(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0023331
(43) 공개일자 2014년02월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7028503
(22) 출원일자(국제) 2012년03월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2013년10월29일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2012/051554
(87) 국제공개번호 WO 2012/131633
국제공개일자 2012년10월04일
(30) 우선권주장
61/470,630 2011년04월01일 미국(US)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
두, 정밍
미국 07936-1080 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬스 플라자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션
렐레티, 라젠더 레디
미국 07936-1080 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬스 플라자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
위혜숙, 양영준

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **피라졸로 피리미딘 유도체**

(57) 요 약

본 발명은 피라졸로 피리미딘 유도체, 그의 제조 방법, 그를 포함하는 조합물 및 제약 조성물, 및 예를 들어 자가면역 질환, 혈관신생, 통증 및/또는 염증성 질환을 포함할 수 있는 질환 및 장애의 치료에서의 그의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

리우, 유강

미국 07936-1080 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬스 플라자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션

밀츠, 볼프강

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아게

오버하우저, 베른츠

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클리벡 노파르티스 파마 아게

바우펠, 안드레아

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클리벡 노파르티스 파마 아게

벨시키, 유라이

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아게

웨이간드, 클라우스

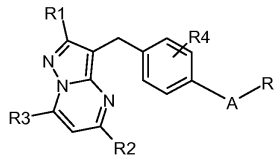
스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아게

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



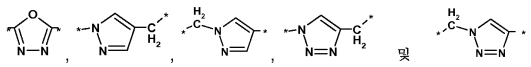
상기 식에서,

R1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

A는

-CH=CH-, -CH=CH-CH_2-, -CH_2-CH=CH-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -CH=CH-C(O)-, -C(O)-CH=CH-, -CH_2-CH_2-C(O)-, -C(O)-CH_2-CH_2-, -C(O)-NH-CH_2-, -CH_2-NH-C(O)-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-O-,

 (여기서 *은 연결 (또는 부착 위치)을 나타냄)

로 이루어진 군으로부터 선택된 2가 연결기이고;

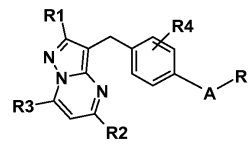
R은 헤테로시클릴 또는 시클로알킬을 나타내고, 이들 각각은 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

R4는 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, 할로겐, 히드록시, 시아노 또는 트리플루오로메틸이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 I'의 화합물인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I'>



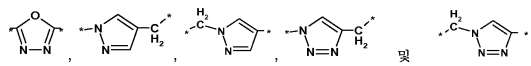
상기 식에서,

R1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

A는

-CH=CH-, -CH=CH-CH_2-, -CH_2-CH=CH-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -CH=CH-C(O)-, -C(O)-CH=CH-, -CH_2-CH_2-C(O)-, -C(O)-CH_2-CH_2-, -C(O)-NH-CH_2-, -CH_2-NH-C(O)-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-O-,

 (여기서 *은 연결 (또는 부착 위치)을 나타냄)

로 이루어진 군으로부터 선택된 2가 연결기이고;

R은 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 시클로헥산 또는 시클로펜탄을 나타내고, 이들 각각은 옥소

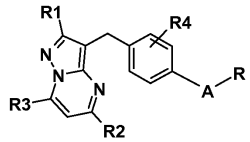
(=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6알콕시카르보닐 또는 트리-C_1-C_6알킬 실릴옥시에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸; 히드록시피롤리딘-카르보닐 기; 히드록시피롤리딘-아미노카르보닐 기 또는 히드록시피롤리딘-카르보닐아미노 기에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

R4는 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, 할로겐, 히드록시, 시아노 또는 트리플루오로메틸이다.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식 I"의 화합물인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I">



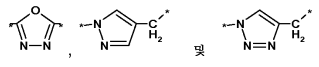
상기 식에서,

R1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

A는

-CH=CH-, -CH=CH-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -CH=CH-C(O)-, -CH_2-CH_2-C(O)-, -C(O)-NH-CH_2-, -O-CH_2-, -O-CH_2-CH_2-,

 (여기서 *은 연결 (또는 부착 위치)을 나타냄)

로 이루어진 군으로부터 선택된 2가 연결기이고;

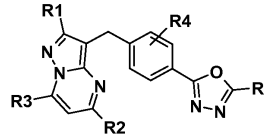
R은 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 시클로헥산 또는 시클로펜탄을 나타내고, 이들 각각은 옥소(=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6알콕시카르보닐 또는 트리-C_1-C_6알킬 실릴옥시에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸; 히드록시피롤리딘-카르보닐 기; 히드록시피롤리딘-아미노카르보닐 기 또는 히드록시피롤리딘-카르보닐아미노 기에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

R4는 H 또는 C_1-C_6알킬이다.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화학식 II의 화합물인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 II>



상기 식에서,

R1은 H 또는 C_1-C_6알킬, 특히 에틸이고;

R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬, 특히 H 또는 메틸이고;

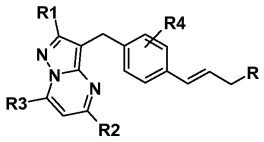
R은 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 1 내지 4개의 고리 원자는 헤테로원자이고 (따라서 나머지 고리 원자는 탄소임), 이는 히드록실, 티올, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬이미노, C_1-C_4-알킬, C_1-C_4-알케닐, C_1-C_4-알키닐, C_1-C_4-알콕시, C_1-C_4-티오알킬, C_1-C_4-알케닐옥시, C_1-C_4-알키닐옥시, 할로겐, C_1-C_4-알킬카르보닐, 카르복시, C_1-C_4-알콕시카르보닐, 아미노, C_1-C_4-알킬아미노, 디-C_1-C_4-알킬아미노, C_1-C_4-알킬아미노카르보닐, 디-C_1-C_4-알킬아미노카르보닐, C_1-C_4-알킬카르보닐아미노, C_1-C_4-알킬카르보닐(C_1-C_4-알킬)아미노, 히드록시피롤리디닐-카르보닐, 예를 들어 3-히드록시피롤리딘-2-일-카르보닐, C_1-C_4-알킬-1H-테트라졸릴, 예를 들어 1-메틸-1H-테트라졸-5-일, 술포닐, 술파모일, 알킬술파모일, C_1-C_4-알킬아미노술포닐에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 상기 언급된 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 잔기)는 각 경우에 아미노, C_1-C_4-알킬아미노, 디-C_1-C_4-알킬아미노, C_1-C_4-알킬카르보닐아미노, C_1-C_4-알킬카르보닐, 할로겐, 히드록실 또는 C_1-C_4-알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 잔기에 의해 추가 치환될 수 있고;

R4는 H 또는 C_1-C_6알킬이다.

청구항 5

제1항에 있어서, 하기 화학식 III의 화합물인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 III>



상기 식에서,

R1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

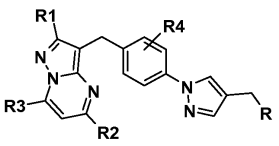
R은 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 시클로헥산 또는 시클로펜탄을 나타내고, 이들 각각은 옥소(=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시 또는 C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸; 히드록시피롤리딘-카르보닐기; 히드록시피롤리딘-아미노카르보닐 기 또는 히드록시피롤리딘-카르보닐아미노 기에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

R4는 H 또는 C_1-C_6알킬이다.

