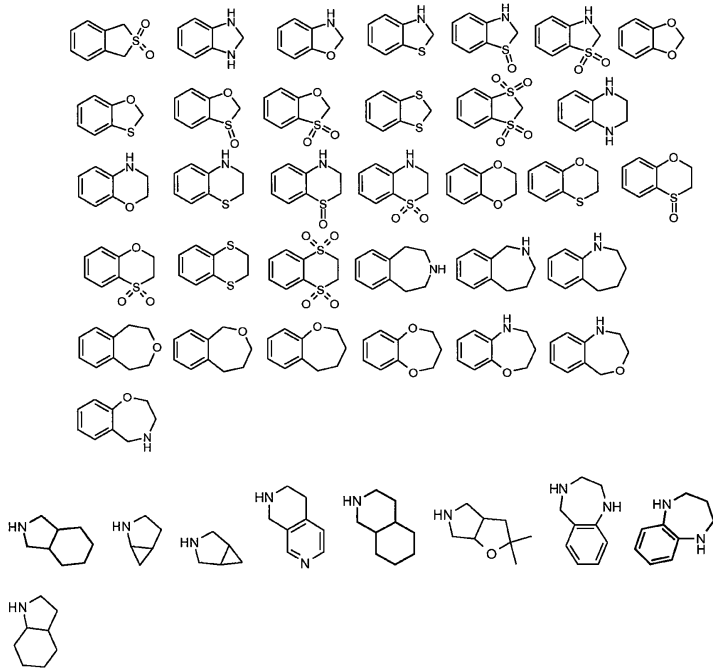
[0426] 구체적으로 지시되지 않는 한, 명세서 및 첨부된 특허청구범위 전반에 걸쳐, 소정의 화학식 또는 명칭은 토오토머 및 모든 입체, 광학 및 기하 이성체들(예를 들면, 에난티오머들, 디아스테레오머들, E/Z 이성체들 등) 및 이들의 라세미체들 뿐만 아니라 개별 에난티오머들의 상이한 비율의 혼합물들, 디아스테레오머들의 혼합물들 또는 이러한 이성체들 및 에난티오머들이 존재하는 상이한 형태들 중의 어느 하나의 혼합물들 뿐만 아니라 약제학적으로 허용되는 이들의 염들을 포함하는 염들 및 이들의 용매화물들, 예를 들면, 유리 화합물들의 용매화물들 또는 당해 화합물의 염의 용매화물들을 포함하는 수화물들을 포함한다.

[0427] 본 명세서에 사용된 어구 "약제학적으로 허용되는" 또는 "생리학적으로 허용되는"은 건전한 의학적 판단 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 사람 및 동물의 조직과 접촉 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 적합한, 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여형을 의미한다.

[0428] 본 명세서에 사용된 "약제학적으로 허용되는 염" 또는 "생리학적으로 허용되는 염"은 모체 화합물(parent compound)이 이의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된 기재된 화합물의 유도체를 의미한다. 약제학적으로 허용되는 염 또는 생리학적으로 허용되는 염의 예는, 아민과 같은 염기성 잔기의 무기 또는 유기 산 염; 카복실과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 예를 들면, 이러한 염은 암모니아, L-아르기닌, 베타인, 베타타민, 벤자틴, 수산화칼슘, 콜린, 데아놀(deanol), 디에탄올아민 (2,2'-이미노비스(에탄올)), 디에틸아민, 2-(디에틸아미노)-에탄올, 2-아미노에탄올, 에틸렌디아민, N-에틸-글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, 리신, 수산화마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)-모르폴린, 피페라진, 수산화칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)-피롤리딘, 수산화나트륨, 트리에탄올아민 (2,2',2"-니트릴로트리스(에탄올)), 트로메타민, 수산화아연, 아세트산, 2,2-디클로로-아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 2,5-디하이드록시벤조산, 4-아세트아미도-벤조산, (+)-캄포르산, (+)-캄포르-10-설폰산, 카본산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 데칸산, 도데실황산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시-에탄설폰산, 에틸렌디아민테트라아세트산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, D-글루코헵톤산, D-글루콘산, D-글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글리세로인산, 글리신, 글리콜산, 핵산산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, 이소부티르산, DL-락트산, 락토비온산, 라우르산, 리신, 말레산, (-)-L-말산, 말론산, DL-만델산, 메탄설폰산, 갈락타르산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 옥탄산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산(에본산), 인산, 프로피온산, (-)-L-피로글루탐산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세박산, 스테아르산, 석신산, 황산, 타닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설폰산 및 운데실렌산으로부터의 염을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 등의 금속으로부터의 양이온으로 형성될 수 있다(참조: Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

[0429] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모체 화합물로부터 합성할 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은, 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를, 물 중 또는 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴 또는 이들의 혼합물과 같은 유기 희석제 중에서, 충분한 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0430] 예를 들면, 본 발명의 화합물을 정제하거나 단리시키는데 유용한 상기한 것들 이외의 다른 산들의 염(예를 들면, 트리플루오로 아세테이트 염)도 또한 본 발명의 일부를 포함한다.



[0444]

[0445]

본 명세서에 사용된 용어 "아릴"은, 단독으로 또는 또 다른 라디칼과 함께, 방향족, 포화 또는 불포화될 수 있는 제2의 5원 또는 6원 카보사이클릭 그룹에 추가로 융합될 수 있는 6개의 탄소 원자를 함유하는 카보사이클릭 방향족 모노사이클릭 그룹을 나타낸다. 아릴은 페닐, 인다닐, 인데닐, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 테트라하이드로나프틸 및 디하이드로나프틸을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0446]

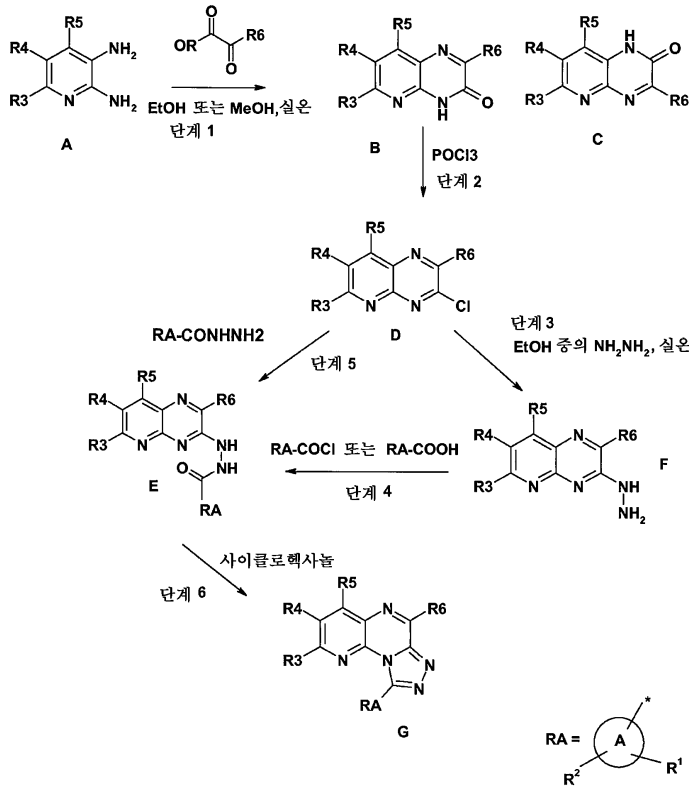
용어 "헤테로아릴"은 헤테로원자들 중의 적어도 하나가 방향족 환의 일부인 5 내지 14개의 환 원자로 이루어진, N, O 또는 S(O)_r(여기서, r은 0, 1 또는 2이다)로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 폴리사이클릭-환 시스템을 의미한다. 용어 "헤테로아릴"은 모든 가능한 이성체 형태를 포함하고자 한다.

[0447]

따라서, 용어 "헤테로아릴"은, 각각의 형태가 적합한 원자가가 유지되는 한 공유결합을 통해 임의의 원자에 부착될 수 있기 때문에 라디칼로서 도시되지 않는 다음 예시적인 구조들을 포함한다:

[0454]

[반응식 1]



[0455]

[0456]

제1 단계에서, 시판되거나 익히 공지된 보고된 절차에 따라 제조된 치환된 1,2-피리도-디아민(A)을 실온에서 용매로서 EtOH 또는 MeOH 중에서 적합한 1,2-케토 에스테르 또는 산과 반응시켜, 상응하는 피리도[2,3-b] 피라진 중간체(B, C)를 형성하였다. 필요한 경우, 위치이성체는 플래시 크로마토그래피로 분리시키고, 가열하여 POCl₃로 처리하여, 2-클로로-피리도피라진(D)을 수득하였다. 친핵성 치환을, 실온에서 적합한 용매(예를 들면, EtOH) 중에서 하이드라진 수화물을 사용하여 수행하여, 상응하는 피리도[2,3-b]-피라진-3일-이드라진 유도체(F)를 형성하였다. 커플링제(예를 들면, HATU 또는 TBTU) 및 염기(예를 들면, TEA 또는 DIPEA)의 존재하에 적합한 아실 클로라이드 또는 카복실산과 반응시켜, 상응하는 하이드라지드(E)를 수득하고, 이를 적합한 용매(예를 들면, 사이클로헥산올) 중에서 가열하여, 트리아졸로의 동일 반응계 사이클릭화(cyclization)로 송부하였다.

[0457]

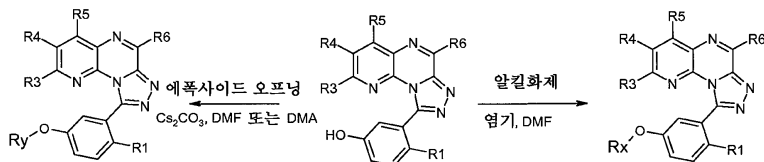
또는, 단계 5에서, 예비형성된 하이드라지드 유도체를 적합한 용매(예를 들면, DMF) 중에서 2-클로로-피리도피라진(D)과 반응시켜 중간체 하이드라지드(E)를 수득한 다음, 이를, 상기한 바와 같이 화합물 G로 전환시키거나, 또는 2-클로로-피리도피라진을 고온에서 적합한 용매, 예를 들면, 사이클로헥산 중에서 적합한 하이드라지드와 직접 가열시켜, 화합물 G로 전환시켰다.

[0458]

본 발명의 추가의 예들은 반응식 2에 따라 제조하였다:

[0459]

[반응식 2]



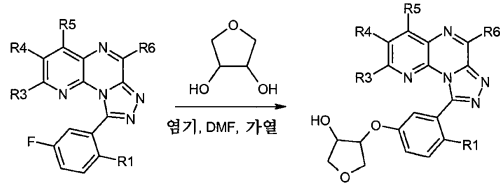
[0460]

[0461]

본 발명의 추가의 예들은, 적합한 페놀 유도체(반응식 1에 기술된 바와 같이 수득됨)를 가열하여 DMF와 같은 용매 중에서 적합한 염기(예를 들면, tBuOK 또는 Cs₂CO₃)의 존재하에 알킬화제(예를 들면, 클로라이드, 브로마이드 또는 토실레이트 유도체)로 알킬화시킴으로써 제조하였거나, 또는 통상의 가열 또는 마이크로파 조사하에 DMF 또는 DMA와 같은 용매 중에서 적합한 염기(예를 들면, Cs₂CO₃)의 존재하에 적합한 에폭사이드를 개환시킴으로써

제조하였다. Rx 및 Ry: 예 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 32a, 33, 34, 35, 35a, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 106, 107, 108a, 108b, 108c, 108d, 109a, 109b, 109c, 109d, 110b, 110d 및 111은 상기한 절차들에 따라 제조하였다.

[0462] [반응식 3]

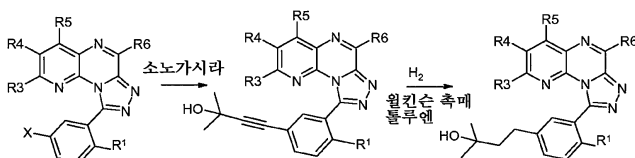


[0463]

[0464] 본 발명의 추가의 예들은, 적합한 방향족 플루오로 유도체들(반응식 1에 기술된 바와 같이 제조됨)을, 가열하에 DMF와 같은 용매 중에서 적합한 염기(예를 들면, tBuOK 또는 Cs₂CO₃)의 존재하에 1차 또는 2차 알코올과 방향족 친핵성 치환 반응시킴으로써 제조하였다.

[0465] 예 58a, 58b, 58c는 상기한 절차에 따라 제조하였다.

[0466] [반응식 4]

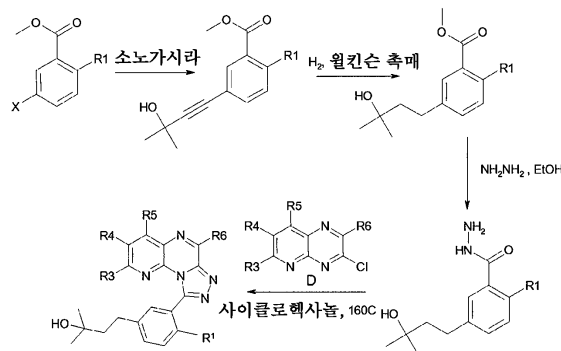


[0467]

[0468] 본 발명의 추가의 예들은, 적합한 방향족 할로젠 중간체(X = Br, I)로부터 출발하여 익히 공지된 가교결합 반응(즉, 소노가시라(Sonogashira)(참조: Organic Letters, 2007, vol. 9, p. 4057-4060)으로 제조하였다. 이어서, 생성되는 불포화 삼중 결합 중간체들을, 용매로서 톨루엔 중에서 수소 대기하에 윌킨슨(Wilkinson) 촉매 RhCl(TPP)₃에 의한 적합한 환원에 의해 최종 화합물들로 전환시켰다.

[0469] 예 66, 67, 68, 69는 상기한 절차에 따라 제조하였다. 또는, 동일한 합성 접근법을 예비형성된 하이드라이드의 제조에 적용한 다음, 반응식 1에 기술된 바와 같이 중간체 D와 반응시켰다.

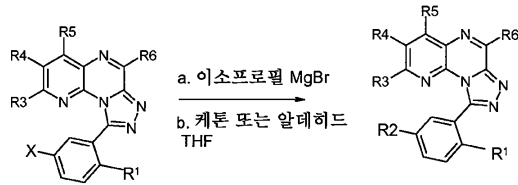
[0470] [반응식 5]



[0471]

[0472] 예 64 및 65는 상기한 절차에 따라 제조하였다.

[0473] [반응식 6]

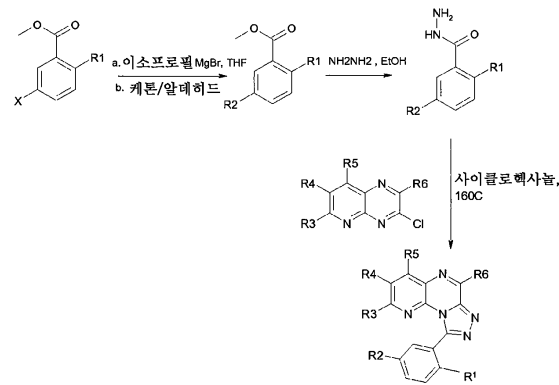


[0474]

[0475] 본 발명의 추가의 예들은 반응식 6에 기술된 바와 같이 제조하였다: 제1 단계에서, 적합한 방향족 할로젠 유도체(X = I)를 저온에서 적합한 용매(예를 들면, THF) 중에서 이소프로필 마그네슘 브로마이드로 처리한 다음, 적합한 케톤 또는 알데히드 유도체를 첨가하였다.

[0476] 예 70, 71, 72, 73 및 74를 상기한 절차에 따라 제조하였다. 또는, 동일한 합성 접근법을 예비성형된 하이드라지드의 제조에 적용한 다음, 반응식 1에 기술된 중간체 D와 반응시켰다.

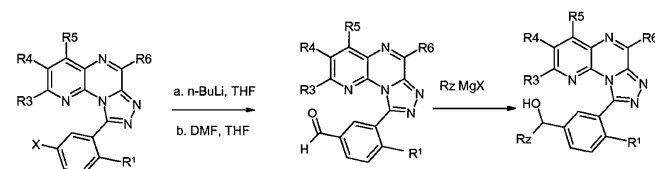
[0477] [반응식 7]



[0478]

[0479] 예 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 96a, 96b, 96c, 97은 상기한 절차에 따라 제조하였다.

[0480] [반응식 8]

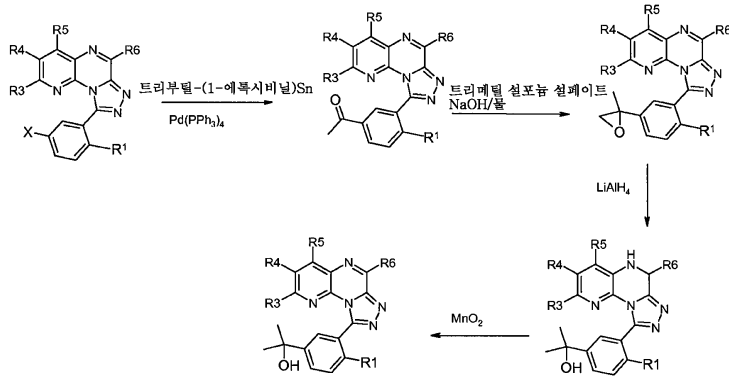


[0481]

[0482] 본 발명의 추가의 예를 반응식 8에 기술된 바와 같이 제조하였다: 제1 단계에서, 적합한 방향족 알데히드는 할로젠 유도체(X = I)를 저온에서 적합한 용매(예를 들면, THF) 중에서 n-BuLi와 반응시킨 다음, THF 중의 무수 DMF를 첨가하여 수득하였다. 제2 단계에서, 적합한 시판되는 그리냐르 시약을 저온에서 첨가한다.

[0483] Rz: 예 59, 61, 62, 63은 상기 기록된 절차에 따라 제조하였다.

[0484] [반응식 9]

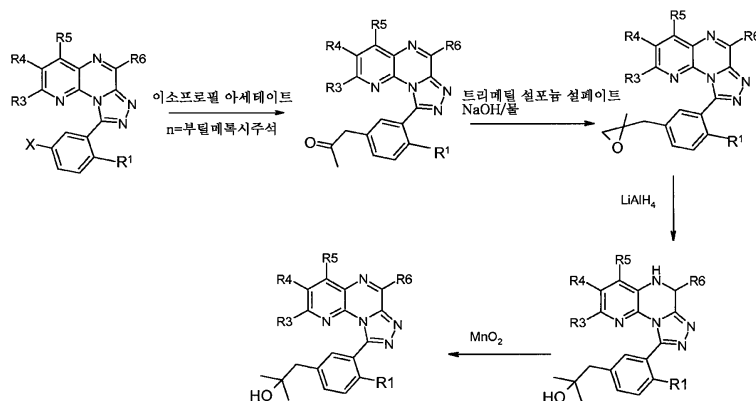


[0485]

[0486] 본 발명의 추가의 예를 반응식 9에 기술된 바와 같이 제조하였다: 제1 단계에서, 적합한 케톤은, 할로겐 유도체 (X = I, Br)를 Pd(PPh₃)₄의 존재하에 트리부틸-(1-에톡시비닐)-주석과 반응시켜 수득한다. 이어서, 적합한 트리메틸 실포늄 일라이드와의 반응으로 수득된 에폭사이드를, 하이드라이드에 의해 개환시키고, 이어서, 적합한 용매(DCM) 중에서 이산화마그네슘과 같은 적합한 제제에 의해 후속적으로 산화시켰다.

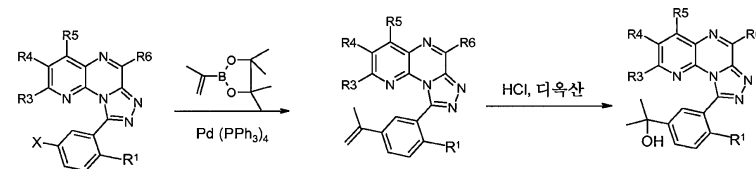
[0487] 예 76, 77, 78, 79는 상기 기록된 절차에 따라 제조하였다. 유사하게, 오몰로게이트화(omologated) 유도체 예 80, 81은 반응식 9a에 기술된 바와 같이 제1 단계를 수행하여 수득하였다.

[0488] [반응식 9a]



[0489]

[0490] [반응식 10]



[0491]

[0492] 본 발명의 추가의 예를 반응식 10에 기술된 바와 같이 제조하였다: 제1 단계에서, 적합한 이중 결합은, 적합한 보론산 또는 에스테르(예를 들면, 2-이소프로페닐-디옥사보롤란, 반응식 10)에 의한 스즈키 커플링에 의해 설치된다. 제2 단계에서, 이중 결합(HCl/디옥산)의 수화에 의해, 하이드록실 기능을 도입한다.

[0493] 예 103, 103b, 103c는 상기한 절차에 따라 제조하였다.

[0494] 본 발명에 따르는 화합물은 유리하게는 이하 실시예에서 기술된 방법들을 사용하여 수득할 수도 있고, 이는 문헌으로부터 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 방법으로 당해 목적을 위해 함해될 수도 있다.

[0495] 이미 기술된 바와 같이, 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염은 특히 포스포디에스테라제 2 및/또는 10의 억제제로서 가치있는 약리학적 특성들을 갖는다.

[0496] 생물학적 실시예

[0497] 시험관내 효과:

[0498] 본 발명의 활성 화합물의 시험관내 효과는 하기 생물학적 분석으로 나타낼 수 있다.

[0499] a) 방사활성 PDE2 분석 프로토콜:

[0500] 모든 실험에 대해 포스포디에스테라제 [³H] cAMP SPA 효소 분석(TRKQ7090, GE Healthcare Europe GmbH)을 사용하였다. PDE2의 효소 활성 및 화합물들의 억제 효력은, [³H]cAMP의 [³H]AMP로의 전환에 의해 측정하였다. [³H]AMP는, 섬광 이벤트(scintillation event)들의 증가를 초래하는 신틸레이터 침지된 이트륨-실리케이트 비드들에 회합한다. 각각의 효소들을 억제하는 화합물들은, [³H]AMP의 생성 및 이에 따른 검출된 카운트들의 갯수를 감소시킨다.