청구항 6

제1항에 있어서, 하기 화학식 IV의 화합물인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 IV>



상기 식에서,

R1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

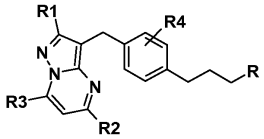
R은 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 시클로헥산 또는 시클로펜탄을 나타내고, 이들 각각은 옥소(=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시 또는 C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸; 히드록시피롤리딘-카르보닐 기; 히드록시피롤리딘-아미노카르보닐 기 또는 히드록시피롤리딘-카르보닐아미노 기에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

R4는 H 또는 C_1-C_6알킬이다.

청구항 7

제1항에 있어서, 하기 화학식 V의 화합물인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 V>



상기 식에서,

R1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

R은 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 시클로헥산 또는 시클로펜탄을 나타내고, 이들 각각은 옥소(=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시 또는 C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸; 히드록시피롤리딘-카르보닐 기; 히드록시피롤리딘-아미노카르보닐 기 또는 히드록시피롤리딘-카르보닐아미노 기에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

R4는 H 또는 C_1-C_6알킬이다.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R1이 C_1-C_2알킬이고;

R2 및 R3이 서로 독립적으로 메틸이고;

R이 피페리딘 또는 피페라진을 나타내고, 이것이 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노 또는 C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬에 의해 1 내지 2회 임의로 치환될 수 있고;

R4가 H인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

R1이 에틸이고;

R2 및 R3이 서로 독립적으로 메틸이고;

R이 4-피페리디닐 또는 1-피페라지닐을 나타내고, 이것이 히드록시, 옥소(=O) 또는 모노 C_1-C_6알킬-아미노에 의해 1 - 3회 임의로 치환된 C_1-C_6알킬에 의해 1 내지 2회 임의로 치환될 수 있으며, 단 치환기 C_1-C_6알킬은 C_1-C_6알킬이 N-원자에 부착되는 경우에 비치환될 수 없고;

R4가 H인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

4-{(E)-2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-비닐}-피페리딘-4-올,

4-{(E)-2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-비닐}-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

3-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-아제티딘-3-올,

3-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-3-히드록시-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페리딘-4-올,

4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

4-{3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-프로필}-피페리딘-4-올,

4-{3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-프로필}-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

(2S,4S)-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-2-메틸-피페리딘-4-올,

1-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-2-온,

(R)-3-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-4-히드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1,2-디올,

1-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-4-히드록시-피페리딘-1-일)-2-메틸아미노-에타논,

[2-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-4-히드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-메틸-카르밤산 tert-부틸 에스테르,

((S)-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-2-일)-메탄올,

(S)-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-2-히드록시메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

2-에틸-5,7-디메틸-3-{4-[(E)-3-((S)-3-메틸-피페라진-1-일)-프로페닐]-벤질}-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

2-에틸-3-{4-[(E)-3-((S)-3-메톡시메틸-피페라진-1-일)-프로페닐]-벤질}-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

2-아미노-1-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-에타논,

2-에틸-5,7-디메틸-3-(4-{(E)-3-[4-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-피페리딘-1-일]-프로페닐}-벤질)-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

((S)-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-2-일메틸)-디메틸-아민,

(R)-2-디메틸카르바모일-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

(S)-2-디메틸아미노메틸-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-((E)-3-피페라진-1-일-프로페닐)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

(S)-1-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-3-히드록시-2-메틸아미노-프로판-1-온,

(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-((2S,3R)-3-히드록시-피롤리딘-2-일)-메타논,

(R)-3-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-프로판-1,2-디올,

(R)-1-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-3-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-프로판-2-올,

(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1-피페라진-1-일-프로페논,

4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-아크릴로일}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1-피페라진-1-일-프로판-1-온,

4-{3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-프로피오닐}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-N-피페리딘-4-일메틸-벤즈아미드,

2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(피페리딘-4-일메톡시)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

4-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

{4-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시메틸]-피페리딘-1-일}-((2S,3R)-3-히드록시-피롤리딘-2-일)-메타논,

4-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시메틸]-시클로헥실아민,

(2S,3R)-3-히드록시-피롤리딘-2-카르복실산 {4-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시메틸]-시클로헥실}-아미드,

4-{2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시]-에틸}-피페리딘-4-올,

2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(2-피페라진-1-일-에톡시)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

4-{2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시]-에틸}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

2-에틸-3-{4-[2-((R)-3-메톡시메틸-피페라진-1-일)-에톡시]-벤질}-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

1-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-피라졸-4-일메틸}-아제티딘-3-올,

1-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-피라졸-4-일메틸}-아제티딘-3-일아민,

1-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-피라졸-4-일메틸}-피페리딘-4-일아민,

2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(4-피페라진-1-일메틸-피라졸-1-일)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

((R)-4-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-피라졸-4-일메틸}-피페라진-2-일)-메탄올,

2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(4-피페라진-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

4-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸}-피페리딘-4-올,

4-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸}-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(5-피페리딘-4-일-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

4-{N'-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-벤조일]-히드라지노카르보닐}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

4-{5-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-시클로헥실아민,

4-{N'-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-벤조일]-히드라지노카르보닐}-시클로헥실)-카르밤산 tert-부틸 에스테르,

4-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸}-피페리딘-4-올,

1-(4-{5-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-피페리딘-1-일)-2-메틸아미노-에타논, 및

(S)-1-(4-{5-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-피페리딘-1-일)-3-히드록시-2-메틸아미노-프로판-1-온

으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로 사용하기 위한, 특히 GPR4 감수성 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 골다공증(노령 또는 코르티코스테로이드 요법 또는 무활동에 의해 유발된 소아, 폐경, 폐경후, 외상후 골다공증), 치은염, 치주염, 파제트병, 악성종양의 고칼슘혈증, 종양 유발 고칼슘혈증, 대사 골 질환, 암, 고형 종양, 심혈관 장애, 아테롬성동맥경화증, 심근경색, 사지 질환, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 안질환, 당뇨병성 망막병증, 황반 변성, 포도막염, 관절염, 류마티스 관절염, 골관절염, 상처 치유, 피부 질환, 염증성 및 폐쇄성 기도 질환, 천식, 내인성 및 외인성 천식, 경도 천식, 중등도 천식, 중증 천식, 기관지염성 천식, 운동 유발 천식, 직업성 천식 및 박테리아 감염 후 유발된 천식, 급성 폐 손상, 급성/성인 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐 기도 또는 폐 질환, 만성 기관지염, 이와 연관된 호흡곤란, 기종, 다른 약물 요법에 따른 기도 과민증의 악화, 기관지염, 급성 아라키드성, 카타르성, 크루프성, 만성 또는 프티노이드 기관지염, 진폐증, 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석폐증, 첩모탈락증, 철침착증, 규폐증, 연초폐증, 면폐증, 호산구증가증, 기관지폐성 아스페르길루스증, 결절성 다발동맥염, 호산구성 육아종 및 약물 반응에 의해 야기되는 기도에 침범하는 호산구-관련 장애, 유기체, 예컨대 뉴모시스티스 카리니이(pneumocystis carinii), 트리파노소마 크루지(trypanosoma cruzi), 트리파노소마 브루세이(trypanosoma brucei), 크리티디아 푸스쿨라타(crithidia fusculata)에 의한 감염, 기생충성 질환, 예컨대 주혈흡충증 및 말라리아, 종양 침습 및 전이, 이염성 백질이영양증, 근육 이영양증, 근위축증, 자가면역 질환, 호흡기 질환, 면역 매개 질환, 이식 거부, 염증성 통증, 내장통, 만성 통증, 종양 통증, 신세관성 산증, 크

론병 및 염증성 장 질환으로부터 선택된 질환 또는 상태를 치료하는 것을 포함하는, GPR4 조절에 감수성인 환자를 치료하는 방법.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물.

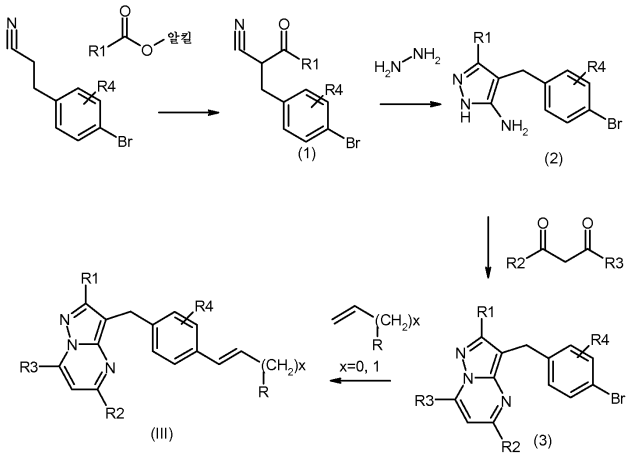
청구항 14

a) 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제, 및 b) 하나 이상의 공동-작용제, 예를 들어 면역억제제, 면역조절제, 항염증제, 화학요법제 또는 항감염제를 포함하는, 조합물, 예를 들어 제약 조합물 또는 키트.

청구항 15

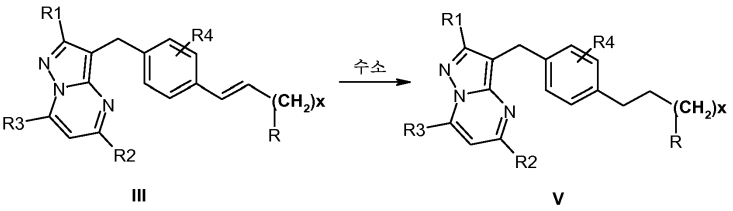
(a) R4에 의해 임의로 치환된 4-브로모-페닐 프로피오니트릴을 염기, 예를 들어 나트륨 t-부틸레이트, 칼륨 t-펜틸레이트 등 및 용매, 예를 들어 THF의 존재 하에 에스테르 $R1COOC_{1-6}$알킬과 반응시켜 중간체 (1)을 형성하고, 이를 예를 들어 가열 하에 히드라진과 반응시켜 아미노피라졸 중간체 (2)를 형성하고, 이를 하기 반응식에 나타낸 바와 같은 적절히 치환된 디케톤과 반응시켜 중간체 (3)을 형성하며;

상기 중간체 (3)을 용이하게 화학식 $CH_2=CH-(CH_2)_x-R$의 화합물과 임의로 촉매, 예를 들어 $Pd(t-Bu_3P)_2$의 존재 하에 반응시켜, 예컨대 예를 들어 중심의 트리아졸로-, 옥사디아졸로-, 이미다조 메틸렌-, 비닐- 또는 알릴- 링커 (x=1인 경우)를 갖는 화학식 III에 따른 화합물을 형성할 수 있으며; 여기서 x는 0 또는 1이고, 다른 가변기는 제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 것인 단계;



또는

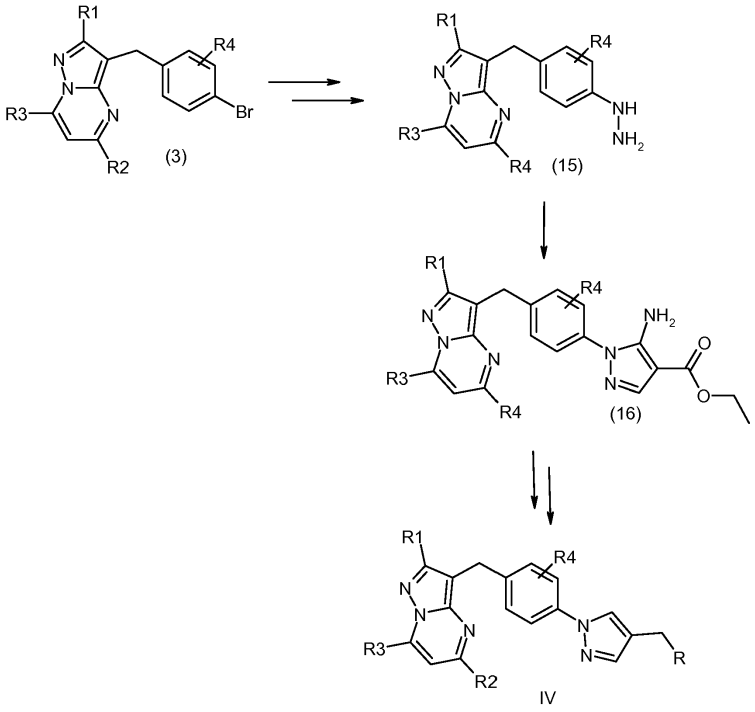
(b) 화학식 III의 화합물을 예를 들어 촉매의 부재 또는 존재 하에, 예를 들어 수소와 반응시켜 화학식 V의 화합물 (여기서 가변기는 상기 단락에 제공된 바와 같음)을 수득하는 단계;



또는

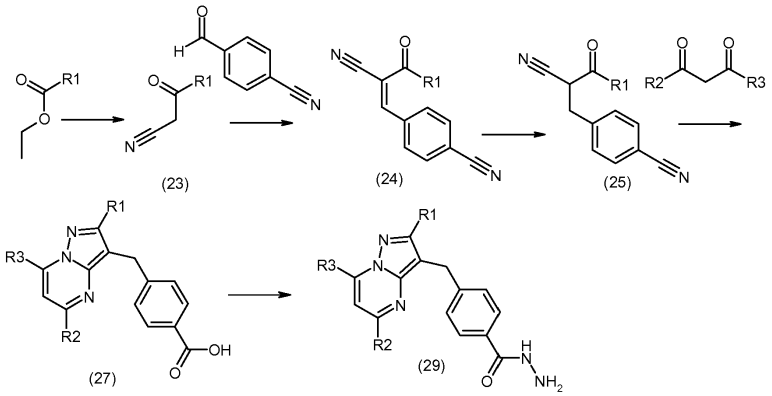
(c) 중간체 (3)을 또한 예를 들어 4 단계로 (i) 염기, 예컨대 나트륨 t-부톡시드의 존재 하에 디페닐메탄이민과 반응시키고, 이어서 (ii) 진한 HCl과 반응시켜 1급 아민을 제공할 수 있고, 이를 (iii) 예를 들어 이소펜틸니트라이트와 반응시켜 디아조늄 염을 수득할 수 있고, 이를 (iv) 강산, 예를 들어 HCl 중에서, 예를 들어 염화주석

(II)과 반응시켜 히드라진 중간체 (15) (하기 반응식 참조)를 수득할 수 있고, 상기 중간체 (15)를 예를 들어 아크릴레이트, 예컨대 (E)-에틸 2-시아노-3-에톡시아크릴레이트와 반응시켜 이미다졸 중간체 (16)을 형성한 다음, 이를 예를 들어 이소아밀니트라이트와 반응시켜 중간체 (17)을 형성할 수 있고, 이를 예를 들어 DIBAH 및 이산화망가니즈와 반응시켜 반응식 4에 나타낸 바와 같은 알데히드 중간체 (19)를 수득할 수 있고, 상기 알데히드 (19)를 예를 들어 환원적 아미노화 조건 하에 (예를 들어 반응식 20에 따라), 예를 들어 피페리딘-, 피페라진-, 피롤리딘- 또는 아제티딘-유도체의 유리 아미노 기와 반응시켜 화학식 IV에 따른 화합물을 수득하는 단계;