[0501] PDE2A를 함유하는 SF9 용해물을 [³H]cAMP와 함께 1시간 동안 실온에서 항온배양하고, 상기 반응은 18mM 황산아연에 SPA 비드들을 첨가함으로써 종결시킨다. SPA 비드들에 결합된 [³H]AMP는, 상기 비드들이 침전한지 적어도 3시간이 지난 후에 측정되며, 상기 신호는, 3분/웰의 기록 시간을 갖는 탑카운트(TopCount)를 사용하여 기록된다.

[0502] PDE 2A 단백질은 SF9 세포들에서의 바쿠로바이러스 감염시에 발현된다. 상기 세포들을 약 3일 동안 감염시 항온배양하였고, 단백질 생성은 웨스턴 블롯(Western Blot)으로 확인하였다. 상기 세포들을 원심분리하여 수집하고, 상기 펠렛을 액체 질소로 동결시킨 다음, 이를, 1% Triton X-100 및 프로테아제 억제제들을 함유하는 PBS에 재현탁시켰다. 얼음 상에서 45분 동안 항온배양한 후, 상기 세포 파괴물을 원심분리(13,000rpm, 30분 동안)에 의해 제거하였다.

[0503] 분석 조건은 다음과 같다:

총 분석 용적:	40 μ l
단백질 양:	5 ng
단백질 농도:	500 pg/ μ l
기질 농도:	20 nM; ~1.08 mCi/l
항온배양 시간:	60분

[0504] 상기한 분석 완충액에 사용되는 완충제는 다음과 같다:

50 mM 트리스/HCl, pH 7.4
8.3 mM MgCl ₂
1.7 mM EGTA
0.1 % (w/v) BSA
0.05 % (v/v) Tween 20

[0505] 구체적으로, 프로토콜은 다음과 같다:

[0506] 384 웰 플레이트(OptiPlate, 백색)에 다음 구성 성분들을 피펫팅한다(수동으로 또는 자동 피펫 디바이스들을 사용하여):

[0507] 20 μ l 시험 화합물 용액(시험 화합물은 목적하는 농도의 2배로 분석 완충액 중에 희석된다)

[0508] + 10 μ l PDE 2A 제제(효소는 0.5ng/단백질 μ l의 농도로 분석 완충액 중에 희석된다)

[0509] + 10 μ l [³H] cAMP(80nM cAMP의 농도로 분석 완충액 중에 희석된다)

[0510] 각 실험에 포함된 대조군:

- [0513] 양성 대조군: 억제제 비함유, 화합물 희석에 사용된 농도의 DMSO
- [0514] 음성 대조군: PDE 2 비함유(SF9/PDE 2A 용해물 대신에 SF9 용해물)
- [0515] 억제율(%)의 계산:
- [0516] 양성 대조군(- 음성 대조군 = 백그라운드)의 활성은 100%로 설정하고, 화합물의 존재하의 활성은 이들 100%와 비교하여 제시된다.
- [0517] IC50의 계산:
- [0518] IC50은 그래프패드프리즘(GraphPadPrism), 또는 양성 대조군을 100으로 설정하고 음성 대조군을 0으로 설정하는 기타 적합한 소프트웨어로 계산한다. IC50의 계산을 위해, 통상 시험 화합물의 11개 희석물이 선택된다.
- [0519] b) 방사활성 PDE10 분석 프로토콜:
- [0520] PDE10 억제에 대한 화합물들의 활성을 평가하기 위해, 상기한 프로토콜의 하기 변경이 적용된다:
- [0521] 단백질의 양: 3ng
- [0522] 단백질 농도: 75pg/ μ l
- [0523] 구체적으로, 프로토콜은 다음과 같다:
- [0524] 384 웰 플레이트(OptiPlate, 백색)에 하기 구성 성분들을 피펫팅한다(수동으로 또는 자동 피펫 디바이스들을 사용하여):
- [0525] 20 μ l 시험 화합물 용액(시험 화합물은 목적하는 농도의 2배로 분석 완충액 중에 희석된다)
- [0526] + 10 μ l PDE 10A 제제(효소는 0.3ng/단백질 μ l의 농도로 분석 완충액 중에 희석된다)
- [0527] + 10 μ l cAMP 트래이서(80nM cAMP의 농도, 특이적 활성 약 4mCi/l로 분석 완충액 중에 희석된다)
- [0528] 모든 3성분들의 첨가 후, 플레이트를 단시간 회전시키고, 실온에서 60분 동안 항온배양한다. 상기 반응은, 물 중에 18mM 황산아연을 함유하는 20 μ l 이트립 SPA PDE 비드들을 첨가함으로써 중단된다.
- [0529] 상기 비드들의 적어도 3시간 침강 후, 상기 신호는, 3분/웰의 기록 시간을 갖는 탐카운트를 사용하여 기록된다.
- [0530] PDE 10A 단백질은 SF9 세포들에서의 바클로바이러스 감염시 발현된다. 상기 세포들을 약 3일 동안 감염시 항온 배양하였고, 단백질 생성은 웨스턴 블롯으로 확인하였다. 상기 세포들을 원심분리하여 수집하고, 상기 펠렛을 액체 질소로 동결시킨 다음, 이를, 1% Triton X-100 및 프로테아제 억제제들을 함유하는 PBS에 재현탁시켰다. 얼음 상에서 45분 동안 항온배양한 후, 상기 세포 파괴물을 원심분리(13,000rpm, 30분)에 의해 제거하였다.
- [0531] 하기 표에 상기 실험 결과들이 기재되어 있다.

[0532] [표 3]

상기 기재한 분석(cAMPA SPA 방사활성)에 근거하여 실험 파트에서 수집된 실시예의 활성.

실시예	PDE2 IC ₅₀ [μM]	PDE10 IC ₅₀ [μM]	실시예	PDE2 IC ₅₀ [μM]	PDE10 IC ₅₀ [μM]
1	0.016	0.421	25	0.055	3.26
2	0.004	0.040	26	0.116	1.38
3	0.155	0.411	27	0.004	0.97
4	0.138	0.441	28	0.009	>10
13	0.053	2.190	29	0.017	2.38
14	0.202	3.580	30	0.027	3.92
15	0.040	>10	31	0.007	1.90
16	0.058	1.876	32	0.003	1.76
17	0.098	5.72	33	0.004	2.50
18	0.071	3.01	34	0.009	1.89
19	0.146	3.01	35	0.009	1.30
20	0.028	2.76	36	0.219	0.85
21	0.070	2.82	37	0.171	3.08
22	0.115	>5	38	0.417	1.96
23	0.071	5.10	39	0.914	2.10
24	0.138	6.69	40	0.080	3.47

[0533]

[0534] 또 다른 비방사활성(non radioactive) 시험관내 분석은 다음과 같이 수행하였다.

[0535] c) 형광 기질을 사용한 포스포디에스테라제(PDE) 2A 및 10 분석

[0536] 분석 원리:

[0537] PDE 반응은 cAMP를 AMP로 개열(cleavage)한다. 검출 원리로서 형광 편광(FP: fluorescence polarization)을 사용하는 IMAP 시스템(Molecular Device)을 사용하여 효소 활성을 측정하였다. 형광 표지된 cAMP를 반응용 기질로서 사용하여, 표지된 AMP를 생성하였다. 형광 AMP는, 기질의 회전 속도를 감소시키고 이에 따라 이의 편광을 증가시키는 거대 M(III)-기반 나노-입자들에 특이적으로 결합한다.

[0538] 상세 방법:

[0539] PDE 2A 또는 10 효소 활성의 억제제는 IMAP-포스포디에스테라제-cAMP 형광 표지된 기질(몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices), 주문 번호 R7506), IMAP TR-FRET 스크리닝 발현(몰레큘라 디바이시스, 주문 번호 R8160, TR-FRET 성분은 사용되지 않을 것이다), 및 바콜로바이러스 감염시 SF9 세포들에서 발현된 PDE 2A 또는 PDE 10 단백질을 사용하여 평가하였다. 상기 세포들을 약 3일 동안 감염후 항온배양하고, 단백질 생성은 웨스턴 블롯으로 확인하였다. 상기 세포들을 원심분리에 의해 수집하고, 상기 펠렛을 액체 질소로 동결시킨 다음, 이를, 1% Triton X-100 및 프로테아제 억제제들을 함유하는 PBS에 재현탁시켰다. 얼음 상에서 45분 항온배양한 후, 상기 세포 파괴물을 원심분리(13,000rpm, 30분)에 의해 제거하였다. SF9 세포들은 cAMP 가수분해 효소들을 고도로 발현하지 않기 때문에, 단백질의 추가 정제는 필요가 없었다.

[0540] 모든 반응들은, 384 웰 플레이트, 퍼킨 엘머(Perkin Elmer) 흑색 옵티플레이트(optiplate), 및 0.1% Tween 20 (키트 성분)을 갖는 IMAP 반응 완충제에서 수행하였다.

[0541] 화합물을 DMSO에 연속 희석하였다. 반응 완충제를 사용하는 중간체 희석 단계로 DMSO 농도를 감소시켜, 분석 반응에서 1% DMSO를 달성하였다. 상기 분석의 설정은 10μl 효소(제조용 배치(prepare batch)에 따라 약 10ng/웰), 5μl 화합물로 개시하고, 반응은 5μl 표지된 cAMP(30nM, 최종 농도)의 첨가에 의해 개시하고, 즉시 에펜도르프 믹스메이트(Eppendorf mixmate)(2000rpm) 상에서 15초 동안 혼합하고, 이어서 암흑 상태에서 90분 동안 실온에서 항온배양하였다. 반응은 FP/cAMP(키트 성분)에 대해 60μl 완충제를 첨가함으로써 중지시킨다. 적어도 90분의 추가 항온배양(실온, 암흑 상태)한 후, 상기 분석물은 엔비전 다중표지된 판독기(Envision multilabel

reader)(Perkin Elmer)에서 485nm 여기/525nm 발광으로 측정하였다.

[0542] 각각의 분석 플레이트는 비-억제된 반응(= 100% 대조군)의 측정을 위한 비히클 대조군들(1% DMSO)을 갖는 웰들을 함유하고, 0% 대조군들로서 효소가 없는 웰들을 함유하였다.

[0543] 상기 데이터의 분석은, 비히클 대조군 샘플(100% 대조군, 억제 없음) 및 낮은 대조군(0% 대조군, 효소 없음)과 비교하여 시험 화합물의 존재하에서의 억제율의 계산에 의해 수행하였다. IC50 값은 적어도 8개의 상이한 화합물 농도들의 결과에 대한 커브 피팅(curve fitting)에 기초하여 분석 익스플로러(Assay Exploer) 또는 기타 적합한 소프트웨어로 계산하였다. 상기 화합물 농도는 필요한 범위에 따라 달라질 수 있지만, 통상 10 μM 내지 0.1pM의 범위를 커버한다.

[0544] [표 3a]

상기 기재한 분석(IMAP 형광)에 근거하여 실험 파트에서 수집된 실시예의 활성.

실시예	PDE2 IC ₅₀ [μM]	PDE10 IC ₅₀ [μM]	실시예	PDE2 IC ₅₀ [μM]	PDE10 IC ₅₀ [μM]	실시예	PDE2 IC ₅₀ [μM]	PDE10 IC ₅₀ [μM]
1	0.041	0.355	55	0.080	5.298	96	0.043	5.945
2	0.003	0.033	55a	0.033	2.435	96a	0.199	10.000
4	0.120	0.256	56	0.002	0.061	96b	0.087	10.000
5	0.003	0.005	56a	0.008	0.061	96c	0.591	7.460
6	0.003	0.010	56b	0.001	0.066	97	0.004	2.142
7	0.003	0.016	57	0.006	0.045	97a	0.004	5.945
8	0.002	0.008	57a	0.012	0.167	97b	0.004	0.891
9	0.001	0.015	57b	0.003	0.091	98	0.139	1.560
10	0.229	0.254	58	0.143	0.663	99	0.125	1.510
11	0.059	0.123	58a	0.054	0.713	100	0.017	3.856
12	0.009	0.044	58b	0.045	0.663	101	0.047	1.125
12a	0.036	0.170	58c	0.037	0.241	102	0.103	2.265
13	0.095	6.363	59	0.008	0.936	103	0.003	1.007
15	0.112	1.118	60	0.019	0.285	103b	0.100	10.000
16	0.098	8.700	61	0.004	0.534	103c	0.622	7980
17	0.162	10.200	62	0.011	1.300	104	0.036	7.715
18	0.090	8.418	63	0.060	1.710	104a	0.040	3.229
20	0.077	8.162	64	0.045	3.870	104b	0.030	9.765
21	0.022	7.047	65	0.214	3.545	105	0.023	1.540
22	0.207	9.317	66	0.003	0.674	105a	0.104	3.630
23	0.216	9.193	67	0.175	3.905	105b	0.038	3.410
25	0.038	7.333	68	0.002	1.007	106	0.160	1.940
27	0.018	0.958	69	0.001	0.891	106a	0.429	1.410
28	0.020	0.299	70	0.163	8.620	106b	0.050	2.500
29	0.037	5.097	71	0.109	2.080	107	0.007	0.022
30	0.020	2.573	72	0.032	2.865	111	0.022	3.980
31	0.008	2.897	73	0.189	10.000	108a	0.011	0.548
32	0.026	6.703	74	0.131	2.340	108b	0.059	0.594

[0545]

32a	0.006	7.390	75	0.012	2.403	108c	0.024	0.262
33	0.005	3.417	76	0.021	1.105	108d	0.046	0.630
34	0.017	2.143	77	0.004	1.400	109a	0.014	1.670
35	0.017	1.477	78	0.010	2.845	109b	0.009	1.090
35a	0.003	0.822	79	0.144	0.305	109c	0.009	1.360
40	0.077	8.707	80	0.010	5.405	109d	0.004	1.830
41	0.050	2.770	81	0.007	5.384	110b	0.388	>10
42	0.035	2.520	82	0.199	5.615	110d	0.467	7.600
43	0.057	3.015	83	0.004	8.815	111a	0.065	1.830
43a	0.109	4.510	84	0.006	0.565	111b	0.011	2.130
44	0.156	6.037	85	0.006	4.325	112	0.018	7.000
45	0.005	1.488	86	0.434	5.750	112a	0.025	2.600
46	0.050	1.035	87	0.074	2.594	112b	0.068	2.500
47	0.008	0.852	88	0.001	0.302	113	0.0002	3.190
48	0.008	1.520	89	0.018	0.187	114	0.022	10.000
49	0.033	3.760	90	0.103	0.485	114a	0.009	10.000
50	0.194	7.120	91	0.001	0.077	114b	0.011	10.000
51	0.009	2.150	92	0.002	0.553	115	0.039	10.000
52	0.011	1.195	93	0.086	6.107	115a	0.082	10.000
53	0.140	2.830	94	0.001	2.719	115b	0.045	10.000
54	0.058	0.798	95	0.005	1.369			

[0546]

[0547]

생체내 효과:

[0548]

동물 실험 및 샘플 분석(CSF):

[0549]

시험 화합물은 10.0 또는 5 μmol/kg의 용량(경구 및 정맥내 둘 다)으로 동물(랫트)들에게 상이한 경로로 투여하였다. 화합물을 투여한 후, 상기 동물들을 CO₂ 챔버에서 희생시키고, CSF 샘플들을 소뇌수조의 천공에 의해 주의 깊게 수집하였다. CSF 샘플링 직후, 심장을 천공하여 혈액을 채취하고, 뇌를 해부하였다. 혈액을 EDTA-코팅된 마이크로베트(microvette)들 내에 수집하고, 혈장은 원심분리하여 제조하였다. 혈장, CSF 또는 뇌 균질액 중의 시험 화합물의 농도는 HPLC-MS-MS를 사용하여 측정하였다.

[0550]

[표 4]

혈장, 뇌 및 CSF 농도

실시예	시간(*) (h)	혈장 농도 (nmol/L)	뇌 농도 (nmol/L)	c(뇌)/ c(혈장)	CSF 농도 (nmol/L)	c(CSF)/ c(혈장)
44	0.5	2187	670	0.31	228	0.10
34	0.5	223	146	0.7	19	0.09
18	0.5	1225	351	0.3	163	0.13
20	0.5	338	272	0.82	37	0.11
45	2	801	183	0.20	25	0.03
64	2	783	254	0.5	37	0.06
76	2	463	218	0.5	18	0.04
75	2	1130	383	0.34	31	0.03
70	2	2377	695	0.29	276	0.12
47	2	622	441	0.7	22	0.04
49	2	239	47	0.2	13	0.06

[0551]

(*) 투여 및 CSF 샘플링 사이의 시간

[0552]

당해 기술분야의 숙련자에게는, 본 발명의 화합물들이 매우 효력있는 포스포디에스테라제 2 및/또는 10 억제제일 뿐만 아니라 또한 높은 CSF 농도 및 적절한 CSF 대 혈장 비에 도달한다는 상기 제시된 실험 결과들에서 명백

하다.

[0553] **대사 안정성**

[0554] 본 발명에 따르는 화합물들의 대사 안정성을 다음과 같이 조사하였다:

[0555] 시험 화합물의 대사 분해를 다양한 종으로부터 풀링된 간 마이크로솜(pooled liver microsome)들을 사용하여 37℃에서 분석하였다. 시점당 100 μ l의 최종 항온배양 용액은, 실온에서 트리스 완충제(TRIS buffer)(pH 7.6)(0.1M), 염화마그네슘(5mM), 마이크로솜 단백질(사람 및 개의 경우 1mg/mL, 다른 종의 경우 0.5mg/mL) 및 최종 농도 1 μ M의 시험 화합물을 함유한다. 37℃에서 짧은 사전-항온배양 후, 베타니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트(환원된 형태)(NADPH, 1 mM)를 첨가하여 반응을 개시하고, 상이한 시점 이후에 분취액(aliquot)을 용매로 이동시킴으로써 종결시켰다. 원심분리(10000g, 5분) 후, 모체 화합물의 양에 대한 LC₁₀ MS/MS로 상정액의 분취액을 분석하였다. 반감기는 농도-시간 프로파일의 반-로그 플롯(semi-logarithmic plot)의 기울기로 측정하였다.

[0556] [표 4]

인간 간 마이크로솜에서의 본 발명의 화합물의 안정성.

실시예	반감기 - t1/2 [분]	실시예	반감기 - t1/2 [분]	실시예	반감기 - t1/2 [분]
1	130	54	130	76	130
5	43	55	130	77	90
6	66	55a	130	78	79
9	41	56	120	80	83
12	63	56a	110	81	26
13	130	56b	62	82	130
17	130	57	130	83	100
18	130	57a	130	84	39
20	130	57b	93	85	130
21	130	58	130	87	130
30	130	58a	130	88	53
32	130	58b	130	89	130
32a	36	58c	130	91	28
34	130	59	49	92	23
35	130	61	65	93	130
35a	130	62	130	94	38
42	130	63	130	96	110
43	130	64	130	97	51
44	130	66	57	99	130
45	130	67	130	100	12
46	130	68	39	101	22
47	130	69	53	102	130
48	130	70	130	104	130
49	130	71	130	104a	130
50	130	72	130	104b	130
51	130	73	130		
52	130	75	130		

[0557]

[0558] **hERG (사람 에테르-a-go-go-관련 유전자(human Ether-a-go-go-Related Gene)) - 채널 분석**

[0559] 본 발명의 화합물의 hERG 채널 억제는 다음과 같이 조사하였다:

[0560] HEK(human embryonic kidney: 사람 배아 신장) 293 세포들을 hERG cDNA로 안정하게 형질감염시켰다.

세포들을, NaCl(137mM), KCl(4.0mM), MgCl₂(1.0mM), CaCl₂(1.8mM), 글루코스(10mM), HEPES(10mM)를 함유하는 욕 용액(bath solution)(NaOH에 의해 pH 7.4)으로 과냉각시켰다(superfused). 패치 피펫(patch pipette)들은 수평 폴러를 사용하여 규산붕소 유리 튜브로부터 제조하고, K-아스파르테이트(130mM), MgCl₂(5.0mM), EGTA(5.0mM), K2ATP(4.0mM), HEPES(10.0mM)를 함유하는 피펫 용액(KOH에 의해 pH 7.2)을 충전시켰다. 미소전극들의 저항은 2 내지 5MΩ의 범위 내였다.

[0561] 자극 및 기록:

[0562] 막 전류들을, EPC-10 패치 클램프 증폭기 및 패치마스터 소프트웨어(PatchMaster software)를 사용하여 기록하였다. hERG-매개된 막 전류들을, 패치-클램프 기술의 모든 세포 배열을 사용하여 35°C에서 기록하였다. 형질감염된 HEK293 세포들을 유지 전위(holding potential) -60mV에서 클램핑하고, hERG-매개된 비활성화 테일 전류(tail current)들은 15s 간격으로 반복된 고정된 진폭(활성화/비활성화: 2000ms 동안 40mV; 복원: 2ms 동안 120mV; 2ms 내에 40mV로 램프(ramp); 불활성화 테일 전류: 50ms 동안 40mV)을 갖는 펄스 패턴을 사용하여 유도하였다. 각각의 펄스간 간격 동안, 0.2배로 축소된 4개의 펄스가 P/n 누출 감산 절차(leak subtraction procedure)에 대해 기록되었다. Rs 보상을, 울림(ringing)이 없는 기록을 안전하게 허용하는 수준까지 사용하였다.

[0563] 화합물 제조 및 적용:

[0564] 상이한 농도의 시험 화합물을 조사되는 각각의 상이한 세포에 순차적으로 적용하였다. 기준 전류(baseline current)의 정상 상태 수준을 최초 시험 화합물 농도의 적용 전에 적어도 6의 스위프(sweep)들에 대해 측정하였다.

[0565] 상기 시험 화합물을 DMSO에 용해시켜 마스터 스톱 용액을 수득하고, 이를 DMSO에 추가로 희석시켜 낮은 농도에 필요한 용액을 저장하였다. 세포의 완충제 중의 최종 희석액들은, 실험을 시작하기 전에 각각 1:1000 희석 단계로 이들 스톱으로부터 새로 제조하였다.