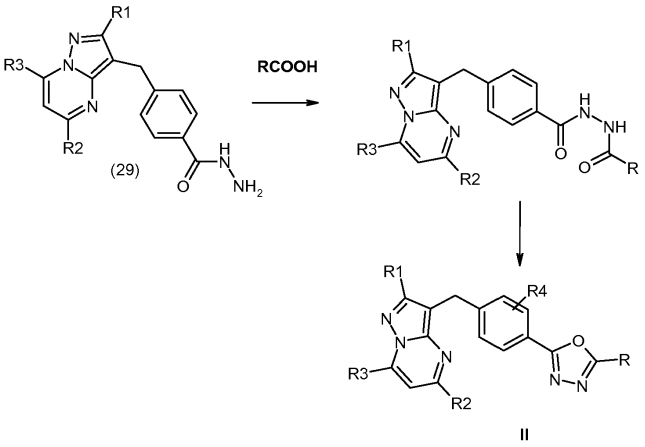


또는

(d) 시아노케톤 (23)을 표준 축합 반응 조건, 예를 들어 메탄올 중 수산화나트륨 하에 임의로 치환된 시아노벤즈알데히드와 반응시켜 니트릴 (24)를 수득하고, 이를 수소화 반응시켜 케토니트릴 (25)를 수득하고, 이를 적절한 디케톤 R2-CO-CH_2-CO-R3과 반응시켜 폐환 중간체 (27)을 제공하고, 이를 용이하게 히드라지드 유도체 (29)로 전환시킬 수 있으며;



이후에 중간체 (29)를 예를 들어 펩티드 커플링 조건 하에, 예를 들어 HOBT/EDC를 사용하여 화학식 RCOOH (여기서 R은 제1항의 정의를 나타냄)에 따른 카르복실산과 반응시켜 커플링된 히드라존을 제공한 다음, 이를 예를 들어 유기 염기의 존재 하에, 예를 들어 토실클로라이드와 반응시켜 폐환 화합물, 즉 화학식 II에 따른 본 발명의 옥사디아졸 화합물을 생성하는 단계



II

를 포함하는, 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 II, III, IV 또는 V의 화합물의 합성 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 피라졸로 피리미딘 유도체, 그의 제조 방법, 그를 포함하는 조합물 및 제약 조성물, 및 예를 들어 자가면역 질환, 혈관신생, 통증 및/또는 염증성 질환을 포함할 수 있는 질환 및 장애의 치료에서의 그의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 류마티스 관절염 및 다른 자가면역 질환에 대한 이용가능한 이상적인 치료법이 여전히 존재하지 않기 때문에 신규하고 혁신적인 접근법에 대한 필요성이 존재한다. 더욱이, GPR4 수용체는 자가면역계와 연관될 수 있는 것으로 보인다.

[0003] 따라서, 본 발명은 저분자량 화합물, 특히 선택적 GPR4 화합물, 특히 GPR4 수용체 길항제와의 GPR4 수용체 상호작용을 다룬다. 이러한 접근법은 자가면역계를 포함하는 질환 또는 장애의 치료, 예컨대 예로서 특히 염증 과정과 연관된 통증의 치료, 염증성 질환 또는 장애의 치료, 또는 혈관신생을 포함하는 질환 또는 장애의 치료를 위한 혁신적인 방법을 제공할 수 있다.

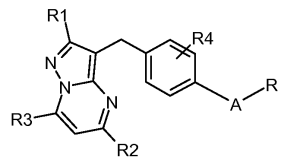
[0004] 선행 기술:

[0005] WO2009/144201은 GPR4 수용체 상호작용과 연관된 질환 또는 장애의 치료에 효과적일 수 있는 이미다조피리딘 유도체를 기재하고 있다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은 한 실시양태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 기재한다.

[0007] <화학식 I>



[0008]

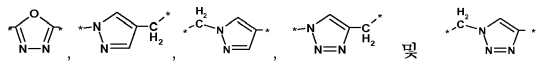
[0009] 상기 식에서,

[0010] R1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0011] R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0012] A는

[0013] -CH=CH-, -CH=CH-CH_2-, -CH_2-CH=CH-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -CH=CH-C(O)-, -C(O)-CH=CH-, -CH_2-CH_2-C(O)-, -C(O)-CH_2-CH_2-, -C(O)-NH-CH_2-, -CH_2-NH-C(O)-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-O-,



(여기서 *은 연결 (또는 부착 위치)을 나타냄)

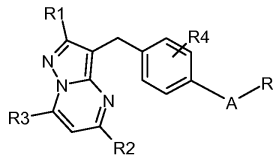
[0014] 로 이루어진 군으로부터 선택된 2가 연결기이고;

[0015] R은 헤테로시클릴 또는 시클로알킬을 나타내고, 이들 각각은 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

[0016] R4는 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, 할로겐, 히드록시, 시아노 또는 트리플루오로메틸이다.

[0017] 본 발명은 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 I'의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 기재한다.

[0018] <화학식 I'>



[0019]

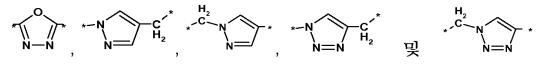
[0020] 상기 식에서,

[0021] R1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0022] R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0023] A는

[0024] -CH=CH-, -CH=CH-CH_2-, -CH_2-CH=CH-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -CH=CH-C(O)-, -C(O)-CH=CH-, -CH_2-CH_2-C(O)-, -C(O)-CH_2-CH_2-, -C(O)-NH-CH_2-, -CH_2-NH-C(O)-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-O-,



(여기서 *은 연결 (또는 부착 위치)을 나타냄)

[0025] 로 이루어진 군으로부터 선택된 2가 연결기이고;

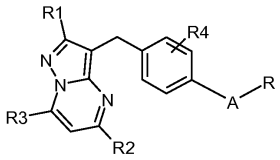
[0026] R은 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 시클로헥산 또는 시클로펜탄을 나타내고, 이들 각각은 옥소(=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6알콕시카르보닐 또는 트리-C_1-C_6알킬 실릴옥시에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸; 히드록시피롤리딘-카르보닐 기; 히드록시피롤리딘-아미노카르보닐 기 또는 히드록시피롤리딘-카르보닐아미노 기에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

[0027] R4는 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, 할로겐, 히드록시, 시아노 또는 트리플루오로메틸이다.

[0028] 본 발명의 화합물, 예를 들어 화학식 I 또는 I'의 화합물 또는 그의 염, 예를 들어 그의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 GPR4 길항제로서 GPR4 상호작용을 조절할 수 있다.

[0029] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I"의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0030] <화학식 I">

[0031] 

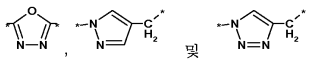
[0032] 상기 식에서,

[0033] R1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0034] R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0035] A는

[0036] -CH=CH-, -CH=CH-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -CH=CH-C(O)-, -CH_2-CH_2-C(O)-, -C(O)-NH-CH_2-, -O-CH_2-, -O-CH_2-CH_2-,

 (여기서 *은 연결 (또는 부착 위치)을 나타냄)

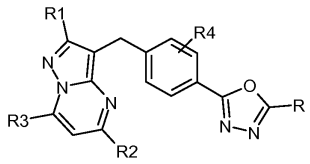
[0037] 로 이루어진 군으로부터 선택된 2가 연결기이고;

[0038] R은 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 시클로헥산 또는 시클로펜탄을 나타내고, 이들 각각은 옥소(=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6알콕시카르보닐 또는 트리-C_1-C_6알킬 실릴옥시에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸; 히드록시피롤리딘-카르보닐 기; 히드록시피롤리딘-아미노카르보닐 기 또는 히드록시피롤리딘-카르보닐아미노 기에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

[0039] R4는 H 또는 C_1-C_6알킬이다.