[0566] 데이터 분석 및 IC50 측정:

[0567] 피크 전류 진폭은 +40mV로의 램프 후 3ms 동안 측정하였다. 기준 및 각각의 농도에 대해, 다음 농도의 적용 전에 3개의 최종 스위프들의 피크 전류를 평균하였다. 잔류 전류(I/I0)들은, 각각의 세포에 대해 실제 평균 피크 전류 및 평균 기준 피크 전류의 분수로서 계산하였다.

[0568] 다음 형태의 로지스틱 농도-반응 곡선은 유전 알고리즘을 사용하여 잔류 전류 데이터에 맞춰졌다:

[0569]
$$I/I_0 = 1 - 1/(1+(C/IC_{50})^p)$$

[0570] C: 화합물의 실제 농도(μM)

[0571] IC50: 반-억제 농도(μM)

[0572] p: 힐 경사(hill slope)

[0573] [표 4]

본 발명의 화합물의 hERG 채널 억제.

실시예	hERG IC ₅₀ [μM]	실시예	hERG IC ₅₀ [μM]
13	>10	64	>10
18	>10	66	>10
20	>10	68	8.3
21	>10	75	>10
27	>10	76	>10
28	>10	80	>10
32	>10	82	>10
32a	>10	83	>10
34	>10	84	6.3
35a	>10	85	>10
45	>10	87	>10
47	>10	88	>10
48	>10	93	>10
49	>10		
55	>10		

[0574]

[0575]

본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물들(이들의 토오토머들, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 수화물들, 이들의 용매화물들 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염들을 포함한다)은, 포스포디에스테라제 2 및/또는 10 활성을 억제하는 이들의 능력, 이들의 CSF 값 및 이들의 대사 안정성 및 이들의 hERG 채널의 낮은 억제를 고려하여, PDE2 및/또는 PDE10 과잉행동 및/또는 cAMP 및/또는 cGMP 기능저하의 억제에 의해 영향받을 수 있는 모든 질환 또는 상태의 치료 및/또는 예방 치료에 적합하다. 따라서, 생리학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 발명에 따르는 화합물은 질환, 특히 (1) 인지 결핍 증상을 포함한 장애; (2) 증후성 정신 장애를 포함하는 기질성 치매; (3) 정신 지체; (4) 기분 [감정] 장애; (5) 불안 장애를 포함하는 신경증성, 스트레스 연관 및 신체형 장애; (6) 일반적으로 아동기 및 청소년기에 발병된 행동 및 감정 장애, 주의력 결핍 과잉행동 증후군(ADHD) 및 자폐 스펙트럼 장애; (7) 심리적 발달 장애, 학업 기술의 발달 장애; (8) 정신분열증 및 기타 정신 장애; (9) 성인의 성격 및 행동 장애; (10) 정신활성 물질 사용에 의한 정신 및 행동 장애; (11) 추체외로 및 운동 장애; (12) 에피소드 및 발작 장애, 간질; (13) 중추 신경계에 주로 영향을 미치는 전신 위축, 운동 실조; (14) 생리적 장애 및 신체적 요인과 관련된 행동 증후군; (15) 과도한 성적 충동을 포함하는 성기능 장애; (16) 허위성 장애의 예방 또는 치료에 특히 적합하다.

[0576]

또한, 본 발명에 따르는 화합물은 지각, 집중, 인지, 학습 또는 기억에 관련되는 인지 장애의 치료, 호전 및/또는 예방용으로 사용될 수 있다.

[0577]

또한, 본 발명에 따르는 화합물은 노화 관련된 학습 및 기억 장애와 관련된 인지 장애, 노화 관련된 기억 상실, 혈관성 치매, 두개뇌 외상, 뇌졸중, 뇌졸중 후 발생하는 치매(뇌졸중후 치매), 외상후 치매, 일반적 집중력 장애, 학습과 기억의 문제를 가진 아동의 집중력 장애, 알츠하이머병, 루이소체 치매, 전두엽의 변성증 동반 치매(픽 증후군을 포함한다), 파킨슨병, 진행성 핵 마비, 피질기저부 변성증 동반 치매, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅턴병, 다발성 경화증, 시상 변성증, 크로이츠펠트-야콥 치매, HIV 치매, 치매 동반 정신분열증 또는 코르사코프 정신병의 치료, 호전 및/또는 예방용으로 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 알츠하이머병의 치료용으로 사용될 수 있다.

[0578]

또한, 본 발명에 따르는 화합물은 염증성, 신경병증 및 골관절염 통증을 포함하지만 이에 한정되지 않는 통증 장애의 치료용으로 사용될 수 있다.

[0579]

또한, 본 발명에 따르는 화합물은 수면 장애, 양극성 장애, 대사 증후군, 비만, 진성 당뇨병, 고혈당증, 이상지질혈증, 내당능 이상, 또는 고환, 뇌, 소장, 골격근, 심장, 폐, 흉선 또는 비장의 질환의 치료용으로 사용될 수 있다.

[0580]

바람직하게는, 본 발명에 따르는 화합물은 알츠하이머병의 치료 및 정신분열증의 치료에 적합하다.

- [0581] 보다 바람직하게는, 본 발명에 따르는 화합물은 알츠하이머병의 증상 치료에 적합하고 정신분열증과 관련된 인지 장애의 치료에 적합하다.
- [0582] 특히, 본 발명에 따르는 화합물은 알츠하이머병의 전구증상 및 경도 내지 중등도의 증상 치료에 적합하고 정신분열증과 관련된 인지 장애의 치료에 적합하다. 본 발명의 추가의 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물들, 이들의 토오토머들, 이들의 입체이성체들, 이들의 혼합물들, 이들의 수화물들, 이들의 용매화물들 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염들의 유효량을 사람에게 투여함을 포함하는, 상기한 질환들 및 상태들의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.
- [0583] 1일당 적용가능한 화학식 I의 화합물의 용량 범위는 일반적으로 각각 1일 1 내지 4회 경구 경로로 투여되는 0.1 내지 1000mg, 바람직하게는 1 내지 500mg이다. 각각의 용량 단위는 편리하게는 0.1 내지 500mg, 바람직하게는 1 내지 100mg을 함유할 수 있다.
- [0584] 실제 약제학적 유효량 또는 치료학적 투여량은 물론 환자의 나이 및 체중, 투여 경로 및 질환의 중증도와 같은 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 인자들에 의존한다. 어떤 경우에도, 상기 조합은, 약제학적으로 유효한 양이 환자의 독특한 상태에 따라 전달되도록 하는 투여량 및 방식으로 투여될 것이다.
- [0585] 생리학적으로 허용되는 염을 포함하는 화학식 I의 화합물을 투여하기에 적합한 제제는 당해 기술분야의 숙련자에게 자명하고, 예를 들면, 정제, 환제, 캡슐제, 좌제, 로젠지제, 트로키제, 용액제, 시럽제, 엘릭시르제, 사세제, 주사제, 흡입제, 산제 등을 포함한다. 약제학적 활성 화합물(들)의 함량은 전반적으로 상기 조성물의 0.1 내지 95중량%, 바람직하게는 5.0 내지 90중량%의 범위 내여야 한다.
- [0586] 적합한 정제는, 예를 들면, 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 공지된 부형제, 예를 들면, 불활성 희석제, 담체, 붕해제, 보조제, 계면활성제, 결합제 및/또는 윤활제와 혼합하여 수득할 수 있다.
- [0587] 이러한 목적을 위해, 본 발명에 따라 제조된 화학식 I의 화합물은, 임의로 기타 활성 물질들과 함께, 하나 이상의 통상의 불활성 담체 및/또는 희석제, 예를 들면, 옥수수 전분, 락토스, 글루코스, 미세결정질 셀룰로스, 마그네슘 스테아레이트, 시트르산, 타르타르산, 물, 폴리비닐피롤리돈, 물/에탄올, 물/글리세롤, 물/소르비톨, 물/폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 세틸스테아릴 알코올, 카복시메틸셀룰로스 또는 지방 물질들, 예를 들면, 경질 지방 또는 이의 적합한 혼합물과 함께 제형화할 수 있다.
- [0588] 본 발명에 따르는 화합물은 또한 기타 활성 물질들과 함께 특히 상기한 질환들 및 상태들의 치료 및/또는 예방용으로 사용될 수 있다. 이러한 병용물들에 적합한 기타 활성 물질들은, 예를 들면, BACE 억제제; 아밀로이드 응집 억제제(예를 들면, ELND-005); 직접 또는 간접적으로 작용하는 신경보호성 및/또는 질환-변형 물질; 산화방지제(예를 들면, 비타민 E 또는 징코라이드); 항-염증성 물질(예를 들면, Cox 억제제, 추가로 또는 배타적으로 아베타(Abeta) 저하 특성을 갖는 NSAID); HMG-CoA 리덕타제 억제제(스타틴); 아세틸콜린에스테라제 억제제(예를 들면, 도네페질, 리바스티그민, 타크린, 갈란타민); NMDA 수용체 길항제(예를 들면, 메탄딘); AMPA 수용체 작용제; AMPA 수용체 양성 조절제, 앰파킨(AMPAkine), 모노아민 수용체 재흡수 억제제, 신경전달물질의 농도 및 방출을 조절하는 물질; 성장 호르몬의 분비를 유도하는 물질(예를 들면, 이부타모렌 메실레이트 및 카프로모렐린); CB-1 수용체 길항제 또는 역 작용제; 항생제(예를 들면, 미노사이클린 또는 리팜피신); PDE2, PDE4, PDE5, PDE9, PDE10 억제제, GABAA 수용체 역 작용제, GABAA 수용체 길항제, 니코틴산 수용체 작용제 또는 부분 작용제 또는 양성 조절제, 알파4베타2 니코틴산 수용체 작용제 또는 부분 작용제 또는 양성 조절제, 알파7 니코틴산 수용체 작용제 또는 부분 작용제 또는 양성 조절제; 히스타민 H3 길항제, 5HT-4 작용제 또는 부분 작용제, 5HT-6 길항제, 알파2-아드레날린 수용체 길항제, 칼슘 길항제, 무스카린 수용체 M1 작용제 또는 부분 작용제 또는 양성 조절제, 무스카린 수용체 M2 길항제, 무스카린 수용체 M4 길항제, 대사성 글루타메이트-수용체 5 양성 조절제, 글리신 트랜스포터 1 억제제, 항우울제, 예를 들면, 시탈로프람, 플루옥세틴, 파록세틴, 세르트랄린 및 트라조돈; 항불안제, 예를 들면, 로라제팜 및 옥사제팜; 항정신병약, 예를 들면, 아리피프라졸, 클로자핀, 할로페리돌, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈 및 지프라시돈, 및 본 발명에 따르는 화합물의 효능 및/또는 안전성이 증가되고/되거나 불필요한 부작용이 감소되는 방식으로 수용체 또는 효소를 조절하는 기타 물질들을 포함한다. 본 발명에 따르는 화합물은 또한 상기한 질환들 및 상태들을 치료하기 위해 면역요법(예를 들면, 아베타 또는 이의 일부에 의한 능동적 면역화 또는 사람화(humanised) 항-아베타 항체 또는 나노체에 의한 수동적 면역화)과 병용될 수 있다.
- [0589] 상기한 병용 파트너의 투여량은 일반적으로 통상적으로 권고되는 최저 용량의 1/5 내지 통상적으로 권고되는 용량의 1/1까지이다.

- [0590] 따라서, 또 하나의 측면에서, 본 발명은, 포스포디에스테라제 2 및/또는 10의 억제제에 의해 영향을 받을 수 있는 질환들 및 상태들의 치료 또는 예방에 적합한 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 병용 파트너로서 상기한 활성 물질들 중의 적어도 하나와 배합된 본 발명에 따르는 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다. 바람직하게는, PDE2 및/또는 PDE10 과잉행동 및/또는 cAMP 및/또는 cGMP 기능저하, 특히 상기 나열된 질환들 또는 상태들 중의 하나, 가장 특히 알츠하이머병의 전조증상 및 경증 내지 중등도, 및 정신분열증과 관련된 인지 장애와 관련된 병리들이 존재한다.
- [0591] 본 발명에 따르는 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염의 또 다른 활성 물질과의 병용은 동시에 또는 시간차를 두고, 그러나 특히 짧은 시간 내에 일어날 수 있다. 이들이 동시에 투여되는 경우, 2종의 활성 물질은 함께 환자에게 투여되고, 이들이 시간차를 두고 사용되는 경우, 2종의 활성 물질은 12시간 이하, 특히 6시간 이하의 시간내에 환자에게 투여된다.
- [0592] 결과적으로, 또 하나의 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따르는 화합물 또는 이러한 화합물의 생리학적으로 허용되는 염 및 병용 파트너로서 상기한 활성 물질 중의 적어도 하나를, 임의로 하나 이상의 불활성 담체들 및/또는 희석제들과 함께 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0593] 본 발명에 따르는 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 및 이와 함께 병용되는 추가의 활성 물질은 하나의 제형에 함께, 예를 들면, 정제 또는 캡슐제로, 또는 개별적으로 2종의 동일하거나 상이한 제형들로, 예를 들면, 소위 키트-오브-파트(kit-of-part)들로서 존재할 수 있다.

[0594] **실시예**

[0595] 하기 실시예는 본 발명의 범위를 제한하지 않고 본 발명을 예시하기 위한 것이다.

[0596] 화학적 제조

[0597] 약어:

- [0598] ACN 아세토니트릴
- [0599] APCI 대기압 화학 이온화 (Atmospheric pressure chemical ionization)
- [0600] ionization)
- [0601] d 일
- [0602] Cy 사이클로헥산
- [0603] DCM 디클로로메탄
- [0604] DIPEA 디이소프로필에틸아민
- [0605] DMF 디메틸포름아미드
- [0606] DMA 디메틸아세트아미드
- [0607] ESI (MS에서의) 전기분무 이온화
- [0608] EtOAc 에틸 아세테이트
- [0609] EtOH 에탄올
- [0610] Ex. 실시예
- [0611] h 시간(초)
- [0612] HATU O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄-헥사플루오로포스페이트
- [0613] 플루오로포스페이트
- [0614] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0615] HPLC-MS 결합된(coupled) 고성능 액체 크로마토그래피 - 질량 분석

[0616]	M	몰농도(mol/L)
[0617]	MeOH	메탄올
[0618]	min	분
[0619]	MS	질량 분석
[0620]	NMP	1-메틸-2-피롤리디논
[0621]	rt	실온
[0622]	Rt	체류 시간(HPLC에서)
[0623]	TBTU	O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루
[0624]		오로보레이트
[0625]	TEA	트리에틸아민
[0626]	TFA	트리플루오로아세트산
[0627]	THF	테트라하이드로푸란
[0628]	TLC	박층 크로마토그래피
[0629]	UPLC-MS	초성능 액체 크로마토그래피 - 질량 분석 (ultra performance
[0630]		liquid chromatography - mass spectrometry)

[0631] **방법:**

[0632] **UPLC-MS 방법:**

[0633] **방법 1**

[0634] 장치: LC/MS Waters Acquity UPLC 시스템 DAD, SQD 단일 사중극자(single quadrupole); 컬럼: HSS C18 1.8 μ m 2.1 \times 50mm, 온도 35 $^{\circ}$ C; 이동상: A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + CF₃COOH, 0.1%, B = CH₃CN 90% + H₂O 10%; 구배: 0.0분 0% B \rightarrow 1.20분 100% B \rightarrow B 1.45분 100% B \rightarrow 1.55분 0% B \rightarrow 1.75분 0% B; 유속: 0.70mL/min; 검출: UV 254nm; 검출: SQD, 단일 사중극자. 이온 공급원: ES+/ES-; 스캔 범위: 90 내지 900amu.

[0635] **방법 2**

[0636] 장치: LC/MS Waters Acquity UPLC 시스템 DAD, SQD 단일 사중극자; 컬럼: BEH C18 1.7 μ m 2.1 \times 50mm, 온도 35 $^{\circ}$ C; 이동상: A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + NH₄COOH 5mmol, B = CH₃CN 90% + H₂O 10%; 구배: 0.0분 0% B \rightarrow 1.20분 100% B \rightarrow 1.45분 100% B \rightarrow 1.55분 0% B \rightarrow 1.75분 0% B; 유속: 0.70mL/min; 검출: UV 254nm; 검출: SQD, 단일 사중극자; 이온 공급원: ES+/ES-; 스캔 범위: 90 내지 900amu.

[0637] **방법 3**

[0638] 장치: LC/MS Waters Acquity UPLC 시스템 DAD, ELSD 검출기, SQD 단일 사중극자; 컬럼: HSS C18 1.8 μ m 2.1 \times 50mm, 온도 35 $^{\circ}$ C; 이동상: A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + CF₃COOH 0.1%, B = CH₃CN 90% + H₂O 10%; 구배: 0.0분 0% B \rightarrow 2.40분 100% B \rightarrow 2.70분 100% B \rightarrow 2.80분 0% B \rightarrow 3.00분 0% B; 유속: 0.70mL/min; 검출: UV 254nm; 검출: ELSD 검출기; 검출: SQD, 단일 사중극자; 이온 공급원: ES+/ES-; 스캔 범위: 90 내지 900amu.

[0639] **방법 4**

[0640] 장치: LC/MS Waters Acquity UPLC 시스템 DAD, ELSD 검출기, SQD 단일 사중극자; 컬럼: HSS C18 1.8 μ m 2.1 \times 50mm, 온도 35 $^{\circ}$ C; 이동상: A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + NH₄COOH 5mmol, B = CH₃CN 90% + H₂O 10%; 구배: 0.0분 0% B \rightarrow 2.40분 100% B \rightarrow 2.70분 100% B \rightarrow 2.80분 0% B \rightarrow 3.00분 0% B; 유속: 0.70mL/min; 검출: UV 254nm; 검출: ELSD 검출기; 검출: SQD, 단일 사중극자; 이온 공급원: ES+/ES-; 스캔 범위: 90 내지 900amu.

[0641] **HPLC-MS 방법:**

- [0642] **방법 5**
- [0643] 장치: LC/MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, MSQ 사중극자; 컬럼: Synergi Hydro-RP80A, 4 μ m, 4.60 \times 100mm; 용출제 A: 90% 물 + 10% ACN + 암모늄 포르메이트 10mM; 용출제 B = ACN 90% + 10% H₂O + NH₄COOH 10mM; 구배: A(100) 1.5분 동안, 이어서 B(100) 10분 내에 1.5분 동안; 유속: 1.2mL/min; UV 검출: 254nm; 이온 공급원: APCI.
- [0644] **방법 6**
- [0645] 장치: LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, LCQ 플리트 이온 트랩(Fleet Ion Trap); 컬럼: Simmetry Shield RP8, 5 μ m, 4.6 X 150mm; 용출제 A: 90% 물 + 10% ACN + HCOOH 0.1%; 용출제 B = ACN 90% + 10% H₂O + HCOOH 0.1%; 구배: 0.0분 5% B \rightarrow 1.5분 5% B \rightarrow 11.5분 95% B \rightarrow 13.0분 95% B \rightarrow 13.3분 5% B \rightarrow 15.0분 5% B; 유속: 1.0mL/min; UV 검출: 254nm; 검출: Finnigan 플리트, 이온 트랩; 이온 공급원: ES+; 스캔 범위: 100 내지 900amu.
- [0646] **방법 7**
- [0647] 장치: LC/MS ThermoFinnigan. Hplc Surveyor DAD, MSQ 사중극자; 컬럼: Synergi Hydro-RP8, 4 μ m, 4.60 \times 100mm; 용출제 A: 90% 물 + 10% ACN + 암모늄 포르메이트 10mM; 용출제 B = ACN 90% + 10% H₂O + NH₄COOH 10mM; 구배: 0.0분 30% B \rightarrow 1.50분 50% B \rightarrow 8.50분 100% B \rightarrow 13.50분 100% B \rightarrow 14.00분 30% B \rightarrow 15.00분 30% B; 유속: 0.85mL/min; UV 검출: 254nm; 이온 공급원: ES+.
- [0648] **방법 8**
- [0649] 장치: LC/MS ThermoFinnigan. Hplc Surveyor DAD, MSQ 사중극자; 컬럼: Synergi Hydro-RP100A, 2.5 μ m, 3 \times 50mm; 용출제 A: 90% 물 + 10% ACN + 암모늄 포르메이트 10mM; 용출제 B = ACN 90% + 10% H₂O + NH₄COOH 10mM; 구배: A(100) 1.5 분 동안, 이어서 B(100) 10분 내에 1.5분 동안; 유속: 0.7mL/min; UV 검출: 254nm; 이온 공급원: APCI.
- [0650] **방법 9**
- [0651] 장치: LC/MS ThermoFinnigan. Hplc Surveyor DAD, MSQ 사중극자; 컬럼: Synergi Hydro-RP100A, 2.5 μ m, 3 \times 50mm; 용출제 A: 90% 물 + 10% ACN + NH₄COOH 5mM; 용출제 B = ACN 90% + 10% H₂O; 구배: A(100), 이어서 B(100) 4분 이내에 1.3분 동안; 유속: 1.2mL/min; UV 검출: 254nm; 이온 공급원: APCI.
- [0652] **방법 13**
- [0653] 장치: LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, LCQ 플리트 이온 트랩; 컬럼: Xselect CSH, 2.5 μ m, 4.6 \times 50mm; 용출제 A: 90% 물 + 10% ACN + HCOOH 0.1%; 용출제 B = ACN 90% + 10% H₂O + HCOOH 0.1%; 구배: A(100), 이어서 B(100) 4분 내에 1.3분 동안; 이어서 A(100) 1.6분 내에; 유속: 1.4mL/min; UV 검출: 254nm; 이온 공급원: ESI.
- [0654] **방법 16**
- [0655] 장치: LC/MS Waters Alliance 2695 HPLC 시스템 DAD, Quattro Micro Triple 사중극자; 컬럼: 아틀란티스 dC18 5 μ m 4.6 \times 50mm, 온도 35 $^{\circ}$ C; 이동상: A = H₂O, 90% + 10% CH₃CN + CF₃COOH 0.05%; B = CH₃CN 90% + 10% H₂O; 유속: 1.3mL/min; UV 검출: 254nm; 이온 공급원: ESI.
- [0656] 구배:
- | [0657] 시간(분) | %A | %B |
|--------------|-----|-----|
| [0658] 0.00 | 100 | 0 |
| [0659] 0.70 | 100 | 0 |
| [0660] 4.5 | 0 | 100 |
| [0661] 5.80 | 0 | 100 |

[0662] 6.00 100 0

[0663] **방법 17**

[0664] 장치: LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, LCQ 플리트 이온 트랩; 컬럼: Xselect CSH, 2.5 μ m, 4.6 \times 50mm; 용출제 A: 90% 물 + 10% ACN + HCOOH 0.1%; 용출제 B = ACN 90% + 10% H₂O + HCOOH 0.1%; 유속: 1.4mL/min; UV 검출: 254nm; 이온 공급원: ESI.

[0665] 구매:

[0666]	시간(분)	%A	%B
[0667]	0.00	100	0
[0668]	1.00	100	0
[0669]	8.50	0	100
[0670]	10.0	0	100
[0671]	10.2	100	0
[0672]	11.0	100	0

[0673] **GC-MS 방법:**

[0674] **방법 10 (3A.2)**

[0675] 장치: GC/MS Thermo Scientific TRACE GC ULTRA, DSQ II MS 단일 사중극자; 컬럼: Agilent DB-5MS, 25m \times 0.25mm \times 0.25 μ m; 캐리어 가스: 헬륨, 1mL/min 정류; 오븐 프로그램: 50 $^{\circ}$ C, 10 $^{\circ}$ C/min으로 100 $^{\circ}$ C까지, 20 $^{\circ}$ C/min으로 200 $^{\circ}$ C까지, 30 $^{\circ}$ C/min으로 320 $^{\circ}$ C까지(10분 유지); 검출: DSQ II MS 단일 사중극자; 이온 공급원: EI; 스캔 범위: 50 내지 450amu.

[0676] **제조용 HPLC 방법:**

[0677] **방법 11:**

[0678] 장치: Waters Autopurification HPLC/MS 시스템; 컬럼: Sunfire C18, ODB 5.0 μ m, 19 \times 100mm. MS Zq 단일 사중극자; 용출제 A: 90% 물 + 0.05% TFA; 용출제 B = ACN 구매: 0.0분 20% B \rightarrow 6.5분 60% B \rightarrow 7.0분 95% B \rightarrow 8.5분 20% B 유속: 40mL/min; UV 검출: 254nm; 이온 공급원: ES+.

[0679] **방법 12:**

[0680] 장치: Waters Autopurification HPLC/MS 시스템; 컬럼: Sunfire C18, ODB 5.0 μ m, 19 \times 100mm. MS Zq 단일 사중극자; 용출제 A: 90% 물 + 0.05% TFA; 용출제 B = ACN 구매: 0.0분 50% B \rightarrow 6.5분 90% B \rightarrow 7.0분 95% B \rightarrow 8.5분 50% B 유속: 40mL/min; UV 검출: 254nm; 이온 공급원: ES+.

[0681] **방법 14:**

[0682] 장치: Waters Autopurification HPLC/MS 시스템; 컬럼: Xbridge, C18 5 μ m, 19 \times 100mm. MS Zq 단일 사중극자; 용출제 A: 90% 물 + NH₄COOH 5mM, 용출제 B = ACN 구매: 0.0분 40% B \rightarrow 6.5분 80% B \rightarrow 7.0분 95% B \rightarrow 8.0분 95% B \rightarrow 8.5분 40% B 유속: 40mL/min; UV 검출: 254nm; 이온 공급원: ES+.

[0683] **방법 15**

[0684] 장치: Waters Autopurification HPLC/MS 시스템; 컬럼: Xbridge, C18 5 μ m, 19 \times 100mm. MS Zq 단일 사중극자; 용출제 A: 90% 물 + NH₄COOH 5mM, 용출제 B = ACN 구매: 0.0분 30% B \rightarrow 6.5분 80% B \rightarrow 6.50분 70% B \rightarrow 8.0분 95% B \rightarrow 8.5분 30% B 유속: 40mL/min; UV 검출: 254nm; 이온 공급원: ES+.

[0685] **키랄 HPLC 방법:**

[0686] 장치: HPLC Agilent 1100(DAD 장착; UV 검출: 230nm); 유속: 15mL/min; 컬럼 온도: 25 $^{\circ}$ C.

[0687] **방법 C1**

[0688] 컬럼: 다이셀 키랄팩(Daicel Chiralpack) AS-H; 용출제: 헥산:EtOH = 70:30

[0689] **방법 C1a**

[0690] 컬럼: 다이셀 키랄팩 AS-H; 용출제: 헥산:EtOH = 80:20

[0691] **방법 C2**

[0692] 컬럼: 다이셀 키랄팩 AD-H; 용출제: 헥산:이소프로판올 = 70:30

[0693] **방법 C2a**

[0694] 컬럼: 다이셀 키랄팩 AD-H; 용출제: 헥산:이소프로판올 = 75:25

[0695] **방법 C2b**

[0696] 컬럼: 다이셀 키랄팩 AD-H; 용출제: 헥산:이소프로판올 = 80:20

[0697] **방법 C2c**

[0698] 컬럼: 다이셀 키랄팩 AD-H; 용출제: 헥산:이소프로판올 = 60:40

[0699] **방법 C3**

[0700] 컬럼: 다이셀 키랄셀 OJ-H; 용출제: 헥산:EtOH = 80:20

[0701] 본 발명의 화합물들의 정제에 적용된 최적의 정제 기술은 직접 상(direct phase) 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 및 역상 크로마토그래피 또는 제조용 HPLC이다.

[0702] 구조들의 표시에 관한 일반적인 설명

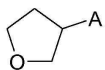
[0703] 입체 중심(들)을 갖는 화합물: 실험 섹션에 나타내어진 구조들은 반드시 화합물들의 모든 입체화학적 가능성을 나타내지는 않을 것이지만 하나만은 나타낼 것이다.

[0704] 실험 섹션에서의 화합물들의 구조 표시는 절대 입체화학이 알려져 있는 경우에만 입체화학적 결합을 나타낼 것이다.

[0705] 알려지지 않은 절대 입체화학을 갖는, 실험 섹션에서의 화합물들의 구조 표시는, 평면 결합과, 기재된 화합물이라세미 혼합물, 단일 입체이성체 및, 적용가능한 경우, 상대적 입체화학인지의 여부를 나타내는 추가 설명을 함께 나타낼 것이다.

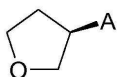
[0706] 두 가지 예시가 아래에 제시된다.

[0707] 예시 1: 표시되는 화학 구조는 다음과 같이 도시된다:



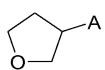
[0708] 라세미 혼합물

[0709] 상기 추가된 용어, 라세미 혼합물은, 2가지 입체화학 옵션을 나타내며, 따라서 제조된 화합물은

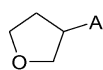


의 혼합물이다.

[0710] 상기 도시된 구조들을 갖는 라세미 혼합물을 분리하는 경우, 단일 입체이성체들은 다음과 같이 도시된다:



[0711] 단일 입체이성체 a



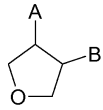
[0711] 단일 입체이성체 b

[0712] 상기 추가된 용어, '단일 입체이성체'는, 절대 배열이 알려지지 않았음을 나타낸다.

[0713] 단일 입체이성체 a는, 키랄 HPLC에서 최초로 용출되는 이성체에 할당되고, 단일 입체이성체 b는, 키랄 HPLC에서

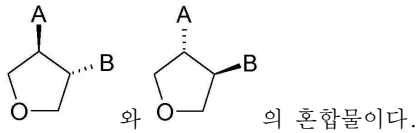
2번째로 용출되는 이성체에 할당된다.

[0714] 예시 2: 표시되는 화학 구조는 다음과 같이 도시된다:



[0715] 트랜스-라세미 혼합물

[0716] 상기 추가된 용어, '트랜스-라세미 혼합물'은, 2가지 입체화학적 옵션을 나타내며, 따라서 제조된 화합물은



[0717] 동일한 원리가 '시스-라세미 혼합물'에 적용된다.

[0718] 상기 도시된 구조들을 갖는 라세미 혼합물을 분리하는 경우, 단일 입체이성체들은 다음과 같이 도시된다:



[0719] 트랜스-단일 입체이성체 a 트랜스-단일 입체이성체 b

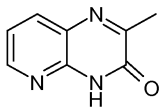
[0720] 상기 추가된 용어, '트랜스-단일 입체이성체'는, 알려진 상대적 배열(트랜스)을 나타내며, 따라서 평면 결합은 알려지지 않은 절대 배열을 나타낸다.

[0721] 동일한 원리가 '시스-단일 입체이성체'에 적용된다.

[0722] 단일 입체이성체 a는, 키랄 HPLC에서 최초로 용출되는 이성체에 할당되고, 단일 입체이성체 b는, 키랄 HPLC에서 2번째로 용출되는 이성체에 할당된다.

[0723] **중간체**

[0724] 중간체 1:



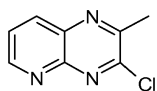
[0725]

[0726] 0°C에서 무수 MeOH(100mL) 중의 2-옥소-프로판산(157mL, 2.23mmol)의 교반 용액에 피리딘-2,3-디아민(20g, 18mmol)을 분량으로(portionwise) 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 감압하에 용매를 증발시키고, 현탁액을 여과하였다. 상기 고체를 MeOH로 세척하고, 건조시켜, 표제 화합물 14g을 수득하였다.

[0727] HPLC-MS (방법 6): $R_t = 5$ 분

[0728] MS: $m/z = 162 (M+H)^+$

[0729] 중간체 2:



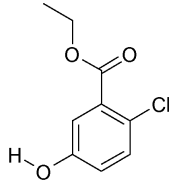
[0730]

[0731] 중간체 1(1g) 및 옥시염화인(15mL)의 혼합물을 2.5시간 동안 90°C로 가열하였다. 냉각 후, 상기 반응 혼합물을 주의깊게 얼음에 부어 넣은 다음, Na_2CO_3 의 포화 용액으로 중화시키고, DCM으로 희석하였다. 상들을 분리시키고, 유기물을 $NaCl$ 의 포화 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시켜, 표제 화합물 0.95g을 수득하였다.

[0732] HPLC-MS (방법 8): $R_t = 4.54$ 분

[0733] MS: $m/z = 180$ (M+H)⁺

[0734] 중간체 3:



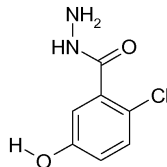
[0735]

[0736] 무수 EtOH(90mL) 중의 시판되는 2-클로로-5-하이드록시벤조산(4g, 23.18mmol)의 혼합물에 농축 황산(1mL, 17.62mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 환류하에 밤새 교반시킨 다음, 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 DCM으로 용해시켰다. NaHCO₃ 포화 용액을 첨가하고, 상들을 분리하고, 유기물을 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 증발시켜, 상응하는 2-클로로-5-하이드록시-벤조산 에틸 에스테르 5g을 수득하였다.

[0737] HPLC-MS (방법 2): $R_t = 1.0$ 분

[0738] MS: $m/z = 201.6$ (M+H)⁺

[0739] 중간체 4:



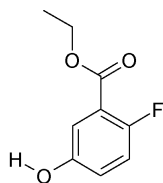
[0740]

[0741] 중간체 3(5g, 23.62mmol)을 EtOH(100mL)에 용해시키고, 하이드라진 수화물(13.0mL, 262.12mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 24시간 동안 교반하고, 용매를 증발시키고, 조악한 물질을 물 20mL로 처리하였다. 형성된 백색 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 3시간 동안 60°C에서 P₂O₅ 상에서 건조시켜, 표제 화합물 3.0g을 수득하였다.

[0742] HPLC-MS (방법 2): $R_t = 0.53$ 분

[0743] MS: $m/z = 180$ (M+H)⁺

[0744] 중간체 5:



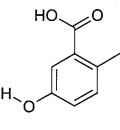
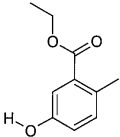
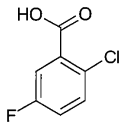
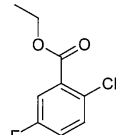
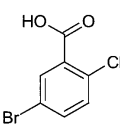
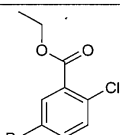
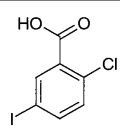
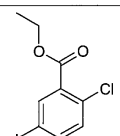
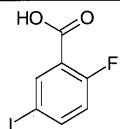
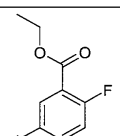
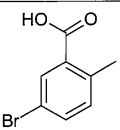
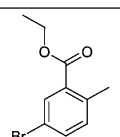
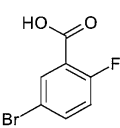
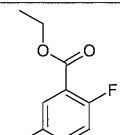
[0745]

[0746] 중간체 5는 시판되는 2-플루오로-5-하이드록시-벤조산(1g, 6.41mmol)으로부터 출발하여 중간체 3에 대해 기재된 바와 같이 제조하여, 표제 화합물 1.17g을 수득하였다.

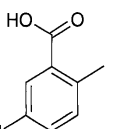
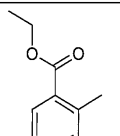
[0747] HPLC-MS (방법 2): $R_t = 0.94$ 분

[0748] MS: $m/z = 185.16$ (M+H)⁺

[0749] 하기 에스테르 중간체들은 시판되는 벤조산으로부터 출발하여 중간체 3과 유사하게 제조하였다.

출발 벤조산	에스테르 중간체	MS m/z	R _f (분)	방법
	5a 	180 [M] ⁺	9.73	10
	5b 	203 [M+H] ⁺	1.2	2
	5c 	263 [M] ⁺	9.90	10
	5d 	310 [M] ⁺	10.47	10
	5e 	294 [M] ⁺	9.52	10
	5f 	242 [M] ⁺	9.42	10
	5g 	246 [M] ⁺	8.84	10

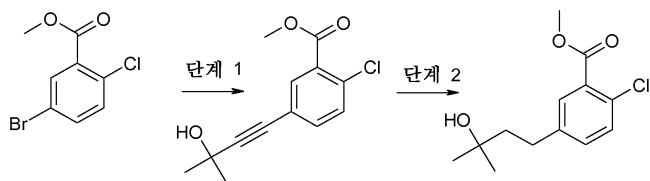
[0750]

	5h 	290 [M] ⁺	10.15	10
-------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------	----------------------	-------	----

[0751]

[0752]

중간체 5i



[0753]

[0754]

단계 1:

[0755]

단계 1은 에스테르 중간체 5c로부터 출발하여 문헌[참조: Li, Yuanzhen et al. Organic Letters, 2007, vol.

9, # 20 p. 4057-4060]에 보고된 것과 유사하게 수행하였다.

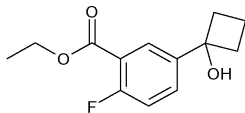
[0756] 단계 2:

[0757] 단계 1에서 수득된 중간체(0.5g)를 톨루엔(10mL)에 용해시켰다. 월킨슨 촉매 $\text{RhCl}(\text{TPP})_3$ (0.1g)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 18시간 동안 수소 대기하에 60°C에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트 패드(celite pad) 상에서 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여 목적 생성물(0.4g)을 수득하였다.

[0758] GC-MS (방법 10) $R_t = 11.55$ 분

[0759] MS: $M/Z = 256 [M]^+$

[0760] 중간체 5j




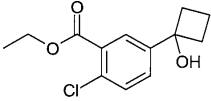

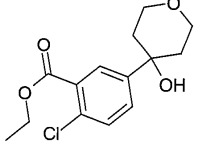

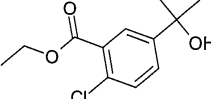

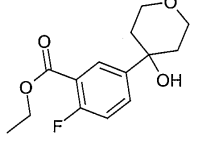

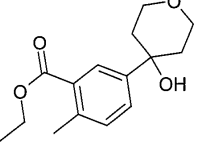

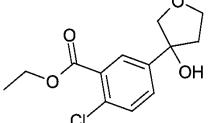

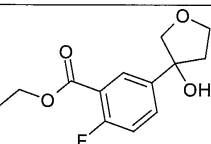
[0761]

[0762] 질소 대기하에서, 출발 에스테르 중간체 5e(5.0g, 15.3mmol)를 THF(40mL)에 용해시키고, 상기 반응 혼합물을 -50°C로 냉각하고, 10분 동안 교반하였다. 이소프로필-마그네슘-클로라이드(THF 중의 2M 용액 11mL)를 적가하고, 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 -50°C에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 -78°C로 냉각하고, THF(10mL) 중의 사이클로부탄온(2.15g, 30.6mmol)의 용액을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 -78°C에서 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 진공하에 제거하고, 디클로로메탄을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 NaHCO_3 포화 용액으로 세척하였다. 유기 상을 진공하에 농축하고, 수득된 조악한 생성물을 플래시 크로마토그래피(용출제 90:10 내지 80:20 Cy/EtOAc)로 정제하여 목적 생성물(3.0g)을 수득하였다.


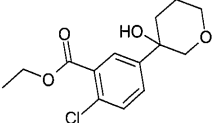
[0763] GC-MS (방법 10): $R_t = 10.91$ 분

[0764] MS: $m/z = 210 (M-28)^+$

[0765] 하기 에스테르 중간체들은 상응하는 출발 에스테르 중간체들 및 시판되는 케톤들로부터 출발하여 중간체 5j와 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

출발 에스테르 중간체	출발 케톤	에스테르 중간체 구조		MS m/z	R _f (분)	방법
5d		5k		255 [M+H] ⁺	4.23	16
5d		5l		284[M] ⁺	12.58	10
5d		5m		243 [M+H] ⁺	1.04	2
5e		5n		268[M] ⁺	11.97	10
5h		5na		264[M] ⁺	12.18	10
5d		5q		253 [M+H] ⁺	2.84	13
5e		5r		237 [M-17] ⁺	2.68	13

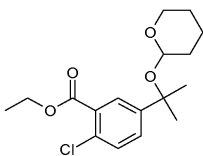
[0766]

5d		5s		284[M] ⁺	12.42	10
----	-------------------------------------------------------------------------------------	----	-------------------------------------------------------------------------------------	---------------------	-------	----

[0767]

[0768]

중간체 5o



[0769]

[0770]

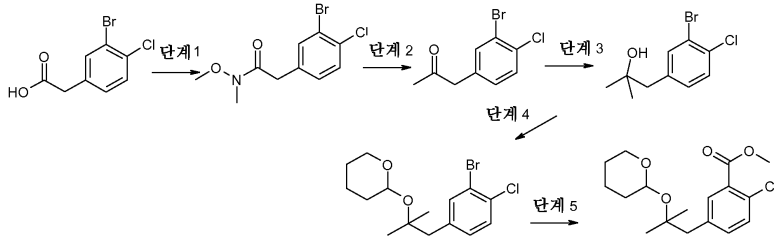
디클로로메탄(9mL) 중의 에스테르 중간체 5m(0.37g, 1.52mmol)의 용액에 피리디늄-파라-톨루엔설포네이트(0.06mg, 0.23mmol) 및 3,4-디하이드로-2H-피란(0.2mL, 2.29mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 세척하고, 상기 유기 상을 진공하에 농축시켰다. 조약한 물질을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 80:20까지 Cy/EtOAc)로 정제하여 목적 생성물(0.4g)을 수득하

였다.

[0771] GC-MS (방법 10): $R_t = 12.52$ 분

[0772] MS: $m/z = 326(M)^+$

[0773] 중간체 5D



[0774]

[0775] 단계 1:

[0776] 단계 1은 시판되는 (3-브로모-4-클로로-페닐)-아세트산으로부터 출발하여 문헌[참조: Duong, Hung A.; et al. *Angewandte Chemie, International Edition*, 2011, vol.50, p. 463 - 466]에 보고된 것과 유사하게 수행하였다.

[0777] 단계 2:

[0778] 질소 대기하에서, THF(10mL) 중의 단계 1의 중간체(0.24g)의 용액을 -60°C 에서 교반하고, 메틸마그네슘 브로마이드를 적가하고, 상기 반응 혼합물을 -78°C 내지 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 조약한 생성물을 무색 오일로서 수득하였다.

[0779] 단계 3:

[0780] 단계 3은 단계 2에서 수득한 중간체로부터 출발하여 단계 2와 유사하게 수행하였다.

[0781] 단계 4:

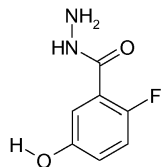
[0782] 단계 4는 단계 3에서 수득한 중간체로부터 출발하여 중간체의 5o의 제조와 유사하게 수행하였다.

[0783] 단계 5:

[0784] MeOH(150mL) 중의 단계 4에서 수득한 중간체(15g)의 용액에 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(3.088g) 및 트리에틸아민(22g, 21.4mL)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 36시간 동안 CO 대기하에 80°C 에서 교반하였다.

[0785] 상기 용매를 진공하에 제거하고, 수득된 조약한 생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[0786] 중간체 6:



[0787]

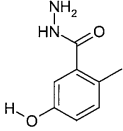
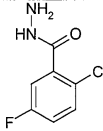
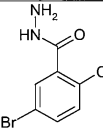
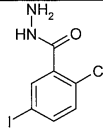
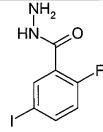
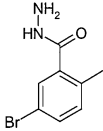
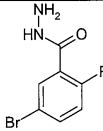
[0788] 중간체 6(4.4g)은 중간체 5(5.84g, 0.03mmol)로부터 출발하여 중간체 4에 대해 기재된 바와 같이 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

[0789] HPLC-MS (방법 2): $R_t = 0.42$ 분

[0790] MS: $m/z = 171.2 (M+H)^+$

[0791]

하기 하이드라지드 중간체들은 상응하는 에스테르 중간체들로부터 출발하여 중간체 4와 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

출발 에스테르 중간체	하이드라지드 중간체 구조		MS m/z	R _t (분)	방법
5a	6a		167 [M+H] ⁺	0.47	17
5b	6b		188 [M] ⁺	9.47	10
5c	6c		249 [M+H] ⁺	1.98	13
5d	6d		296 [M] ⁺	11.78	10
5e	6e		281[M+H] ⁺	1.83	9
5f	6f		229[M+H] ⁺	1.80	9
5g	6g		233[M+H] ⁺	1.55	9

[0792]

5h	6h		277 [M+H] ⁺	1.94	9
5i	6i		256 [M+H] ⁺	0.68	2
5j	6j		225 [M+H] ⁺	0.56	2
5k	6k		241[M+H] ⁺	0.59	2
5l	6l		271 [M+H] ⁺	0.57	2
5m	6m		228 [M] ⁺	11.79	10
5n	6n		255 [M+H] ⁺	0.43	2
5na	6na		251 [M+H] ⁺	0.57	2

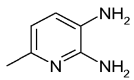
[0793]

5o	6o		313[M+H] ⁺	0.85	2
5p	6p		327[M+H] ⁺	0.90	2
5q	6q		257 [M+H] ⁺	0.49	13
5r	6r		241[M+H] ⁺	0.44	2
5s	6s		271[M+H] ⁺	0.58	2

[0794]

[0795]

중간체 7:



[0796]

[0797]

시판되는 2-아미노-6-메틸-3-니트로피리딘(12g, 78.36mmol)을 무수 THF/메탄올 혼합물(1:1, 60mL)에 용해시키고, Pd/C(10%, 1.2g)의 존재하에 5bar 수소 대기하에 5시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 용매를 감압하에 증발시켜, 표제 화합물 7g을 수득하였다.