[0040] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0041] <화학식 II>

[0042] 

[0043] 상기 식에서,

[0044] R1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

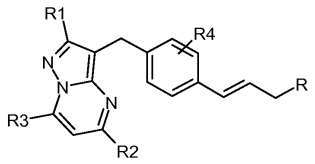
[0045] R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0046] R은 헤테로시클릴 또는 시클로알킬을 나타내고, 이들 각각은 옥소 (=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시 또는 C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸; 히드록시피롤리딘-카르보닐 기; 히드록시피롤리딘-아미노카르보닐 기 또는 히드록시피롤리딘-카르보닐아미노 기에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

[0047] R4는 H 또는 C_1-C_6알킬이다.

[0048] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0049] <화학식 III>



[0050]

[0051] 상기 식에서,

[0052] R1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

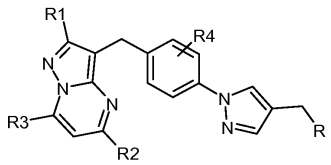
[0053] R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0054] R은 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 시클로헥산 또는 시클로펜탄을 나타내고, 이들 각각은 옥소(=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시 또는 C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸; 히드록시피롤리딘-카르보닐 기; 히드록시피롤리딘-아미노카르보닐 기 또는 히드록시피롤리딘-카르보닐아미노 기에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

[0055] R4는 H 또는 C_1-C_6알킬이다.

[0056] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0057] <화학식 IV>



[0058]

[0059] 상기 식에서,

[0060] R1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

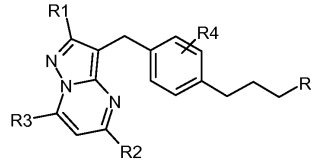
[0061] R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0062] R은 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 시클로헥산 또는 시클로펜탄을 나타내고, 이들 각각은 옥소(=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시 또는 C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸; 히드록시피롤리딘-카르보닐 기; 히드록시피롤리딘-아미노카르보닐 기 또는 히드록시피롤리딘-카르보닐아미노 기에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

[0063] R4는 H 또는 C_1-C_6알킬이다.

[0064] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0065] <화학식 V>



[0066]

[0067] 상기 식에서,

[0068] R1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0069] R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0070] R은 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 시클로헥산 또는 시클로펜탄을 나타내고, 이들 각각은 옥소(=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시 또는 C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸; 히드록시피롤리딘-카르보닐 기; 히드록시피롤리딘-아미노카르보닐 기 또는 히드록시피롤리딘-카르보닐아미노 기에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

[0071] R4는 H 또는 C_1-C_6알킬이다.

[0072] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0073] R이 피페리딘 및 피페라진로부터 선택되고, 이들 각각이 옥소 (=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시 또는 C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; 또는 C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있고;

[0074] 나머지 치환기가 상기 정의된 바와 같은 것인

[0075] 상기 화학식 I, I', I", II, III, IV 및/또는 V에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0076] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0077] R1이 H 또는 C_1-C_6알킬, 특히 에틸이고;

[0078] R2 및 R3이 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬, 특히 H 또는 메틸이고;

[0079] R이 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 1 내지 4개의 고리 원자가 헤테로원자이고 (따라서 나머지 고리 원자는 탄소임), 이것이 히드록실, 티올, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬이미노, C_1-C_4-알킬, C_1-C_4-알케닐, C_1-C_4-알키닐, C_1-C_4-알콕시, C_1-C_4-티오알킬, C_1-C_4-알케닐옥시, C_1-C_4-알키닐옥시, 할로겐, C_1-C_4-알킬카르보닐, 카르복시, C_1-C_4-알콕시카르보닐, 아미노, C_1-C_4-알킬아미노, 디-C_1-C_4-알킬아미노, C_1-C_4-알킬아미노카르보닐, 디-C_1-C_4-알킬아미노카르보닐, C_1-C_4-알킬카르보닐아미노, C_1-C_4-알킬카르보닐(C_1-C_4-알킬)아미노, 히드록시피롤리디닐-카르보닐, 예를 들어 3-히드록시피롤리딘-2-일-카르보닐, C_1-C_4-알킬-1H-테트라졸릴, 예를 들어 1-메틸-1H-테트라졸-5-일, 술포닐, 술파모일, 알킬술파모일, C_1-C_4-알킬아미노술포닐에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 상기 언급된 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 잔기)가 각 경우에 아미노, C_1-C_4-알킬아미노, 디-C_1-C_4-알킬아미노, C_1-C_4-알킬카르보닐아미노, C_1-C_4-알킬카르보닐, 할로겐, 히드록실 또는 C_1-C_4-알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 잔기에 의해 추가 치환될 수 있고;

[0080] R4가 H 또는 C_1-C_6알킬인

[0081] 화학식 II에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0082] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0083] R1이 에틸이고;

[0084] R2 및 R3이 서로 독립적으로 메틸이고;

[0085] R이 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 1 내지 4개, 특히 1 또는 2개의 고리 원

자가 헤테로원자이고 (따라서 나머지 고리 원자는 탄소임), 이것이 옥소 (=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시 또는 C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; 또는 C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸에 의해 1 내지 2회 임의로 치환될 수 있고;

[0086] R4가 H인

[0087] 화학식 II에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0088] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0089] R1이 에틸이고;

[0090] R2 및 R3이 서로 독립적으로 메틸이고;

[0091] R이 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 1 내지 4개, 특히 1 또는 2개의 고리 원자가 헤테로원자이고 (따라서 나머지 고리 원자는 탄소임), 이것이 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시 또는 C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬에 의해 1 내지 2회 임의로 치환될 수 있고;

[0092] R4가 H인

[0093] 화학식 II에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0094] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0095] R1이 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0096] R2 및 R3이 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0097] R이 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 시클로헥산 또는 시클로펜탄을 나타내고, 이들 각각이 옥소 (=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시 또는 C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸; 히드록시피롤리딘-카르보닐기; 히드록시피롤리딘-아미노카르보닐 기 또는 히드록시피롤리딘-카르보닐아미노 기에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

[0098] R4가 H 또는 C_1-C_6알킬인

[0099] 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0100] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0101] R1이 C_1-C_2알킬이고;

[0102] R2 및 R3이 서로 독립적으로 메틸이고;

[0103] R이 피페리딘 또는 피페라진을 나타내고, 이것이 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노 또는 C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬에 의해 1 내지 2회 임의로 치환될 수 있고;

[0104] R4가 H인

[0105] 상기 화학식 I, I', I", II, III, IV 및/또는 V에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0106] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0107] R1이 에틸이고;

[0108] R2 및 R3이 서로 독립적으로 메틸이고;

[0109] R이 피페리딘 또는 피페라진을 나타내고, 이것이 히드록시, 옥소(=O) 또는 모노 C_1-C_6알킬-아미노에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬에 의해 1 내지 2회 임의로 치환될 수 있고;

[0110] R4가 H인

[0111] 상기 화학식 I, I', I", II, III, IV 및/또는 V에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0112] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0113] R1이 에틸이고;

[0114] R2 및 R3이 서로 독립적으로 메틸이고;

[0115] R이 4-피페리디닐 또는 1-피페라지닐을 나타내고, 이것이 히드록시, 옥소(=O) 또는 모노 C_1-C_6알킬-아미노에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬에 의해 1 내지 2회 임의로 치환될 수 있고;