[0798]

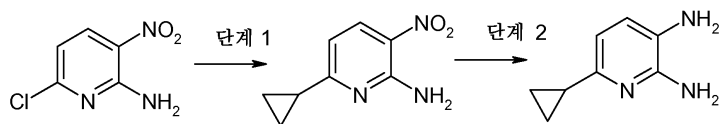
HPLC-MS (방법 2): R_t = 0.77분

[0799]

MS: m/z = 154 (M+H)⁺

[0800]

중간체 7a



[0801]

[0802]

단계 1:

[0803]

2-아미노-6-클로로-3-니트로-피리딘(20g, 115mmol), 사이클로프로필보론 산(12.8g, 150mmol), 트리사이클로헥실 포스핀(3.2g, 11.5mmol), 2,6-디-3급-부틸-4-메틸페놀(5.08g, 23mmol), 팔라듐 아세테이트(1.3g, 5.7mmol), 인산삼칼륨(73g, 346mmol)을 톨루엔(40mL) 및 물(2mL)에 현탁시켰다. 상기 반응 혼합물을 환류에서 18시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 상들을 분리하고, 진공하에 농축하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 수득된 조약한 생성물을 플래시 크로마토그래피(용출제 90:10 내지 45:55 Cy/EtOAc)로 정제하여 목적 생성물(10.6g)을 수득하였다.

[0804]

GC-MS (방법 10): R_t = 10.54분

[0805] MS: $m/z = 179(M)^+$

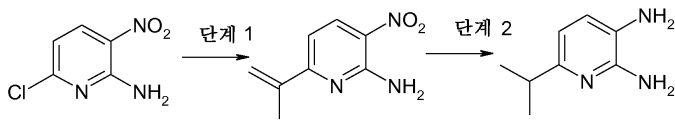
[0806] 단계 2:

[0807] 무수 EtOH(120mL) 중의 단계 1의 중간체(6g, 19mmol)의 용액에 아연(13.7g, 209mmol) 및 염화암모늄(30.8g, 573mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 상기 용매를 진공하에 제거하고, 수득된 조약한 생성물을 플래시 크로마토그래피(용출제 90:10 디클로로메탄/MeOH)에 의해 정제하여 목적 생성물(2.4g)을 수득하였다.

[0808] HPLC-MS (방법 9): $R_t = 1.42$ 분

[0809] MS: $m/z = 150 (M+H)^+$

[0810] 중간체 7b



[0811]

[0812] 단계 1:

[0813] 단계 1은 시판되는 2-이소프로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란으로부터 출발하여 중간체 7a의 제조의 단계 1에 기재된 것과 유사하게 수행하였다.

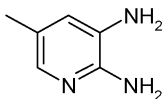
[0814] 단계 2:

[0815] 단계 1의 중간체(5g, 26.5mmol)를 메탄올 20mL에 용해시키고, Pd/C(0.25g)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 수소 대기하(4bar)에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여 목적 생성물(3g)을 수득하였다.

[0816] GC-MS (방법 10): $R_t = 8.91$ 분

[0817] MS: $m/z = 151(M)^+$

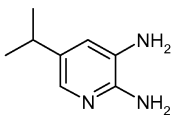
[0818] 중간체 7c:



[0819]

[0820] 중간체 7c(3.99g)는 시판되는 2-아미노-3-니트로-5-피콜린(5.0g, 32.65mmol)으로부터 출발하여 중간체 7과 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

[0821] 중간체 7d



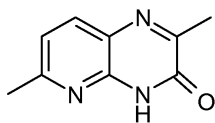
[0822]

[0823] 중간체 7d(4g)는 시판되는 2-아미노-5-클로로-3-니트로-피리딘(5g, 26.5mmol)으로부터 출발하여 중간체 7b와 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

[0824] HPLC-MS (방법 2): $R_t = 0.6$ 분

[0825] MS: $m/z = 152 (M+H)^+$

[0826] 중간체 8:



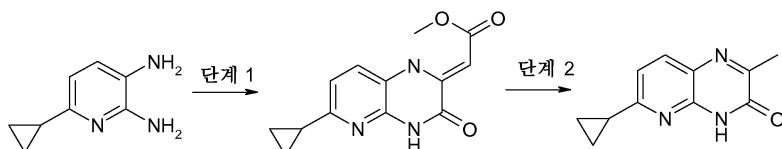
[0827]

[0828] 0℃에서 무수 MeOH(130mL) 중의 2-옥소-프로판산(40.8mL, 587mmol)의 교반 용액에 무수 MeOH(40mL)에 용해시킨 6-메틸-피리딘-2,3-디아민(중간체 7, 6.8g, 55.2mmol)을 적가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반시킨 다음, 용매를 감압하에 증발시키고, 생성되는 현탁액을 여과하였다. 고체를 MeOH로 세척하고, 건조시켜, 표제 화합물 1.35g을 수득하였다.

[0829] HPLC-MS (방법 9): $R_t = 1.31$ 분

[0830] MS: $m/z = 176 (M+H)^+$

[0831] 중간체 8a



[0832]

[0833] 단계 1:

[0834] 중간체 7a(2.4g, 15.2mmol)을 무수 EtOH에 용해시키고, 0℃에서 교반하고, 디메틸아세틸렌디카복실레이트(2.4g, 16.8mmol)를 적가하고, 상기 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 반응시켰다. 형성된 고체를 여과하고, EtOH, 에틸 에테르로 세척하고, 진공하에 건조시켜 목적 생성물(3g)을 수득하였다.

[0835] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 3.16$ 분

[0836] MS: $m/z = 260 (M+H)^+$

[0837] 단계 2:

[0838] 단계 1에서 수득한 중간체(3g, 0.01mol)를 수산화나트륨 수용액(1.36g, 50mL 중의 0.03mol)에 용해시키고, 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 환류하였다. pH를 2 내지 3으로 조정하고, 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 수득된 조약한 생성물을 플래시 크로마토그래피(용출제 80:20으로부터 20:80까지 Cy/EtOAc)로 정제하여 목적 생성물(2.0g)을 수득하였다.

[0839] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 2.46$ 분

[0840] MS: $m/z = 202 (M+H)^+$

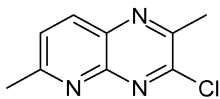
[0841] 하기 아미드 중간체들은 상응하는 디-아민 중간체들로부터 출발하여 아미드 중간체 8a와 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

출발 디-아민 중간체	아미드 중간체 구조		MS m/z	R _t (분)	방법
7b	8b		204 [M+H] ⁺	2.48	13
7c	8c		176 [M+H] ⁺	1.88	13
7d	8d		204[M+H] ⁺	0.78	2
6-(1-메틸-사이클로프로필)-피리딘-2,3-디아민 (시판됨)	8e		216 [M+H] ⁺	4.96	17
6-트리플루오로메틸-피리딘-2,3-디아민 (시판됨)	8f		229 [M] ⁺	9.42	10

[0842]

[0843]

중간체 9:



[0844]

[0845]

아미드 중간체 8(1.35g, 7.71mmol) 및 옥시염화인(16mL)의 혼합물을 3시간 동안 90℃까지 가열하였다. 냉각 후, 용매를 감압하에 환원시키고, 상기 반응 혼합물을주의깊게 얼음에 부어넣고, Na₂CO₃의 포화 용액으로 중화시켰다. DCM을 첨가하고, 상들을 분리하고, 유기물을 NaCl의 포화 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜, 표제 화합물 1.39g을 수득하였다.

[0846]

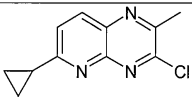
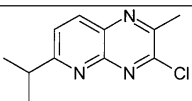
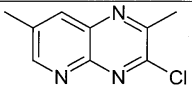
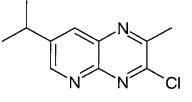
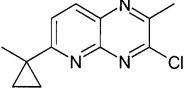
HPLC-MS (방법 8): R_t = 0.84분

[0847]

MS: m/z = 194.6 (M+H)⁺

[0848]

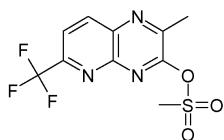
하기 클로라이드 중간체들은 상응하는 아미드 중간체들로부터 출발하여 클로라이드 중간체 9와 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다. 가열 온도는 표에 기록되어 있다.

출발 아미드 중간체	클로라이드 중간체 구조	가열 온도	MS m/z	R _t (분)	방법
8a	9a 	55°C	220 [M+H] ⁺	1.01	2
8b	9b 	80°C	222 [M+H] ⁺	3.18	13
8c	9c 	90°C	194 [M+H] ⁺	2.52	13
8d	9d 	55°C	222 [M+H] ⁺	3.19	13
8e	9e 	80°C	234 [M+H] ⁺	1.15	2

[0849]

[0850]

중간체 9f



[0851]

[0852]

중간체 8f(1.35g, 5.9mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(2.28g, 3mmol)을 DMF(10mL)에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 메탄설포닐클로라이드(0.74g, 6.48mmol)를 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에 도달시키고, 4시간 동안 교반하였다. 염화암모늄 포화 수용액을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 유기 상을 시트르산(10% 수용액)으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 진공하에 농축하여, 목적 생성물(1.5g)을 수득하였다.

[0853]

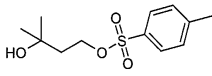
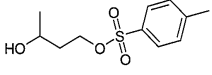
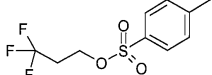
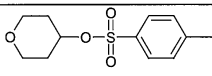
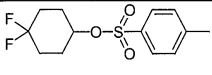
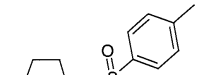
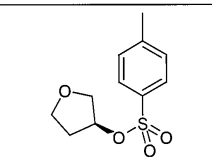
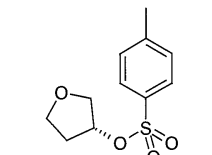
HPLC-MS (방법 13): R_t = 3.09분

[0854]

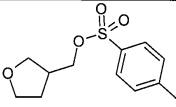
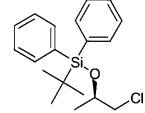
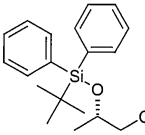
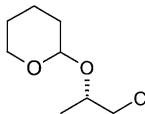
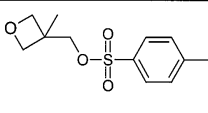
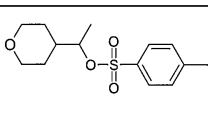
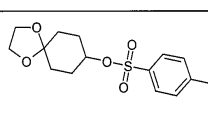
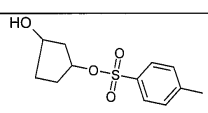
MS: m/z = 308 (M+H)⁺

[0855]

하기 중간체들은 시판되는 출발 물질들로부터 출발하여 익히 공지된 보고 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체	구조	참조문헌
10 <u>톨루엔-4-설폰산 3-하이드록시-3-메틸-부틸 에스테르</u>		Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007), 17(22), 6164-6168
11 <u>톨루엔-4-설폰산 3-하이드록시-부틸 에스테르</u>		Bioorganic & Medicinal Chemistry, 18(4), 1665-1675; 2010
12 <u>톨루엔-4-설폰산 3,3,3-트리플루오로-프로필 에스테르</u>		US 2009-564132
13 <u>톨루엔-4-설폰산 테트라하이드로피란-4-일 에스테르</u>		WO 2011-20767
14 <u>톨루엔-4-설폰산 4,4-디플루오로-사이클로헥실 에스테르</u>		WO 2008-119663
15 <u>톨루엔-4-설폰산 테트라하이드로-푸란-3-일 에스테르</u>		WO 2010-023594
16 <u>톨루엔-4-설폰산 (S)- (테트라하이드로-푸란-3-일) 에스테르</u>		WO 2011-061590
17 <u>톨루엔-4-설폰산 (R)- (테트라하이드로-푸란-3-일) 에스테르</u>		WO 2010-102512

[0856]

18	톨루엔-4-설폰산 테트라하이드로-피란- 3-일메틸 에스테르		WO 2011-084402
19	3급-부틸-(R)-2-클로로- 1-메틸-에톡시-디페닐- 실란		Tetrahedron Letters (1982), 23(25), 2543- 6.
20	3급-부틸-(S)-2-클로로- 1-메틸-에톡시-디페닐- 실란		Tetrahedron Letters (1982), 23(25), 2543- 6.
21	2-((S)-2-클로로-1-메틸- 에톡시)- 테트라하이드로-피란		Tetrahedron Letters (1982), 23(25), 2543- 6.
26	톨루엔-4-설폰산 3- 메틸-옥세탄-3-일메틸 에스테르		Synthetic Communications (2011), 41(17), 2539- 2543
27	톨루엔-4-설폰산 1- (테트라하이드로-피란- 4-일)-에틸 에스테르		Journal of Organometallic Chemistry (1978), 150(2), 179-85
28	톨루엔-4-설폰산 1,4- 디옥사- 스피로[4.5]데크-8-일 에스테르		WO 2010-006086
29	톨루엔-4-설폰산 3- 하이드록시- 사이클로펜틸 에스테르		US 2007-0049537

[0857]

[0858]

중간체 29a



[0859]

[0860]

문헌(참조: Journal of Organic Chemistry USSR (English Translation), 1989, vol. 25, #6.1 p. 1019-1025).

[0861]

에폭사이드 중간체 29a(4g)는 메틸렌 사이클로부탄(5g, 73mmol)로부터 출발하여 국제공개공보 WO 2010/47956 A1에 기재된 것과 유사하게 제조하였다.

[0862]

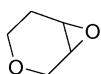
GC-MS (방법 10) $R_t = 2.70$ 분

[0863]

$[M]^+ = 83$

[0864]

중간체 29b



[0865]

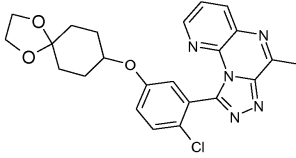
[0866]

에폭사이드 중간체 29b(1g)는 3,6-디하이드로-2H-피란(2g, 23.78mmol)으로부터 출발하여 국제공개공보 WO 2013/55577 A1에 기재된 것과 유사하게 제조하였다.

[0867] GC-MS (방법 10) $R_t = 8.10$ 분

[0868] $[M]^+ = 99$

[0869] 중간체 29c:



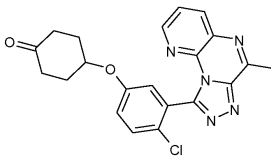
[0870]

[0871] 무수 DMF(3mL) 중의 실시예 1(0.2g, 0.67mmol)의 용액에 탄산세슘(0.63g, 1.92mmol) 및 중간체 28(0.41g, 1.28mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 가열한 다음, 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 DCM에 용해시키고, NaCl 포화 용액으로 세척하였다. 상들을 분리하고, 유기물을 황산나트륨 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 50:50까지 Cy/EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 0.21g을 수득하였다.

[0872] HPLC-MS (방법 2): $R_t = 1.12$ 분

[0873] MS: $m/z = 452 (M+H)^+$

[0874] 중간체 30:



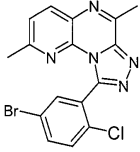
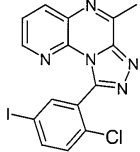
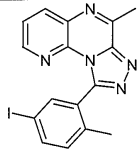
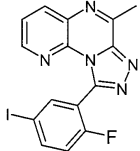
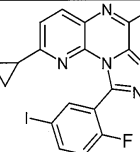
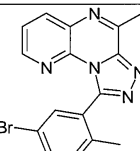
[0875]

[0876] 아세톤(10mL) 중의 중간체 29c(0.21g, 0.46mmol)의 용액에 HCl의 4M 용액(1mL)을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 DCM으로 처리하고, NaHCO₃ 포화 용액으로 세척하였다. 상들을 분리하고, 유기물을 황산나트륨 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(용출제 90:10으로부터 50:50까지 Cy/EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 0.18g을 수득하였다.

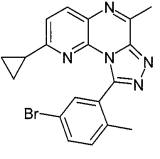
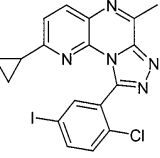
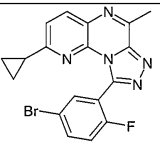
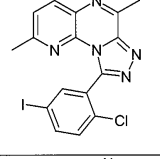
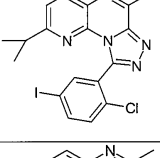
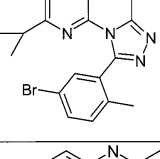
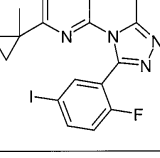
[0877] HPLC-MS (방법 2): $R_t = 1.09$ 분

[0878] MS: $m/z = 410 (M+H)^+$

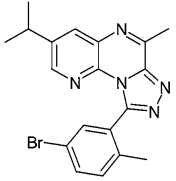
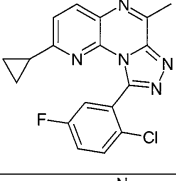
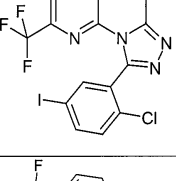
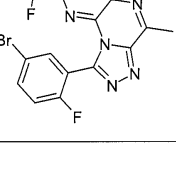
[0879] 하기 중간체들은 상응하는 클로라이드 및 하이드라이드 중간체들로부터 출발하여 실시예 1과 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

클로라이드 중간체	하이드 라지드	중간체 구조		MS m/z	R _t (분)	방법
9	6c	30a		388 [M+H] ⁺	3.58	13
2	6d	30b		422 [M+H] ⁺	1.07	2
2	6h	30c		402 [M+H] ⁺	3.00	9
2	6e	30d		406 [M+H] ⁺	3.02	9
9a	6e	30e		446 [M+H] ⁺	3.78	13
2	6f	30f		354 [M+H] ⁺	3.35	13

[0880]

9a	6f	30g		394 [M+H] ⁺	3.69	13
9a	6d	30h		462 [M+H] ⁺	3.81	13
9a	6g	30i		398 [M+H] ⁺	3.72	13
9	6d	30j		436 [M+H] ⁺	3.64	13
9b	6d	30k		464 [M+H] ⁺	3.99	13
9b	6f	30l		396 [M+H] ⁺	3.85	13
9e	6e	30m		460 [M+H] ⁺	1.29	2

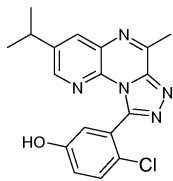
[0881]

9d	6f	30n		397 [M+H] ⁺	1.27	2
9a	6b	30o		354 [M+H] ⁺	3.53	13
9f	6d	30r		490 [M+H] ⁺	1.25	2
9f	6g	30s		427 [M+H] ⁺	1.15	2

[0882]

[0883]

중간체 30p



[0884]

[0885]

중간체 30p(0.26g)를 클로라이드 중간체 9d(0.25g, 1.01mmol) 및 하이드라이드 중간체 4(0.19g, 1.01mmol)로부터 출발하여 실시예 1과 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

[0886]

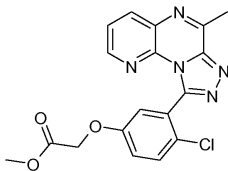
HPLC-MS (방법 2): R_t = 1.01분

[0887]

MS: m/z = 354 (M+H)⁺

[0888]

중간체 31



[0889]

[0890]

무수 DMF(4mL) 중의 실시예 1(0.4g, 1.3mmol)의 용액에 탄산세슘(0.85g, 2.62mmol) 및 메틸브로모아세테이트(0.152mL, 1.56mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc로 처리하였다. NH₄Cl의 포화 용액을 첨가하고, 상들을 분리하고, 증발시켰다. 조약한 생성물을 플래시 크로마토그래피(용출제 50:50으로부터 0:100까지 Cy/EtOAc)에 의해 정제하여, 표제 화합물 0.29g을 수득하였다.

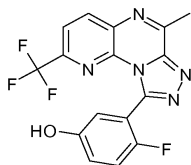
[0891]

HPLC-MS (방법 13): R_t = 3.06분

[0892]

MS: m/z = 384 (M+H)⁺

[0893] 중간체 32



[0894]

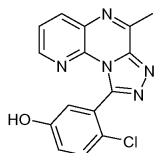
[0895] 중간체 32(0.5g)를 중간체 9f(0.9g, 2.52mmol) 및 하이드라지드 중간체 6(0.47g, 2.77mmol)으로부터 출발하여 실시예 1과 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

[0896] HPLC-MS (방법 13) $R_t = 3.11$ 분

[0897] MS: $m/z = 380$ (M+H)⁺

[0898] 예시적 양태:

[0899] 실시예 1:



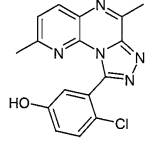
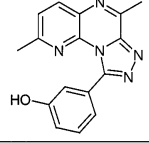
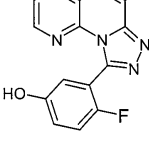
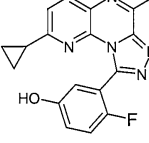
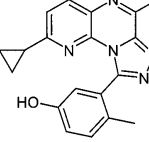
[0900]

[0901] 중간체 2(0.60g, 3.34mmol) 및 중간체 4(0.62g, 3.34mmol)를 사이클로헥산올(5mL)에 현탁시키고, 2시간 동안 환류하에 가열하였다. 생성되는 용액을 냉각하고, 용매를 감압하여 증발시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(용출제 95:5 DCM/EtOH)에 의해 정제하여, 표제 화합물 0.95g을 수득하였다.