[0116] R4가 H인

[0117] 상기 화학식 I, I', I", II, III, IV 및/또는 V에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0118] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0119] R1이 에틸이고;

[0120] R2 및 R3이 서로 독립적으로 메틸이고;

[0121] R이 4-피페리디닐 또는 1-피페라지닐을 나타내고, 이것이 히드록시, 옥소(=O) 또는 모노 C_1-C_6알킬-아미노에 의해 1 - 3회 임의로 치환된 C_1-C_6알킬에 의해 1회 임의로 치환될 수 있고;

[0122] R4가 H인

[0123] 상기 화학식 I, I', I", II, III, IV 및/또는 V에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0124] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0125] R1이 에틸이고;

[0126] R2 및 R3이 서로 독립적으로 메틸이고;

[0127] R이 4-피페리디닐 또는 1-피페라지닐을 나타내고, 이것이 히드록시, 옥소(=O) 또는 모노 C_1-C_6알킬-아미노에 의해 1 - 3회 임의로 치환된 C_1-C_6알킬에 의해 1회 임의로 치환될 수 있으며, 단 C_1-C_6알킬은 C_1-C_6알킬이 N-원자에 부착되는 경우에 비치환될 수 없고;

[0128] R4가 H인

[0129] 상기 화학식 I, I', I", II, III, IV 및/또는 V에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0130] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0131] R이 아제티딘, 피페리딘 또는 피페라진을 나타내고, 이들 각각이 옥소 (=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시 또는 C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸; 히드록시피롤리딘-카르보닐 기; 히드록시피롤리딘-아미노카르보닐 기 또는 히드록시피롤리딘-카르보닐아미노 기에 의해 1 내지 4회 이상 임의로 치환될 수 있으며; 단 아제티딘, 피페리딘 또는 피페라진이 N-원자에서 치환되는 경우에, 상기 치환기는 비치환된 C_1-C_6알킬이 아닐 것인

[0132] 본 발명의 화합물, 예를 들어 상기 화학식 I, I', I", II, III, IV 및/또는 V에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

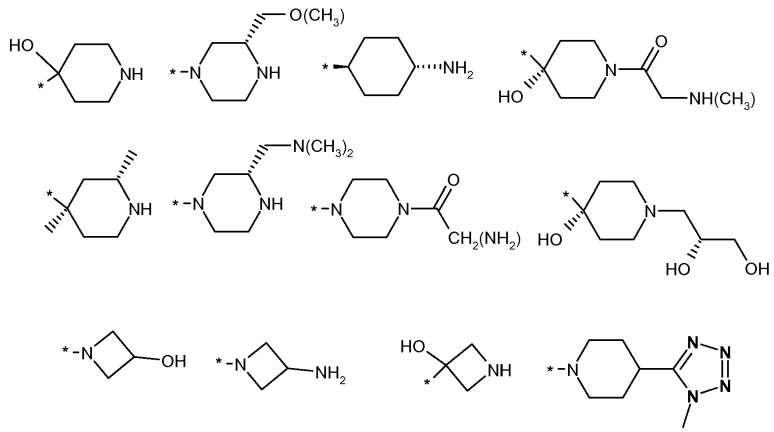
[0133] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0134] R1이 C_1-C_2알킬, 특히 에틸이고;

[0135] R2 및 R3이 서로 독립적으로 메틸이고;

[0136] R4가 H이고;

[0137] R이



[0138]

[0139] (여기서 *은 부착 위치를 나타냄)

[0140] 의 군으로부터 선택된 것인

[0141] 상기 화학식 I, I', I", II, III, IV 및/또는 V에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

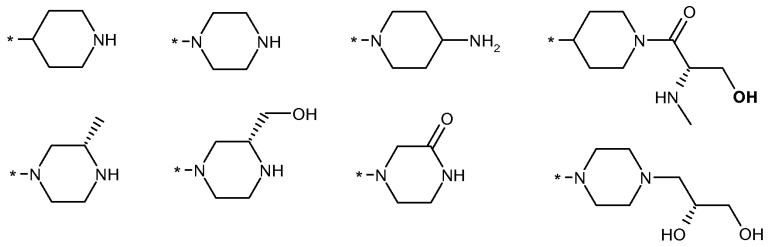
[0142] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0143] R1이 에틸이고;

[0144] R2 및 R3이 서로 독립적으로 메틸이고;

[0145] R4가 수소이고;

[0146] R이



[0147]

[0148] (여기서 *은 부착 위치를 나타냄)

[0149] 의 군으로부터 선택된 것인

[0150] 상기 화학식 II, III, IV 또는 V에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

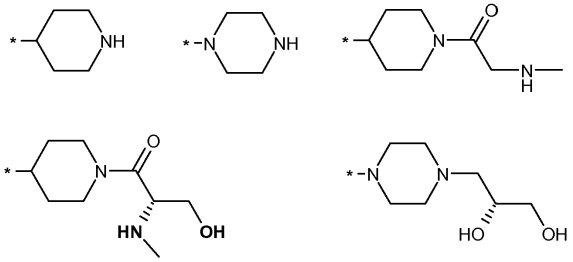
[0151] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0152] R1이 에틸이고;

[0153] R2 및 R3이 서로 독립적으로 메틸이고;

[0154] R4가 수소이고;

[0155] R이



[0156]

[0157] (여기서 *은 부착 위치를 나타냄)

[0158] 의 군으로부터 선택된 것인

[0159] 상기 화학식 II, III, IV 또는 V에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

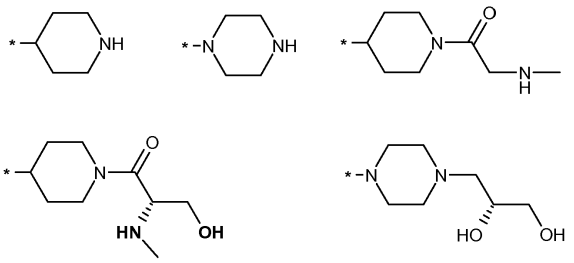
[0160] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0161] R1이 에틸이고;

[0162] R2 및 R3이 서로 독립적으로 메틸이고;

[0163] R4가 수소이고;

[0164] R이



[0165]

[0166] (여기서 *은 부착 위치를 나타냄)

[0167] 의 군으로부터 선택된 것인

[0168] 상기 화학식 II 또는 III에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0169] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0170] 4-{(E)-2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-비닐}-피페리딘-4-올,

[0171] 4-{(E)-2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-비닐}-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[0172] 3-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-아제티딘-3-올,

[0173] 3-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-3-히드록시-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[0174] 4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페리딘-4-올,

[0175] 4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[0176] 4-{3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-프로필}-피페리딘-4-올,

[0177] 4-{3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-프로필}-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[0178] (2S,4S)-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-2-메틸-피페리딘-

4-올,

[0179] 1-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-2-온,

[0180] (R)-3-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-4-히드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1,2-디올,

[0181] 1-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-4-히드록시-피페리딘-1-일)-2-메틸아미노-에타논,

[0182] [2-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-4-히드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-메틸-카르밤산 tert-부틸 에스테르,

[0183] ((S)-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-2-일)-메탄올,

[0184] (S)-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-2-히드록시메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[0185] 2-에틸-5,7-디메틸-3-{4-[(E)-3-((S)-3-메틸-피페라진-1-일)-프로페닐]-벤질}-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[0186] 2-에틸-3-{4-[(E)-3-((S)-3-메톡시메틸-피페라진-1-일)-프로페닐]-벤질}-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[0187] 2-아미노-1-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-에타논,