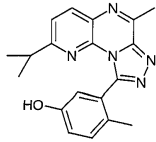
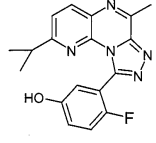
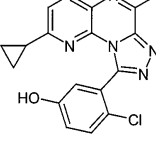
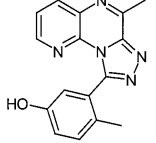
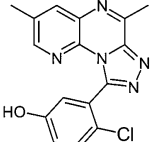
[0902] HPLC-MS (방법 9): $R_t = 2.17$ 분

[0903] MS: $m/z = 312$ (M+H)⁺

[0904] 하기 실시예들은 상응하는 클로라이드 중간체들 및 하이드라지드 중간체들로부터 출발하여 실시예 1과 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

출발 폴리라이드 중간체	출발 하이드라지드 중간체	실시예	구조	MS m/z [M+H] ⁺	R _t (분)	방법
9	4	2		326	0.93	2
9	3- 하이드록시- 벤즈하이드- 라지드 (시판품)	3		292	2.62	13
2	6	4		296	0.79	13
9a	6	5		336	2.97	13
9a	6a	6		226	2.93	13

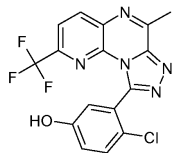
[0905]

9b	6a	7		334	3.16	13
9b	6	8		338	3.14	13
9a	4	9		352	2.59	9
2	6a	10		292	2.03	13
9c	4	11		326	2.96	13

[0906]

[0907]

실시예 12



[0908]

[0909]

실시예 12(0.04g)는 중간체 9f(0.3g, 0.68mmol) 및 하이드라지드 중간체 4(0.27g, 0.68mmol)로부터 출발하여 실시예 1과 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

[0910]

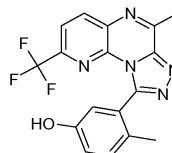
HPLC-MS (방법 13) $R_t = 3.11$ 분

[0911]

MS: $m/z = 380 (M+H)^+$

[0912]

실시예 12a



[0913]

[0914]

실시예 12a(0.15g)는 하이드라지드 중간체 6a(0.23g, 1.45mmol)로부터 출발하여 실시예 12와 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

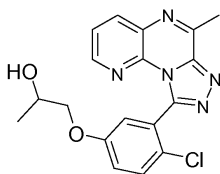
[0915]

HPLC-MS (방법) $R_t = 3.00$ 분

[0916]

MS: $m/z = 360 (M+H)^+$

[0932] 실시예 16:



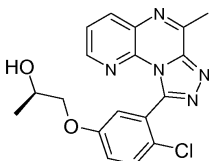
[0933]

[0934] 무수 DMF(3mL) 중의 실시예 1(0.05g, 0.16mmol)의 용액에, 시판되는 1-브로모-2-프로판올(0.09g, 0.64mmol) 및 칼륨 3급-부톡사이드(0.1g, 0.96mmol)를 첨가하고, 혼합물을 130℃에서 8시간 동안 가열시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 DCM으로 용해시키고, NaOH의 1N 용액으로 세척한 다음, NaCl의 포화 용액으로 세척하였다. 상들을 분리하고, 유기물을 황산나트륨으로 건조하고, 증발시켰다. 상기 잔류물을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 97:3까지 DCM/EtOH)로 정제하여, 표제 화합물 0.05g을 수득하였다.

[0935] HPLC-MS (방법 9): $R_t = 2.23$ 분

[0936] MS: $m/z = 370$ (M+H)⁺

[0937] 실시예 17:



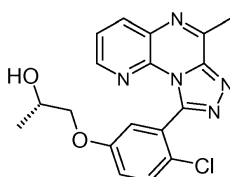
[0938]

[0939] 무수 DMF(3mL) 중의 실시예 1(0.085g, 0.27mmol)의 용액에, 시판되는 (R)-1-클로로-2-프로판올(0.052g, 0.55mmol) 및 칼륨 3급-부톡사이드(0.093g, 0.82mmol)을 첨가하고, 혼합물을 130℃에서 48시간 동안 가열시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 DCM으로 용해시키고, NaOH의 1N 용액으로 세척한 다음, NaCl 포화 용액으로 세척하였다. 상들을 분리하고, 유기물을 황산나트륨 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 97:3까지 DCM/EtOH)로 정제하여, 표제 화합물 0.0085g을 수득하였다.

[0940] HPLC-MS (방법 9): $R_t = 2.22$ 분

[0941] MS: $m/z = 370$ (M+H)⁺

[0942] 실시예 18:



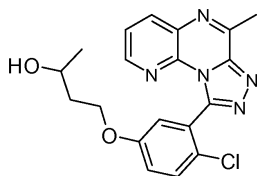
[0943]

[0944] 실시예 18은 실시예 1(0.085g, 0.27mmol) 및 시판되는 (S)-1-클로로-2-프로판올로부터 출발하여 실시예 17에 대해 기재한 바와 같이 제조하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 90:10까지 DCM/MeOH)로 정제하여, 표제 화합물 0.045g을 수득하였다.

[0945] HPLC-MS (방법 9): $R_t = 2.19$ 분

[0946] MS: $m/z = 370$ (M+H)⁺

[0947] 실시예 19:



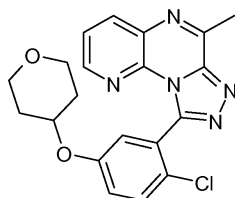
[0948]

[0949] 무수 DMF(3mL) 중의 실시예 1(0.115g, 0.37mmol)의 용액에 탄산세슘(0.36g, 1.11mmol) 및 중간체 11(0.09g, 0.37mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 가열시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 DCM으로 용해시키고, NaCl 포화 용액으로 세척하였다. 상들을 분리하고, 유기물을 황산나트륨 상에서 건조하고, 증발시켰다. 상기 잔류물을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 80:20까지 DCM/EtOH)로 정제하여, 표제 화합물 0.025g을 수득하였다.

[0950] HPLC-MS (방법 9): $R_t = 2.4$ 분

[0951] MS: $m/z = 384 (M+H)^+$

[0952] 실시예 20:



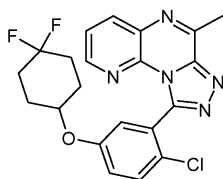
[0953]

[0954] 실시예 20은 실시예 1(0.08g, 0.26mmol) 및 중간체 13(0.2g, 0.78mmol)으로부터 출발하여 실시예 19에 대해 기재한 바와 같이 제조하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 50:50까지 Cy/EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 0.032g을 수득하였다.

[0955] HPLC-MS (방법 9): $R_t = 2.65$ 분

[0956] MS: $m/z = 396 (M+H)^+$

[0957] 실시예 21:



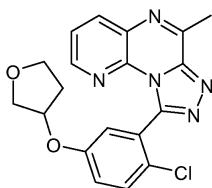
[0958]

[0959] 실시예 21은 실시예 1(0.065g, 0.21mmol) 및 중간체 14(0.12g, 0.42mmol)로부터 출발하여 실시예 20에 대해 기재한 바와 같이 제조하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 50:50까지 Cy/EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 0.035g을 수득하였다.

[0960] HPLC-MS (방법 9): $R_t = 3.32$ 분

[0961] MS: $m/z = 430 (M+H)^+$

[0962] 실시예 22:



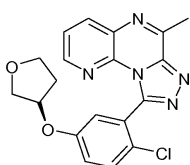
[0963]

[0964] 실시예 22는 실시예 1(0.1g, 0.32mmol) 및 중간체 15(0.093g, 0.38mmol)로부터 출발하여 실시예 20에 대해 기재한 바와 같이 제조하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 50:50까지 Cy/EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 0.032g을 수득하였다.

[0965] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 3.03$ 분

[0966] MS: $m/z = 382 (M+H)^+$

[0967] 실시예 23:



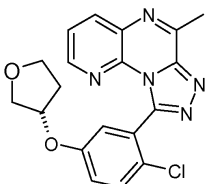
[0968]

[0969] 실시예 23은 실시예 1(0.1g, 0.32mmol) 및 중간체 17(0.093g, 0.38mmol)로부터 출발하여 실시예 20에 대해 기재한 바와 같이 제조하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 50:50까지 Cy/EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 0.02g을 수득하였다.

[0970] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 3.07$ 분

[0971] MS: $m/z = 382 (M+H)^+$

[0972] 실시예 24:



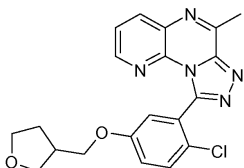
[0973]

[0974] 실시예 24는 실시예 1(0.1g, 0.32mmol) 및 중간체 16(0.093g, 0.38mmol)으로부터 출발하여 실시예 20에 대해 기재한 바와 같이 제조하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 50:50까지 Cy/EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 0.03g을 수득하였다.

[0975] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 3.05$ 분

[0976] MS: $m/z = 382 (M+H)^+$

[0977] 실시예 25:



[0978]

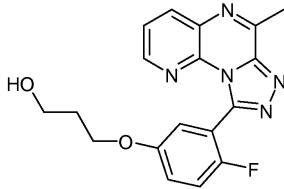
[0979] 실시예 25는 실시예 1(0.1g, 0.32mmol) 및 중간체 18(0.097g, 0.38mmol)로부터 출발하여 실시예 20에 대해 기

재한 바와 같이 제조하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 50:50까지 Cy/EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 0.03g을 수득하였다.

[0980] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 3.18$ 분

[0981] MS: $m/z = 396$ (M+H)⁺

[0982] 실시예 26:



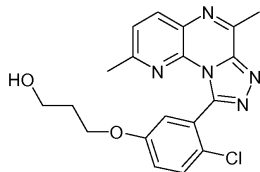
[0983]

[0984] 실시예 26은 실시예 4(0.08g, 0.27mmol) 및 시판되는 3-클로로-1-프로판올(0.052g, 0.54mmol)로부터 출발하여 실시예 20에 대해 기재한 바와 같이 제조하였다. 조약한 물질을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 97:3까지 DCM/EtOH)로 정제하여, 표제 화합물 0.052g을 수득하였다.

[0985] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 2.71$ 분

[0986] MS: $m/z = 354$ (M+H)⁺

[0987] 실시예 27:



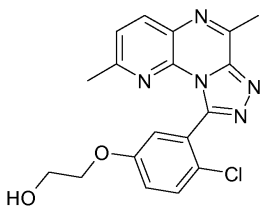
[0988]

[0989] 실시예 27은 실시예 2(0.133g, 80% 함량, 0.32mmol) 및 시판되는 3-클로로-1-프로판올(0.046g, 0.49mmol)로부터 출발하여 실시예 20에 대해 기재한 바와 같이 제조하였다. 조약한 물질을 제조용 HPLC(방법 11)에 의해 정제하였다. 순수한 화합물을 함유하는 분획들을 합하고, 감소된 용적까지 증발시키고, DCM으로 희석하고, 탄산나트륨 포화 용액으로 처리하였다. 상들을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜, 표제 화합물 0.039g을 수득하였다.

[0990] HPLC-MS (방법 9): $R_t = 2.46$ 분

[0991] MS: $m/z = 384$ (M+H)⁺

[0992] 실시예 28:



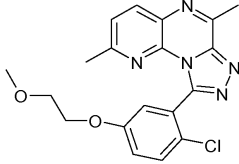
[0993]

[0994] 실시예 28은 실시예 2(0.133g, 80% 함량, 0.32mmol) 및 시판되는 2-브로모에탄올(0.061g, 0.49mmol)로부터 출발하여 실시예 20에 대해 기재한 바와 같이 제조하였다. 조약한 물질을 제조용 HPLC(방법 12)에 의해 정제하였다. 순수한 화합물을 함유하는 분획들을 합하고, 감소된 용적까지 증발시키고, DCM으로 희석하고, 탄산나트륨 포화 용액으로 처리하였다. 상들을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜, 표제 화합물 0.025g을 수득하였다.

[0995] HPLC-MS (방법 9): $R_t = 2.35$ 분

[0996] MS: $m/z = 370$ (M+H)⁺

[0997] 실시예 29:



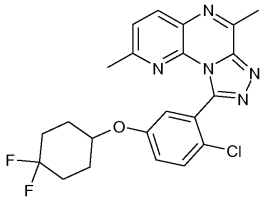
[0998]

[0999] 무수 DMF(3mL) 중의 실시예 2(0.07g, 0.20mmol) 및 시판되는 2-브로모-메틸에테르(0.057g, 0.41mmol)의 용액에 탄산세슘(0.199g, 0.61mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 가열시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 DCM으로 용해시키고, 물로 처리하였다. 상들을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 조약한 물질을 플래시 크로마토그래피(용출제 80:20으로부터 40:60까지 헥산/EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 0.023g을 수득하였다.

[1000] HPLC-MS (방법 9): $R_t = 2.82$ 분

[1001] MS: $m/z = 384$ (M+H)⁺

[1002] 실시예 30:



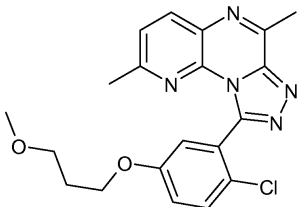
[1003]

[1004] 무수 DMF(3mL) 중의 실시예 2(0.07g, 0.20mmol) 및 중간체 14(0.12g, 0.41mmol)의 용액에 탄산세슘(0.2g, 0.61mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 가열시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 DCM으로 용해시키고, 물로 처리하였다. 상들을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 조약한 물질을 플래시 크로마토그래피(용출제 80:20으로부터 40:60까지 헥산/EtOAc)로 정제한 다음, 제조용 HPLC(방법 14)에 의해 추가로 정제하였다. 순수한 화합물을 함유하는 분획들을 합하고, 감소된 용적까지 증발시키고, DCM으로 희석하였다. 상들을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜, 표제 화합물 0.047g을 수득하였다.

[1005] HPLC-MS (방법 9): $R_t = 3.56$ 분

[1006] MS: $m/z = 444$ (M+H)⁺

[1007] 실시예 31:



[1008]

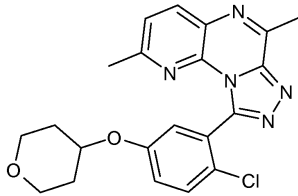
[1009] 실시예 31은 실시예 2(0.07g, 0.20mmol) 및 시판되는 1-브로모-3-메톡시-프로판(0.063g, 0.41mmol)으로부터 출발하여 실시예 30에 대해 기재한 바와 같이 제조하였다. 무수 DMF(3mL) 중에서 100℃에서 3시간 동안 가열한 후, 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 DCM으로 용해시키고 물로 처리하였다. 상들을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 조약한 물질을 플래시 크로마토그래피(용출제 88:12로부터 0:100까지 Cy/EtOAc)로

정제하여, 표제 화합물 0.043g을 수득하였다.

[1010] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 3.55$ 분

[1011] MS: $m/z = 398$ (M+H)⁺

[1012] 실시예 32:



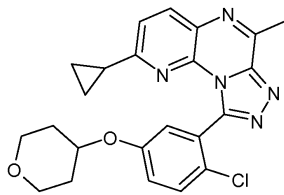
[1013]

[1014] 실시예 32는 실시예 2(0.09g, 0.26mmol) 및 중간체 13(0.20g, 0.78mmol)로부터 출발하여 실시예 31에 대해 기재한 바와 같이 제조하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 DCM으로 용해시키고, NaOH의 1N 용액으로 세척하였다. 상들을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 조약한 물질을 플래시 크로마토그래피(용출제 88:12로부터 0:100까지 Cy/EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 0.037g을 수득하였다.

[1015] HPLC-MS (방법 9): $R_t = 2.95$ 분

[1016] MS: $m/z = 410$ (M+H)⁺

[1017] 실시예 32a



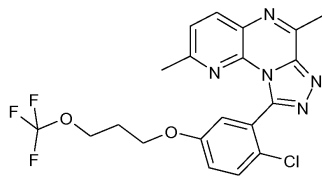
[1018]

[1019] 실시예 32a(0.06g)는 실시예 9(0.08g, 0.23mmol)로부터 출발하여 실시예 32와 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

[1020] HPLC-MS (방법 16): $R_t = 4.51$ 분

[1021] MS: $m/z = 436$ (M+H)⁺

[1022] 실시예 33:



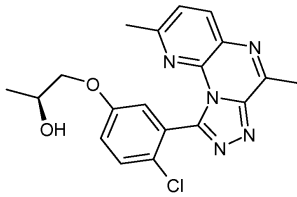
[1023]

[1024] 실시예 33은 실시예 2(0.07g, 0.20mmol) 및 시판되는 1-브로모-3-트리플루오로-메톡시프로판(0.084g, 0.41mmol)로부터 출발하여 실시예 31에 대해 기재한 바와 같이 제조하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 DCM으로 용해시키고, 물로 세척하였다. 상들을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 조약한 물질을 플래시 크로마토그래피(용출제 88:12로부터 0:100까지 Cy/EtOAc)로 정제한 다음, 제조용 HPLC(방법 14)에 의해 추가로 정제하였다. 순수한 화합물을 함유하는 분획들을 합하고, 감소된 용적까지 증발시키고, DCM으로 희석하였다. 상들을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜, 표제 화합물 0.047g을 수득하였다. 크로마토그래피(용출제 88:12로부터 0:100까지 Cy/EtOAc)하여, 표제 화합물 0.037g을 수득하였다.

[1025] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 1.06$ 분

[1026] MS: $m/z = 452 (M+H)^+$

[1027] 실시예 34:



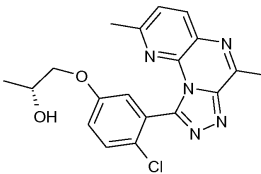
[1028]

[1029] 무수 DMF(3mL) 중의 실시예 2(0.082g, 0.25mmol)의 용액에 칼륨 3급-부톡사이드(0.084g, 0.65mmol) 및 중간체 20(0.176g, 0.50mmol)을 첨가하였다. 생성되는 용액을 120°C에서 5시간 동안 가열시켰다. 혼합물을 24시간 동안 실온에서 방치시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 DCM에 용해시키고, NaOH의 1N 용액으로 처리하였다. 상들을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 조약한 물질을 플래시 크로마토그래피(용출제 20:80 내지 0:100 ACN/H₂O)에 의해 정제하여, 표제 화합물 0.033g을 수득하였다.

[1030] HPLC-MS (방법 9): $R_t = 2.98$ 분

[1031] MS: $m/z = 384 (M+H)^+$

[1032] 실시예 35:



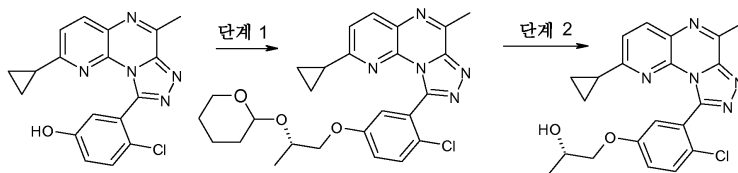
[1033]

[1034] 무수 DMF(3mL) 중의 실시예 2(0.095g, 0.29mmol)의 용액에 칼륨 3급-부톡사이드(0.074g, 0.22mmol) 및 중간체 19(0.204g, 0.58mmol)를 첨가하였다. 수득된 용액을 120°C에서 5시간 동안 가열시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 DCM에 용해시키고, NaOH의 1N 용액으로 처리하였다. 상들을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 조약한 물질을 플래시 크로마토그래피(용출제 80:20으로부터 0:100까지 Cy/EtOAc)에 의해 정제하여, 표제 화합물 0.023g을 수득하였다.

[1035] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 2.98$ 분

[1036] MS: $m/z = 384 (M+H)^+$

[1037] 실시예 35a



실시예 35a

[1038]

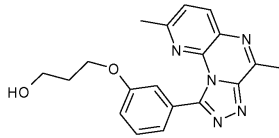
[1039] 무수 DMF(4mL) 중의 중간체 9a(0.08g, 0.23mmol)의 현탁액에, t-BuOK(0.076g, 0.68mmol) 및 중간체 21(0.09g, 0.45mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 5시간 동안 90°C에서 가열시켰다. 이어서, 무수 DMF를 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 밤새 가열하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 DCM에 용해시키고, NaOH의 1N 용액으로 처리하였다. 상들을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 상기 조약한 물질을 플래시 크로마토그래피(용출제 80:20으로부터 0:100까지 Cy/EtOAc)에 의해 정제하여, 보호된 중간체 1-{2-클로로-5-[(S)-2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-프로폭시]-페닐}-8-사이클로프로필-4-메틸-2,3,5,9,9b-펜타아자-사이클로펜타[a]나프탈렌 0.055g을 수득하였다. 이어서, 상기 화합물(0.055g, 0.11mmol)을 무수 MeOH(1mL)에 용해시키고, p-톨루엔

설폰산 일수화물(0.012g, 0.06mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피(용출제 ACN/H₂O 10:100으로부터 100:0까지)에 이어서 실리카 플래시 크로마토그래피(용출제 DCM/EtOH 90:10)로 정제하여, 표제 화합물 0.03g을 수득하였다.

[1040] HPLC-MS (방법 9): R_t = 2.69분

[1041] MS: m/z = 384 (M+H)⁺

[1042] 실시예 36:



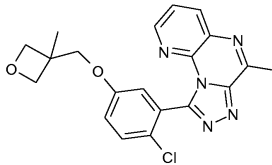
[1043]

[1044] 무수 DMF(3mL) 중의 실시예 3(0.07g, 0.24mmol)의 용액에 탄산세슘(0.23g, 0.71mmol) 및 시판되는 3-클로로-1-프로판올(0.024g, 0.26mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 가열시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 DCM으로 용해시키고, NaOH의 1N 용액으로 세척하였다. 상들을 분리하고, 황산나트륨으로 건조하고, 조악한 물질을 제조용-HPLC(방법 11)로 정제하였다. 순수한 화합물을 함유하는 분획들을 합하고, 감소된 용적까지 증발시키고, DCM으로 희석하고, 탄산나트륨 포화 용액으로 세척하였다. 상들을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜, 표제 화합물 0.02g을 수득하였다.