[0188] 2-에틸-5,7-디메틸-3-(4-{(E)-3-[4-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-피페리딘-1-일]-프로페닐}-벤질)-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[0189] ((S)-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-2-일메틸)-디메틸-아민,

[0190] (R)-2-디메틸카르바모일-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[0191] (S)-2-디메틸아미노메틸-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[0192] 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-((E)-3-피페라진-1-일-프로페닐)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[0193] (S)-1-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-3-히드록시-2-메틸아미노-프로판-1-온,

[0194] (4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-((2S,3R)-3-히드록시-피롤리딘-2-일)-메타논,

[0195] (R)-3-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-프로판-1,2-디올,

[0196] (R)-1-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-3-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-프로판-2-올,

[0197] (E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1-피페라진-1-일-프로페논,

[0198] 4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-아크릴로일}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[0199] 3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1-피페라진-1-일-프로판-1-온,

[0200] 4-{3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-프로피오닐}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[0201] 4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-N-피페리딘-4-일메틸-벤즈아미드,

[0202] 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(피페리딘-4-일메톡시)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[0203] 4-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[0204] {4-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시메틸]-피페리딘-1-일}-((2S,3R)-3-히드록시-피롤리딘-2-일)-메타논,

[0205] 4-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시메틸]-시클로헥실아민,

[0206] (2S,3R)-3-히드록시-피롤리딘-2-카르복실산 {4-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시메틸]-시클로헥실}-아미드,

[0207] 4-{2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시]-에틸}-피페리딘-4-올,

[0208] 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(2-피페라진-1-일-에톡시)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[0209] 4-{2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시]-에틸}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[0210] 2-에틸-3-{4-[2-((R)-3-메톡시메틸-피페라진-1-일)-에톡시]-벤질}-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[0211] 1-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-피라졸-4-일메틸}-아제티딘-3-올,

[0212] 1-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-피라졸-4-일메틸}-아제티딘-3-일아민,

[0213] 1-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-피라졸-4-일메틸}-피페리딘-4-일아민,

[0214] 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(4-피페라진-1-일메틸-피라졸-1-일)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[0215] ((R)-4-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-피라졸-4-일메틸}-피페라진-2-일)-메탄올,

[0216] 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(4-피페라진-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[0217] 4-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸}-피페리딘-4-올,

[0218] 4-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸}-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[0219] 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(5-피페리딘-4-일-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[0220] 4-{N'-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-벤조일]-히드라지노카르보닐}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[0221] 4-{5-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-시클로헥실아민,

[0222] 4-{N'-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-벤조일]-히드라지노카르보닐}-시클로헥실)-카르밤산 tert-부틸 에스테르,

[0223] 4-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸}-피페리딘-4-올,

[0224] 1-(4-{5-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-피페리딘-1-일)-2-메틸아미노-에타논 및

[0225] (S)-1-(4-{5-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-피페리딘-1-일)-3-히드록시-2-메틸아미노-프로판-1-온

[0226] 으로부터 선택된 본 발명의 화합물, 특히 상기 화학식 I, I', I", II, III, IV 및/또는 V에 따른 화합물 또는

그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0227] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0228] 4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-2-메틸-피페리딘-4-올,

[0229] 3-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-4-히드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1,2-디올,

[0230] (4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-2-일)-메탄올,

[0231] 4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-2-히드록시메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[0232] 2-에틸-5,7-디메틸-3-{4-[(E)-3-(3-메틸-피페라진-1-일)-프로페닐]-벤질}-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[0233] 2-에틸-3-{4-[(E)-3-(3-메톡시메틸-피페라진-1-일)-프로페닐]-벤질}-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[0234] (4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-2-일메틸)-디메틸-아민,

[0235] 2-디메틸카르바모일-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[0236] 2-디메틸아미노메틸-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[0237] 1-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-3-히드록시-2-메틸아미노-프로판-1-온,

[0238] (4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-(3-히드록시-피롤리딘-2-일)-메타논,

[0239] (3-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-프로판-1,2-디올,

[0240] 1-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-3-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로-[1,5-]-피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-프로판-2-올,

[0241] {4-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시메틸]-피페리딘-1-일}-(3-히드록시-피롤리딘-2-일)-메타논,

[0242] 3-히드록시-피롤리딘-2-카르복실산 {4-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시메틸]-시클로헥실}-아미드,

[0243] 2-에틸-3-{4-[2-(3-메톡시메틸-피페라진-1-일)-에톡시]-벤질}-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[0244] (4-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-피라졸-4-일메틸}-피페라진-2-일)-메탄올 및

[0245] 1-(4-{5-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-피페리딘-1-일)-3-히드록시-2-메틸아미노-프로판-1-온

[0246] 으로부터 선택된 본 발명의 화합물, 특히 상기 화학식 I, I', I", II, III, IV 및/또는 V에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0247] 본원에 사용된 용어 "할로겐" (또는 할로)은 플루오린, 브로민, 염소 또는 아이오딘, 특히 플루오린, 염소를 지칭한다. 할로겐-치환된 기 및 모이어티, 예컨대 할로겐 (할로알킬)에 의해 치환된 알킬은 모노-, 폴리- 또는 퍼-할로겐화될 수 있다.

[0248] 본원에 사용된 용어 "헤테로 원자"는 질소 (N), 산소 (O) 또는 황 (S) 원자, 특히 질소 또는 산소를 지칭한다.

[0249] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 20개 이하의 탄소 원자를 갖는 완전 포화 분지형 또는 비분지형 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 달리 제공되지 않는 한, 알킬은 1 내지 16개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 7개의 탄소 원자 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 알킬의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 치환된 알킬은 할로겐, 히드록시 또는 알콕시 기로부터 선택된 1개 이상, 예컨대 1, 2 또는 3개의 치환기를 함유하는 알킬 기이다.

[0250] 본원에 사용된 용어 "알킬렌"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 상기 본원에 정의된 바와 같은 2가 알킬 기를 지칭한다. 이는 1 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 달리 제공되지 않는 한, 알킬렌은 1 내지 16개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 7개의 탄소 원자 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모이어티를 지칭한다. 알킬렌의 대표적인 예는 메틸렌, 에틸렌, n-프로필렌, 이소-프로필렌, n-부틸렌, sec-부틸렌, 이소-부틸렌, tert-부틸렌, n-펜틸렌, 이소펜틸렌, 네오펜틸렌, n-헥실렌, 3-메틸헥실렌, 2,2-디메틸펜틸렌, 2,3-디메틸펜틸렌, n-헵틸렌, n-옥틸렌, n-노닐렌, n-데실렌 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0251] 치환된 알킬렌은 할로겐, 히드록시 또는 알콕시 기로부터 선택된 1개 이상, 예컨대 1, 2 또는 3개의 치환기를 함유하는 알킬렌 기이다.

[0252] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 기에 의해 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬을 지칭한다. 할로알킬은 모노할로알킬, 디할로알킬, 또는 퍼할로알킬을 비롯한 폴리할로알킬일 수 있다. 모노할로알킬은 알킬 기 내에 1개의 아이오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로를 가질 수 있다. 디할로알킬 및 폴리할로알킬 기는 알킬 내에 2개 이상의 동일한 할로 원자 또는 상이한 할로 기의 조합을 가질 수 있다. 전형적으로 폴리할로알킬은 최대 12개, 또는 10개, 또는 8개, 또는 6개, 또는 4개, 또는 3개, 또는 2개의 할로 기를 함유한다. 할로알킬의 비제한적 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필을 포함한다. 퍼할로-알킬은 모든 수소 원자가 할로 원자로 대체된 알킬을 지칭한다.