[1045] HPLC-MS (방법 13): R_t = 2.71분

[1046] MS: m/z = 350 (M+H)⁺

[1047] 실시예 37:



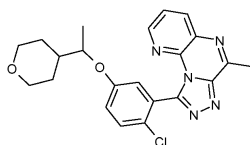
[1048]

[1049] 실시예 37은 실시예 1(0.07g, 0.22mmol) 및 중간체 26(0.22g, 0.67mmol)으로부터 출발하여 실시예 32에 대해 기재한 바와 같이 제조하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 50:50까지 Cy/EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 0.046g을 수득하였다.

[1050] HPLC-MS (방법 13): R_t = 3.15분

[1051] MS: m/z = 396 (M+H)⁺

[1052] 실시예 38:



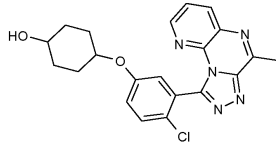
[1053]

[1054] 실시예 38은 실시예 1(0.07g, 0.22mmol) 및 중간체 27(0.127g, 0.44mmol)로부터 출발하여 실시예 32에 대해 기재한 바와 같이 제조하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 50:50까지 Cy/EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 0.045g을 수득하였다.

[1055] HPLC-MS (방법 13): R_t = 3.45분

[1056] MS: $m/z = 424 (M+H)^+$

[1057] 실시예 39



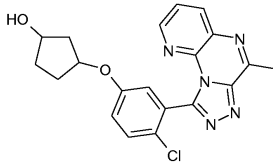
[1058]

[1059] 무수 EtOH(10mL) 중의 중간체 30(0.18g, 0.44mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨(0.008g, 0.22mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 상기 잔류물을 DCM으로 처리하고, 탄산나트륨 포화 용액으로 세척하였다. 상들을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜, 표제 화합물 0.047g을 수득하였다.

[1060] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 2.96$ 분

[1061] MS: $m/z = 410 (M+H)^+$

[1062] 실시예 40



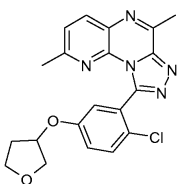
[1063]

[1064] 실시예 40은 실시예 1(0.075g, 0.24mmol) 및 중간체 31(0.12g, 0.48mmol)로부터 출발하여 실시예 14에 기재한 바와 같이 제조하였다. 조악한 물질을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 95:5까지 DCM/EtOH)로 정제하여, 표제 화합물 0.046g을 수득하였다.

[1065] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 2.87$ 분

[1066] MS: $m/z = 396 (M+H)^+$

[1067] 실시예 41



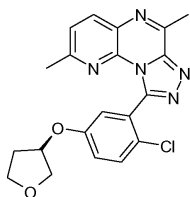
[1068]

[1069] 실시예 41(0.05g)은 실시예 2(0.1g, 0.3mmol)로부터 출발하여 실시예 22에 대해 기재한 바와 같이 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

[1070] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 3.21$ 분

[1071] MS: $m/z = 396 (M+H)^+$

[1072] 실시예 42:



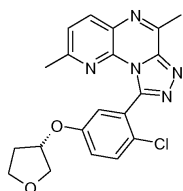
[1073]

[1074] 실시예 42(0.06g)는 실시예 2(0.09g, 0.28mmol)로부터 출발하여 실시예 23에 대해 기재한 바와 같이 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

[1075] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 3.21$ 분

[1076] MS: $m/z = 396 (M+H)^+$

[1077] 실시예 43:



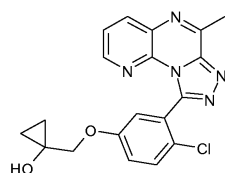
[1078]

[1079] 실시예 43(0.03g)은 실시예 2(0.09g, 0.28mmol)로부터 출발하여 실시예 24에 대해 기재한 바와 같이 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

[1080] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 3.21$ 분

[1081] MS: $m/z = 396 (M+H)^+$

[1082] 실시예 43a:



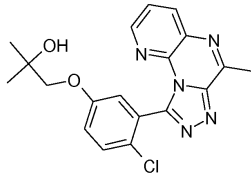
[1083]

[1084] -75°C 에서 무수 DCM(2mL) 중의 에틸마그네슘 브로마이드(디에틸 에테르 중의 3M 용액 0.7mL)의 용액에 티탄(IV) 이소프로폭사이드(0.2mL, 0.7mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 무수 DCM(8mL) 중의 중간체 31(0.28g, 0.73mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에 도달시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염산(1N 용액)을 첨가하고, 상들을 분리하였다. 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 증발시키고, 조악한 물질을 실리카 플래시 크로마토그래피(용출제 AcOEt/EtOH 90:10)에 이어서 역상 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 0.006g을 수득하였다.

[1085] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 2.93$ 분

[1086] MS: $m/z = 382 (M+H)^+$

[1087] 실시예 44:



[1088]

[1089] 실시예 1(0.07mg, 0.2mmol)을 DMF(3mL)에 용해시키고, 이소부틸렌 옥사이드(0.03mg, 0.43mmol) 및 탄산세슘(208mg, 0.64mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 100℃로 가온시켰다. 용매를 제거하고, 디클로로메탄을 첨가하고, 유기 상을 1M NaOH 수용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 수득된 조악한 생성물을 역상 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물(29mg)을 수득하였다.


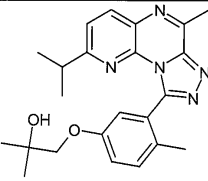

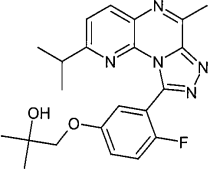
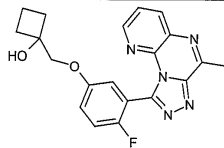

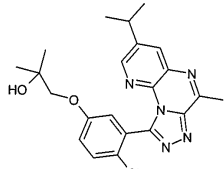
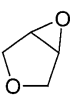
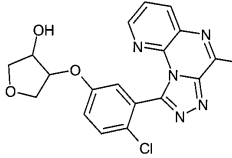
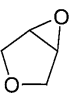
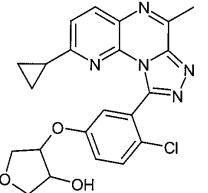
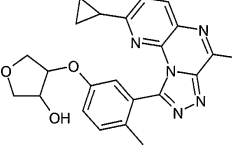
[1090] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 2.93$ 분

[1091] MS: $m/z = 386 (M+H)^+$

[1092] 하기 실시예들은 상응하는 출발 실시예 및 적합한 에폭사이드로부터 출발하여 실시예 44와 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

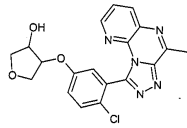
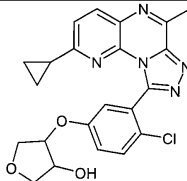
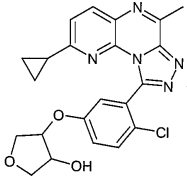
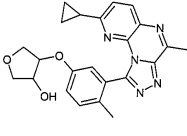
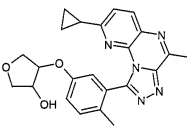
출발 실시예 또는 출발 중간체	출발 에폭사이드	실시예 번호	구조	MS m/z $[M+H]^+$	R_t (분)	방법
9		45		424	2.88	9
2		46		398	3.01	9
5		47		408	3.19	13
6		48		404	3.19	13
1	29a	49		396	3.04	13
10	29a	50		376	2.88	13

[1093]

7		51		406	3.32	13
8		52		410	3.32	13
4	29a	53		380	2.89	13
30p		54		426	3.56	13
1		55 트랜스- 라세미 혼합물		398	2.74	13
9		56 트랜스- 라세미 혼합물		438	3.10	13
6		57 트랜스- 라세미 혼합물		418	2.94	13

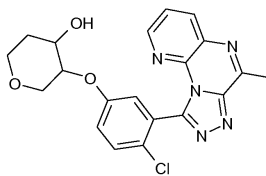
[1094]

[1095] 하기 실시예들은 상응하는 라세미 혼합물의 키랄 HPLC 분리에 의해 단일 입체이성체로서 수득하였다.

출발 라세미 혼합물	실시예 번호	구조	MS m/z [M+H] ⁺	R _t (분) [LC-MS 방법]	R _t (분) [키랄 HPLC 방법]
55 트랜스-라세미 혼합물	55a 트랜스-단일 입체이성체 a		398	2.63 [13]	8.23 [C1]
56 트랜스-라세미 혼합물	56a 트랜스-단일 입체이성체 a		438	3.03 [13]	12.13 [C2]
56 트랜스-라세미 혼합물	56b 트랜스-단일 입체이성체 b		438	3.03 [13]	16.56 [C2]
57 트랜스-라세미 혼합물	57a 트랜스-단일 입체이성체 a		418	2.18 [13]	17.66 [C2]
57 트랜스-라세미 혼합물	57b 트랜스-단일 입체이성체 b		418	2.81 [13]	19.81 [C2]

[1096]

[1097] 실시예 58(트랜스-단일 입체이성체 a):



[1098]

[1099] 실시예 58(0.01g)은 실시예 1(0.2g, 0.61mmol) 및 에폭사이드 중간체 29(0.07g, 0.73mmol)로부터 출발하여 실시예 44와 유사하게 키랄 HPLC 분리 후에 제조하였다.

[1100]

HPLC-MS (방법 13): R_t = 2.63분

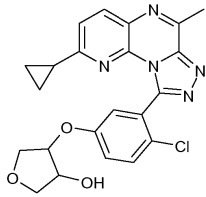
[1101]

MS: m/z = 412 (M+H)⁺

[1102]

키랄 HPLC (방법 C2): R_t = 16.84분

[1103] 실시예 58a(시스 - 라세미 혼합물):



[1104]

[1105] 무수 DMF(3mL) 중의 중간체 30o(0.13g, 0.37mmol)의 용액에 칼륨 3급-부톡사이드(0.083g, 0.73mmol) 및 시판되는 1,4-안하이드로에리트리톨 (anhydroerythritol)(0.06mL, 0.73mmol)을 첨가하고, 혼합물을 6시간 동안 90℃에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, DCM 및 물을 첨가하였다. 유기물을 분리하고, 염화암모늄의 포화 용액으로 세척하고, 증발시켰다. 조약한 물질을 플래시 크로마토그래피(용출제 Cy/EtOAc 90:10 내지 0:100)에 의해 정제하여 목적 화합물(0.055g)을 수득하였다.

[1106]

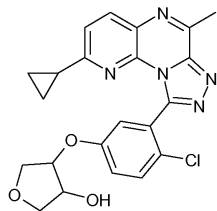
HPLC-MS (방법 13): $R_t = 2.94$ 분

[1107]

MS: $m/z = 438 (M+H)^+$

[1108]

실시예 58b(시스 - 단일 입체이성체 a):



[1109]

[1110] 실시예 58b는 실시예 58의 키랄 HPLC 분리에 의해 수득하였다.

[1111]

HPLC-MS (방법 13): $R_t = 2.95$ 분

[1112]

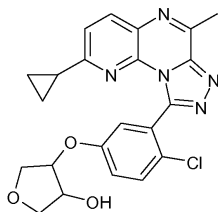
MS: $m/z = 438 (M+H)^+$

[1113]

키랄 HPLC (방법 C1): $R_t = 7.65$ 분

[1114]

실시예 58c(시스 - 단일 입체이성체 b):



[1115]

[1116] 실시예 58의 정제에서 키랄 컬럼으로부터의 추가 용출로 실시예 58c를 수득하였다.

[1117]

HPLC-MS (방법 13): $R_t = 2.95$ 분

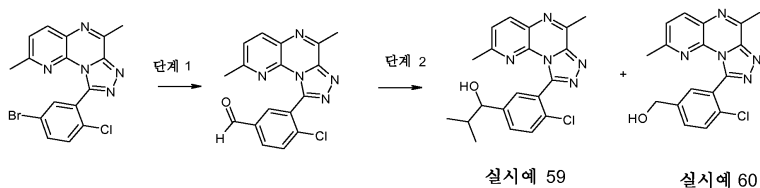
[1118]

MS: $m/z = 438 (M+H)^+$

[1119]

키랄 HPLC (방법 C1): $R_t = 9.54$ 분

[1120] 실시예 59 및 실시예 60:



[1121]

[1122] 단계 1:

[1123] 골격 중간체(scaffold Intermediate) 30a(1.4g, 3.5mmol)를 THF(40mL) 중에 현탁시키고, 질소 대기하에 -78°C 에서 교반하였다. N-부틸리튬(헥산 중의 2.5M 용액 3mL)을 적가하고, 상기 반응 혼합물을 0.5시간 동안 -78°C 에서 교반하였다. THF(15mL) 중의 N,N-디메틸포름아미드(1.43mL, 17.6mmol)의 용액을 적가하고, 상기 반응 혼합물을 30분 동안 -78°C 에서 교반하였다. 염화암모늄 포화 수용액(20mL)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에 도달시켰다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 수득된 조악한 생성물을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 80:20까지 Cy/EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물(0.3g)을 수득하였다.

[1124] 단계 2:

[1125] 단계 1에서 수득한 중간체(0.07g, 0.21mmol)를 THF(2mL)에 현탁시키고, 0°C 에서 교반하였다. THF(0.1mL) 중의 이소프로필마그네슘 클로라이드의 2M 용액을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 2시간 내에 실온에 도달시켰다. 염화암모늄 포화 수용액(20mL)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에 도달시켰다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 수득된 조악한 생성물을 플래시 크로마토그래피(용출제 50:50 Cy/EtOAc)에 의해 정제하여 실시예 60(0.02g)을 수득하였다.

[1126] HPLC-MS (방법 9): $R_t = 2.85$ 분

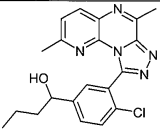
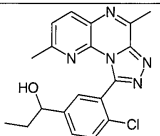
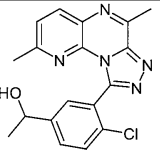
[1127] MS: $m/z = 382$ (M+H)⁺

[1128] 컬럼(용출제 50:50으로부터 0:100까지 Cy/EtOAc)으로부터의 추가 용출로 실시예 60(0.03g)을 수득하였다.

[1129] HPLC-MS (방법 9): $R_t = 2.28$ 분

[1130] MS: $m/z = 340$ (M+H)⁺

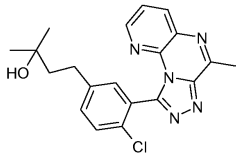
[1131] 하기 실시예들은 골격 중간체 30a 및 상응하는 시판되는 그리나르 시약으로부터 출발하여 실시예 59와 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

그리나르 시약	실시예 번호	구조	MS m/z (M+H) ⁺	R _t (분)	방법
Cl-Mg-CH ₂ CH ₂ CH ₃	61		382	2.89	9
Br-Mg-CH ₂ CH ₂ CH ₃	62		368	3.12	13
-Mg-Cl	63		354	2.93	13

[1132]

[1133]

실시예 64:



[1134]

[1135]

실시예 64(0.03g)는 중간체 2(0.1g, 0.55mmol) 및 하이드라지드 중간체 6i(0.15g, 0.55mmol)로부터 출발하여 실시예 1과 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

[1136]

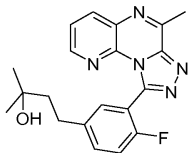
HPLC-MS (방법 9): R_t = 2.52분

[1137]

MS: m/z = 382 (M+H)⁺

[1138]

실시예 65:



[1139]

[1140]

실시예 65(0.03mg)는 골격 중간체 30d(0.1g, 0.25mmol)로부터 출발하여 중간체 5i의 제조와 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

[1141]

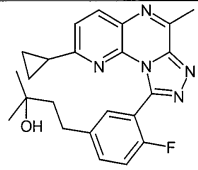
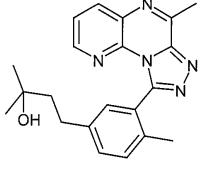
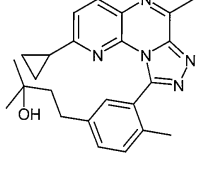
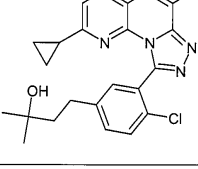
HPLC-MS (방법 9): R_t = 2.45분

[1142]

MS: m/z = 366 (M+H)⁺

[1143]

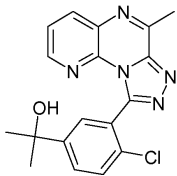
하기 실시예들은 상응하는 골격 중간체들로부터 출발하여 실시예 65와 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

출발 중간체	실시예 번호	구조	MS m/z (M+H) ⁺	R _t (분)	방법
30e	66		406	3.29	13
30f	67		362	3.83	16
30g	68		402	3.22	13
30h	69		422	3.33	13

[1144]

[1145]

실시예 70:



[1146]

[1147]

실시예 70(0.03g)은 골격 중간체 30b(0.16g, 0.38mmol) 및 아세톤(0.07mg, 1.13mmol)로부터 출발하여 중간체 5j의 제조와 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

[1148]


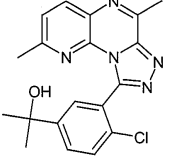

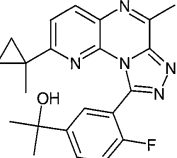

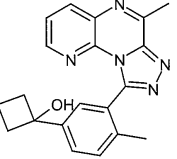

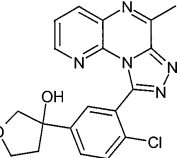
HPLC-MS (방법 13): R_t = 2.67분

[1149]

MS: m/z = 354 (M+H)⁺

[1150]

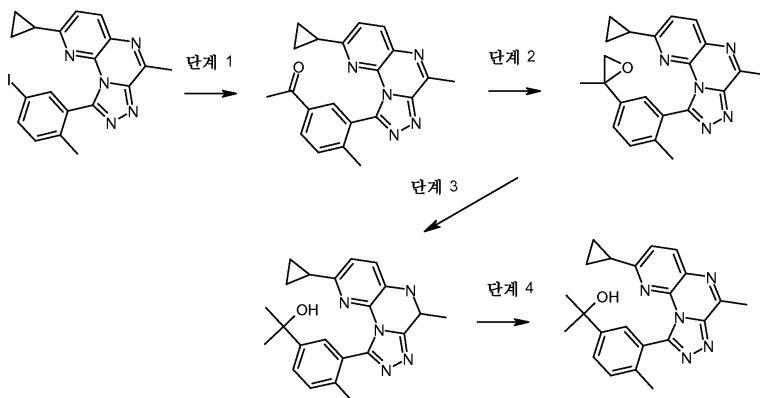
하기 실시예들은 상응하는 골격 중간체 및 시판되는 케톤들로부터 출발하여 실시예 70과 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

출발 중간체	케톤	실시예 번호	구조	MS m/z (M+H) ⁺	R _t (분)	방법
30j		71		368	2.95	13
30m		72		392	3.32	13
30c		73		346	2.77	13
30b		74		382	2.61	13

[1151]

[1152]

실시예 75:



[1153]

[1154]

단계 1:

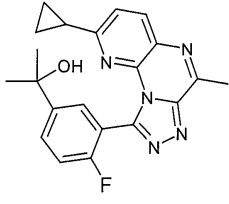
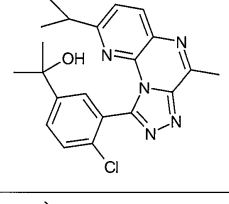
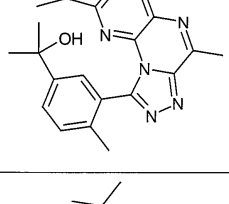
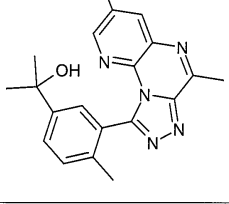
[1155]

N₂ 대기하에, 톨루엔(35mL) 중의 골격 중간체 30g(1.0g, 2.54mmol)의 용액에 트리부틸-(1-에톡시비닐-)주석(1.3mL, 3.04mmol) 및 Pd 테트라키스(트리페닐포스핀)(580mg, 0.51mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 18시간 동안 105°C에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축하고, 수득된 조약한 생성물을 THF에 용해시켰다. 2N HCl(5mL)의 2N 수용액을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트로 희석한 후, 상들을 분리하고, 유기 층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축시켰다. 수득된 조약한 생성물을 플래시 크로마토그래피(용출제 90:10으로부터 75:25까지 Cy/EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(0.8g)을 수득하였다.

[1156]

HPLC-MS (방법 13): R_t = 3.09분

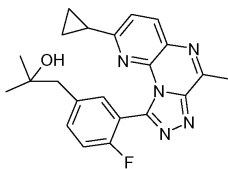
- [1157] MS: $m/z = 358 (M+H)^+$
- [1158] 단계 2:
- [1159] DCM(20mL) 중의 단계 1의 중간체(0.8g, 2.2mmol)의 용액에 50% NaOH/H₂O 용액(0.8mL)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 트리메틸설포늄 메틸 설페이트(0.4g, 2.8mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 환류하였다. 상기 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축시켰다. 수득된 조악한 생성물을 플래시 크로마토그래피(용출제 85:15 Cy/EtOAc)에 의해 정제하여 목적 화합물(0.5g)을 수득하였다.
- [1160] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 3.33$ 분
- [1161] MS: $m/z = 372 (M+H)^+$
- [1162] 단계 3:
- [1163] 0°C에서 교반시킨 THF 15mL 중의 수소화리튬알루미늄(THF 중의 2M 용액 0.15mL)의 용액에 단계 2의 중간체(0.4g, 0.4mmol)를 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 실온에 도달시켰다. 물(2mL)과 NaOH(2M 수용액 1mL)를 첨가하고 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 상들을 분리하고 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜, 목적 생성물(0.28g)을 수득하였다.
- [1164] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 3.0$ 분
- [1165] MS: $m/z = 376 (M+H)^+$
- [1166] 단계 4:
- [1167] 단계 3의 중간체(0.17g, 0.38mmol)를 DCM(10mL)에 용해시키고, 이산화망간(0.38g, 3.38mmol)을 첨가하고, 상기 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 용매를 증발시켰다. 수득된 조악한 생성물을 플래시 크로마토그래피(용출제 90:10 DCM/MeOH)에 의해 정제하여 목적 화합물(0.14g)을 수득하였다.
- [1168] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 3.04$ 분
- [1169] MS: $m/z = 374 (M+H)^+$
- [1170] 하기 실시예들은 상응하는 중간체들로부터 출발하여 실시예 75와 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

출발 중간체	실시예	구조	MS m/z (M+H) ⁺	R _t (분)	방법
30e	76		378	3.12	13
30k	77		396	3.37	13
30l	78		376	3.3	13
30n	79		376	3.31	13

[1171]

[1172]

실시예 80:



[1173]

[1174]

실시예 80(0.02g)은 단계 1에서 수득한 중간체로부터 출발하여 실시예 75와 유사하게 단계 2, 단계 3 및 단계 4에서 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

[1175]

단계 1은 다음과 같이 수행하였다:

[1176]

콜릭 중간체 30i(1.35g, 3.39mmol), 트리-n-부틸메톡시주석(1.51mL, 5.08mmol), 이소프로페닐 아세테이트(5.6mL, 51mmol), 트리-o-톨릴포스핀(0.07g, 0.25mmol) 및 팔라듐 아세테이트(0.03gg)를 질소 대기하에 톨루엔(30mL)에 현탁시키고, 실온에서 2시간 동안, 이어서 110°C에서 20분 동안 교반하였다. 물(10mL) 및 중탄산염 포화 수용액(3mL)을 첨가하고, 톨루엔을 진공하에 제거하고, DCM을 첨가하였다. 유기 상들을 분리하고, 농축시켰다. 수득된 조약한 생성물을 플래시 크로마토그래피(용출제 30:70으로부터 0:100까지 사이클로헥산/AcOEt)에 의해 정제하여 목적 화합물(0.5g)을 수득하였다.

[1177]

단계 2, 단계 3 및 단계 4는 실시예 75와 유사하게 수행하였다.

[1178]

HPLC-MS (방법 16): R_t = 3.13분

[1179]

MS: m/z = 392 (M+H)⁺

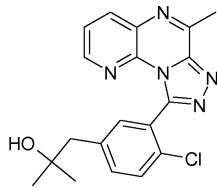
[1180] 하기 실시예는 상응하는 골격 중간체들로부터 출발하여 실시예 80과 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

중간체	실시예 번호	구조	MS m/z (M+H) ⁺	R _t (분)	방법
30g	81		388	5.75	17

[1181]

[1182]

실시예 82:



[1183]

[1184] 실시예 82(0.09g)는 클로라이드 중간체 2(0.1g, 0.61mmol) 및 하이드라지드 중간체 6p(0.2g, 0.61mmol)로부터 출발하여 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

[1185]

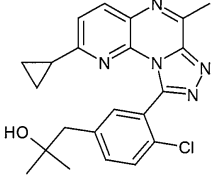
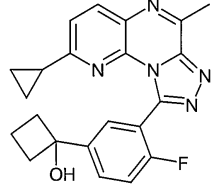
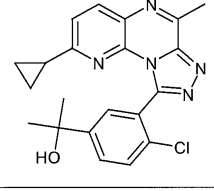
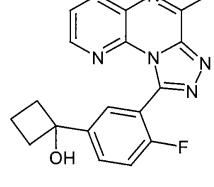
HPLC-MS (방법 13): R_t = 2.80분

[1186]

MS: m/z = 368 (M+H)⁺

[1187]

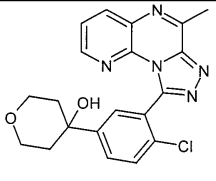
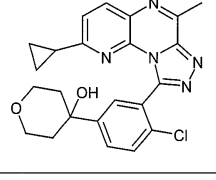
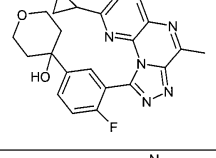
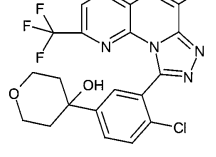
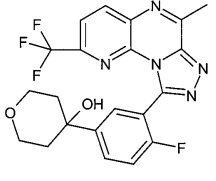
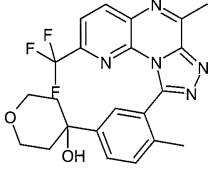
하기 실시예들은 상응하는 클로라이드 및 하이드라지드 중간체들로부터 출발하여 실시예 82와 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

출발 클로라이드 중간체	출발 하이드라지드 중간체	실시예 번호	구조	MS m/z (M+H) ⁺	R _f (분)	방법
9a	6p	83		408	3.24	13
9a	6j	84		390	3.18	13
9a	6o	85		394	3.22	13
2	6j	86		350	2.76	13

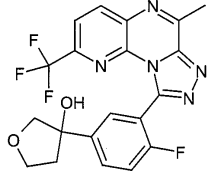
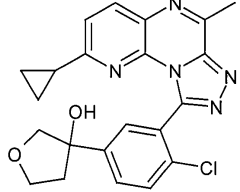
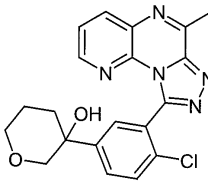
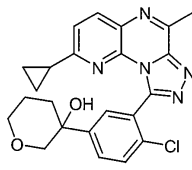
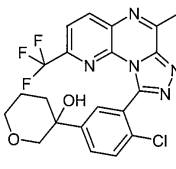
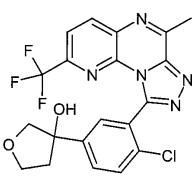
[1188]

2	6k	87		366	2.93	13
9a	6k	88		406	3.33	13
9	6k	89		380	3.05	13
9	6j	90		364	2.91	13
9b	6k	91		408	3.45	13
9b	6j	92		392	3.34	13

[1189]

2	6l	93		396	2.96	13
9a	6l	94		436	3.08	13
9a	6n	95		420	2.9	13
9f	6l	96		464	3.04	13
9f	6n	96a		448	2.98	13
9f	6na	96b		444	2.94	13

[1190]

9f	6r	96c		434	2.91	13
9a	6q	97		422	2.90	13
2	6s	112		396	2.67	13
9a	6s	113		436	3.10	13
9f	6s	114		464	3.21	13
9f	6r	115		450	3.90	13

[1191]

[1192]

하기 실시예들은 상응하는 라세미 혼합물의 키랄 HPLC 분리에 의해 단일 입체이성체로서 수득하였다.

출발 라세미 혼합물	실시예 번호	구조	MS m/z [M+H] ⁺	R _t (분) [LC-MS 방법]	R _t (분) [키랄 HPLC 방법]
97 라세미 혼합물	97a 단일 입체이성체 b		422	2.89 [13]	15.75 [C2a]
97 라세미 혼합물	97b 단일 입체이성체 a		422	2.89 [13]	13.32 [C2a]
112 라세미 혼합물	112a 단일 입체이성체 a		396	2.85 [13]	14.5 [C2a]
112 라세미 혼합물	112b 단일 입체이성체 b		396	2.85 [13]	15.6 [C2a]
114 라세미 혼합물	114a 단일 입체이성체 a		464	3.21 [13]	13.8[C2]

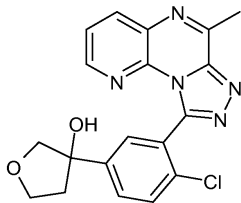
[1193]

114 라세미 혼합물	114b 단일 입체이성 체 b		464	3.21 [13]	16.76[C2]
115 라세미 혼합물	115a 단일 입체이성 체 a		450	3.05 [13]	28.0[C2b]
115 라세미 혼합물	115b 단일 입체이성 체 b		450	3.05 [13]	31.2[C2b]

[1194]

[1195]

실시예 98(단일 입체이성체 a):



[1196]

[1197]

실시예 98(0.026g)은 클로라이드 중간체 2(0.3g, 1.45mmol) 및 하이드라이드 중간체 6q(0.4g, 1.56mmol)로부터 출발하여 실시예 1과 유사하게 반제조용 키랄 정제(semipreparative chiral purification) 후에 제조하였다.

[1198]

HPLC-MS (방법 13): $R_t = 2.56$ 분

[1199]

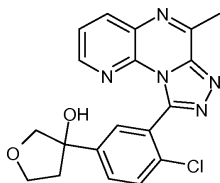
MS: $m/z = 382 (M+H)^+$

[1200]

키랄 HPLC (방법 C1a) $R_t = 9.55$ 분

[1201]

실시예 99(단일 입체이성체 b):



[1202]

[1203]

실시예 99(0.028g)는 실시예 98의 반제조용 키랄 크로마토그래피 정제에서 컬럼으로부터의 추가 용출을 통해 수득하였다.

[1204]

HPLC-MS (방법 13): $R_t = 2.52$ 분

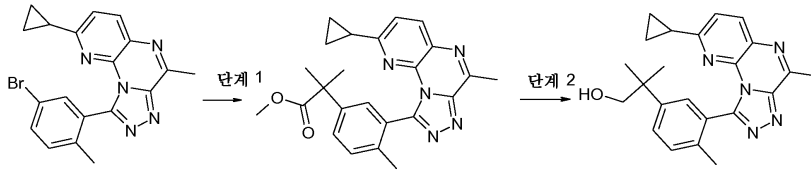
[1205]

MS: $m/z = 382 (M+H)^+$

[1206]

키랄 HPLC (방법 C1a) $R_t = 11.03$ 분

[1207] 실시예 100:



[1208]

[1209] 단계 1:

[1210] 골격 중간체 30g(0.5g, 1.27mmol), 1-메톡시-2-메틸-1-(트리메틸실록시)프로펜(1.9g, 11.4mmol), 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0)(0.14g, 0.25mmol) 및 불화아연(0.19g, 1.9mmol)을 DMF(25mL)에 현탁시키고, 10분 동안 질소 대기하에 교반하였다. 트리-3급-부틸-포스핀(0.06mL, 0.25mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 18시간 동안 115°C에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축하고, 염화암모늄 포화 수용액을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 상들을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 조약한 생성물을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 50:50까지 사이클로헥산/AcOEt)로 정제하여 목적 화합물(0.4g)을 수득하였다.

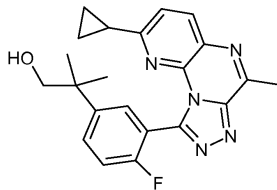
[1211] 단계 2:

[1212] 단계 1에서 수득한 중간체(0.4g, 0.07mmol)를 THF(6mL)에 용해시키고, 5분 동안 0°C에서 질소 대기하에 교반하였다. 수소화리튬알루미늄(THF 중의 2M 용액 0.5mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 10분 동안 0°C에서 교반한 다음, 실온에 도달시키고, 0.5시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 조약한 생성물을 DCM에 용해시키고, 상기 반응 혼합물을 물(4mL), 중탄산염 포화 수용액(2mL) 및 염수(2mL)로 세척하였다. 유기 상들을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 이산화망간(0.15g, 1.73mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 농축시켰다. 수득된 조약한 생성물을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0 내지 95:5 DCM/MeOH)로 정제하여 목적 화합물(0.1g)을 수득하였다.

[1213] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 3.29$ 분

[1214] MS: $m/z = 388 (M+H)^+$

[1215] 실시예 101:



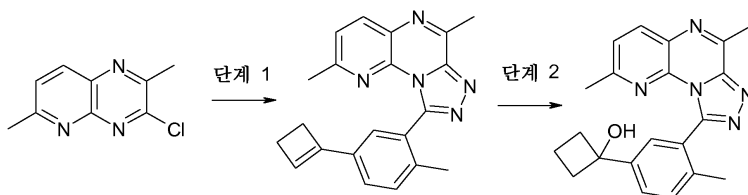
[1216]

[1217] 실시예 101(0.05g)은 골격 중간체 30i(0.36g, 0.9mmol)로부터 출발하여 실시예 100과 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

[1218] HPLC-MS (방법): $R_t = 3.3$ 분

[1219] MS: $m/z = 392 (M+H)^+$

[1220] 실시예 102:



[1221]

[1222]

단계 1:

[1223]

단계 1은 클로라이드 중간체 9(0.3g, 1.39mmol) 및 하이드라지드 중간체 6o(0.47g, 1.39mmol)로부터 출발하여 실시예 1의 제조와 유사하게 수행하였다.

[1224]

단계 2:

[1225]

단계 1로부터의 중간체(0.09g, 0.26mmol) 및 염산(37% 수용액 10mL)을 1,4-디옥산 10mL에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 20분 동안 실온에서 교반하였다. 중탄산염 포화 수용액을 첨가하고, THF를 진공에서 제거하고, 상기 반응 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 상들을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 조약한 생성물을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 90:10까지 DCM/MeOH)로 정제하여, 표제 화합물(0.03g)을 수득하였다.

[1226]

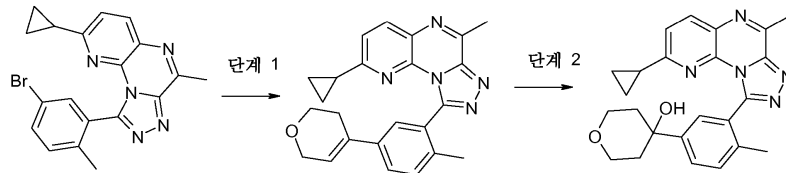
HPLC-MS (방법 13): $R_t = 2.95$ 분

[1227]

MS: $m/z = 360$ (M+H)⁺

[1228]

실시예 103:



[1229]

[1230]

단계 1:

[1231]

질소 대기하에서, 골격 중간체 30g(0.3g, 0.61mmol), 탄산칼륨(0.34g, 2.4mmol) 및 [1,1'비스(디페닐포스피노)페로센]디칼로로팔라듐(II)(0.05g)을 톨루엔(150mL)에 현탁시키고, 10분 동안 실온에서 교반하였다. 3,6-디하이드로-2H-피란-4-보론산 피나콜 에스테르(0.17g, 0.79mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 4시간 동안 100 °C에서 교반하였다. 물(30mL)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 AcOEt로 추출하였다. 유기 상들을 분리하고, 농축시켰다. 수득된 조약한 생성물을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 90:10까지 DCM/MeOH)로 정제하여, 표제 화합물(0.02g)을 수득하였다.

[1232]

단계 2:

[1233]

단계 2는 실시예 102의 제조에서 단계 2와 유사하게 수행하였다. 목적 생성물 0.02g은 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 90:10까지 DCM/MeOH)로 정제한 후에 수득하였다.

[1234]

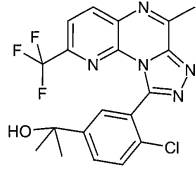
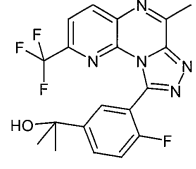
HPLC-MS (방법 13): $R_t = 2.88$ 분

[1235]

MS: $m/z = 416$ (M+H)⁺

[1236]

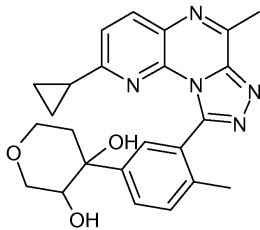
하기 실시예들은 상응하는 골격 중간체 및 보론산 에스테르 2-이소프로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란로부터 출발하여 실시예 103과 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.

출발 중간체	실시예 번호	구조	MS m/z (M+H) ⁺	R _t (분)	방법
30r	103b		422	3.25	13
30s	103c		406	3.17	13

[1237]

[1238]

실시예 104(시스-라세미 혼합물):



[1239]

[1240]

실시예 103의 제조에서 단계 1에서 수득한 중간체(50mg, 0.13mmol)를 DCM(5mL)에 용해시켰다. 사산화오스륨(0.1mL, 0.01mmol) 및 4-메틸-모르폴린-4-옥사이드(0.07g, 0.63mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 수득된 조약한 생성물을 플래시 크로마토그래피(용출제 100:0으로부터 80:20까지 DCM/MeOH)로 정제하여, 표제 화합물(0.03g)을 수득하였다.

[1241]

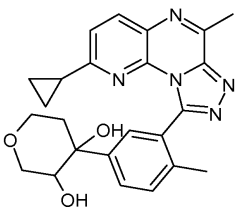
HPLC-MS (방법 13): R_t = 2.73분

[1242]

MS: m/z = 432 (M+H)⁺

[1243]

실시예 104a(시스-단일 입체이성체 a):



[1244]

[1245]

실시예 104a는 실시예 104의 키랄 HPLC 정제를 통해 수득하였다.

[1246]

HPLC-MS (방법 13): R_t = 2.65분

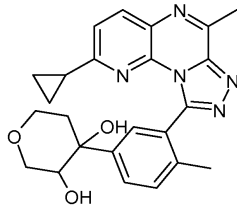
[1247]

MS: m/z = 432 (M+H)⁺

[1248]

키랄 HPLC (방법 C2b): R_t = 18.70분

[1249] 실시예 104b(시스-단일 입체이성체 b):



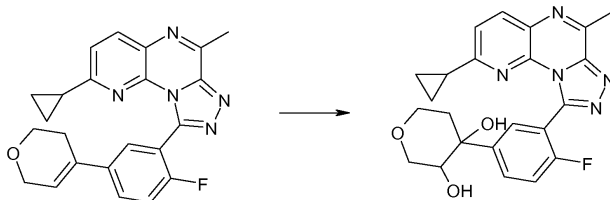
[1250] 키랄 컬럼으로부터의 추가 용출로 실시예 104b를 수득하였다.
 [1251]

[1252] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 2.65$ 분

[1253] MS: $m/z = 432 (M+H)^+$

[1254] 키랄 HPLC (방법 C2b): $R_t = 21.04$ 분

[1255] 실시예 105(시스-라세미 혼합물):



[1256] 실시예 105(0.03g)는, 실시예 95의 제조에서 부산물로서 수득된 8-사이클로프로필-1-[5-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-2-플루오로-페닐]-4-메틸-2,3,5,9,9b-펜타아자-사이클로펜타[a]나프탈렌(0.05g, 0.12mmol)로부터 출발하여 실시예 104와 유사하게 제조하였고, 동일한 플래시 크로마토그래피 정제로부터 분리되었다.
 [1257]

[1258] HPLC-MS (방법 13): $R_t = 2.68$ 분

[1259] MS: $m/z = 436 (M+H)^+$

[1260] 하기 실시예들은 상응하는 라세미 혼합물의 키랄 HPLC 분리에 의해 단일 입체이성체로서 수득하였다.

출발 라세미 혼합물	실시예 번호	구조	MS m/z [M+H] ⁺	R_t (분) [LC-MS 방법]	R_t (분) [키랄 HPLC 방법]
105 시스-라세미 혼합물	105a 시스-단일 입체이성체 a		436	2.69 [13]	15.05 [C2b]
97 시스-라세미 혼합물	105b 시스-단일 입체이성체 b		436	2.68 [13]	18.47 [C2b]

[1261] 하기 실시예들은 상응하는 출발 실시예 및 상응하는 에폭사이드들로부터 출발하여 실시예 44와 유사하게 제조하고 최적의 정제 기술을 적용하여 정제하였다.
 [1262]

출발 실시예 또는 출발 중간체	출발 에폭사이드	실시예 번호	구조	MS m/z (M+H) ⁺	R _t (분)	방법
중간체 32		106 트랜스-라세미 혼합물		450	2.97	13
5		107 트랜스-라세미 혼합물		422	3.88	16
12		111 트랜스-라세미 혼합물		466	3.09	13

[1263]

[1264]

하기 실시예들은 상응하는 라세미 혼합물의 키랄 HPLC 분리에 의해 단일 입체이성체로서 수득하였다.

출발 라세미 혼합물	실시예 번호	구조	MS m/z [M+H] ⁺	R _t (분) [LC-MS 방법]	R _t (분) [키랄 HPLC 방법]
106 트랜스-라세미 혼합물	106a 트랜스-단일 입체이성체 a		450	2.95 [13]	7.77 [C2c]
106 트랜스-라세미 혼합물	106b 트랜스-단일 입체이성체 b		450	2.98 [13]	11.58 [C2c]
111 트랜스-라세미 혼합물	111a 트랜스-단일 입체이성체 a		466	3.10 [13]	13.65 [C2]
111 트랜스-라세미 혼합물	111b 트랜스-단일 입체이성체 b		466	3.10 [13]	16.14 [C2]

[1265]

[1266]

하기 실시예들은 상응하는 트랜스 위치이성체 라세미 혼합물들의 키랄 HPLC 분리에 의해 단일 입체이성체로서 수득하였다. 트랜스 위치이성체 라세미 혼합물들은 에폭사이드 중간체 29 및 상응하는 출발 실시예들 또는 출발 중간체들로부터 출발하여 실시예 44의 제조와 유사하게 수득하였다.

출발 실시예 또는 출발 중간체	실시예 번호	구조	MS m/z [M+H] ⁺	R _t (분) [LC-MS 방법]	R _t (분) [키랄 HPLC 방법]
5	108a 트랜스- 단일 입체이성 체 b		436	2.91 [13]	31.54 [C3]
5	108c 트랜스- 단일 입체이성 체 b		436	2.91 [13]	44.59 [C2c]
5	108b 트랜스- 단일 입체이성 체 a		436	2.92 [13]	27.61 [C3]
5	108d 트랜스- 단일 입체이성 체 a		436	2.91 [13]	22.06 [C2c]
9	109a 트랜스- 단일 입체이성 체 a		452	3.03 [13]	23.62 [C2]

[1267]

9	109c 트랜스- 단일 입체이성 체 a		452	3.03 [13]	40.91 [C2]
9	109b 트랜스- 단일 입체이성 체 b		452	3.03 [13]	89.29 [C2]
9	109d 트랜스- 단일 입체이성 체 b		452	3.03 [13]	25.61 [C2]
중간체 32	110b 트랜스- 단일 입체이성 체 b		464	3.00 [13]	21.99 [C2]
중간체 32	110d 트랜스- 단일 입체이성 체 b		464	3.02 [13]	62.95 [C2]

[1268]