[0253] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 알킬-O-를 지칭하며, 여기서 알킬은 상기 본원에 정의되어 있다. 알콕시의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시, 시클로프로필옥시-, 시클로헥실옥시- 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 전형적으로, 알콕시 기는 1-16개, 1-10개, 1-7개, 보다 바람직하게는 1-4개의 탄소 원자를 갖는다.

[0254] 치환된 알콕시는 할로겐, 히드록시 또는 알콕시 기로부터 선택된 1개 이상, 예컨대 1, 2 또는 3개의 치환기를 함유하는 알콕시 기이다.

[0255] 유사하게, "알킬아미노카르보닐", "알콕시알킬", "알콕시카르보닐", "알콕시-카르보닐알킬", "알킬술포닐", "알킬술폭실", "알킬아미노", "할로알킬"과 같은 다른 기의 각 알킬 부분은 상기 언급된 "알킬"의 정의에 기재된 바와 동일한 의미를 가질 것이다.

[0256] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3-12개 탄소 원자의 포화 또는 불포화 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 스피로시클릭 탄화수소 기를 지칭한다. 달리 제공되지 않는 한, 시클로알킬은 3 내지 9개의 고리 탄소 원자 또는 3 내지 7개의 고리 탄소 원자를 갖는 시클릭 탄화수소 기를 지칭한다.

[0257] 치환된 시클로알킬은 히드록실, 티올, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬이미노, C_1-C_4-알킬, C_1-C_4-알케닐, C_1-C_4-알키닐, C_1-C_4-알콕시, C_1-C_4-티오알킬, C_1-C_4-알케닐옥시, C_1-C_4-알키닐옥시, 할로겐, C_1-C_4-알킬카르보닐, 카르복시, C_1-C_4-알콕시카르보닐, 아미노, C_1-C_4-알킬아미노, 디-C_1-C_4-알킬아미노, C_1-C_4-알킬아미노카르보닐, 디-C_1-C_4-알킬아미노카르보닐, C_1-C_4-알킬카르보닐아미노, C_1-C_4-알킬카르보닐(C_1-C_4-알킬)아미노, 히드록시피롤리디닐-카르보닐, 예를 들어 3-히드록시피롤리딘-2-일-카르보닐, C_1-C_4-알킬-1H-테트라졸릴, 예를 들어 1-메틸-1H-테트라졸-5-일, 술포닐, 술파모일, 알킬술파모일, C_1-C_4-알킬아미노술포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 또는 2개, 또는 3개, 또는 4개, 또는 그 초과의 치환기에 의해 치환된 시클로알킬 기이며, 여기서 각각의 상기 언급된 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 잔기)는 각 경우에 아미노, C_1-C_4-알킬아미노, 디-C_1-C_4-알킬아미노, C_1-C_4-알킬카르보닐아미노, C_1-C_4-알킬카르보닐, 할로겐, 히드록실 또는 C_1-C_4-알콕시 기로

부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 잔기에 의해 추가로 치환될 수 있다. 예시적인 모노시클릭 탄화수소 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실 및 시클로헥세닐 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예시적인 비시클릭 탄화수소 기는 보르닐, 인딜, 헥사히드로인딜, 테트라히드로나프틸, 데카히드로나프틸, 비시클로[2.1.1]헥실, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[2.2.1]헵테닐, 6,6-디메틸비시클로[3.1.1]헵틸, 2,6,6-트리메틸비시클로[3.1.1]헵틸, 비시클로[2.2.2]옥틸 등을 포함한다. 예시적인 트리시클릭 탄화수소 기는 아다만틸 등을 포함한다.

[0258] 유사하게, "시클로알킬옥시", "시클로알콕시알킬", "시클로알콕시카르보닐", "시클로알콕시-카르보닐알킬", "시클로알킬술포닐", "할로시클로알킬"과 같은 다른 기의 각 시클로알킬 부분은 상기 언급된 "알킬"의 정의에 기재된 바와 동일한 의미를 가질 것이다

[0259] 본원에 사용된 "아릴"은 고리 부분에 6-20개의 탄소 원자를 갖는 방향족 탄화수소 기를 지칭한다. 전형적으로, 아릴은 6-20개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 아릴이다. 또한, 본원에 사용된 용어 "아릴"은 단일 방향족 고리 또는 함께 융합된 다중 방향족 고리일 수 있는 방향족 치환기를 지칭한다. 비제한적 예는 페닐, 나프틸 또는 테트라히드로나프틸을 포함한다.

[0260] 치환된 아릴은 히드록실, 티올, 시아노, 니트로, C_1-C_4-알킬, C_1-C_4-알케닐, C_1-C_4-알키닐, C_1-C_4-알콕시, C_1-C_4-티오알킬, C_1-C_4-알케닐옥시, C_1-C_4-알키닐옥시, 할로겐, C_1-C_4-알킬카르보닐, 카르복시, C_1-C_4-알콕시카르보닐, 아미노, C_1-C_4-알킬아미노, 디-C_1-C_4-알킬아미노, C_1-C_4-알킬아미노카르보닐, 디-C_1-C_4-알킬아미노카르보닐, C_1-C_4-알킬카르보닐아미노, C_1-C_4-알킬카르보닐(C_1-C_4-알킬)아미노, 술포닐, 술파모일, 알킬술파모일, C_1-C_4-알킬아미노술포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-5개 (예컨대, 1 또는 2 또는 3개)의 치환기에 의해 치환된 아릴기이며, 여기서 각각의 상기 언급된 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 잔기)는 각 경우에 할로겐, 히드록실 또는 C_1-C_4-알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 잔기에 의해 추가로 치환될 수 있다.

[0261] 유사하게, "아릴옥시", "아릴옥시알킬", "아릴옥시카르보닐", "아릴옥시-카르보닐알킬"과 같은 다른 기의 각 아릴 부분은 상기 언급된 "아릴"의 정의에 기재된 바와 동일한 의미를 가질 것이다.

[0262] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴"은 바람직하게는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리 (폴리시클릭 고리의 경우에, 특히 비시클릭, 트리시클릭 또는 스피로시클릭 고리)이며, 3 내지 24개, 보다 바람직하게는 4 내지 16개, 가장 바람직하게는 5 내지 10개, 가장 바람직하게는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖고; 여기서 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 4개, 특히 1 또는 2개의 고리 원자가 헤테로원자인 (따라서 나머지 고리 원자는 탄소임) 포화 또는 부분 포화 헤테로시클릭 라디칼을 지칭한다. 결합 고리 (즉, 분자에 연결되는 고리)는 바람직하게는 4 내지 12개, 특히 5 내지 7개의 고리 원자를 갖는다. 용어 헤테로시클릴은 헤테로아릴을 제외한다. 헤테로시클릭 기는 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 헤테로시클릴은 융합된 또는 가교된 고리 뿐만 아니라 스피로시클릭 고리를 포함할 수 있다. 헤테로사이클의 예는 테트라히드로푸란 (THF), 디히드로푸란, 1,4-디옥산, 모르폴린, 1,4-디티안, 피페라진, 피페리딘, 1,3-디옥솔란, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피롤린, 피롤리딘, 테트라히드로피란, 디히드로피란, 옥사티올란, 디티올란, 1,3-디옥산, 1,3-디티안, 옥사티안, 티오모르폴린 등을 포함한다.

[0263] 치환된 헤테로시클릴은 히드록실, 티올, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬이미노, C_1-C_4-알킬, C_1-C_4-알케닐, C_1-C_4-알키닐, C_1-C_4-알콕시, C_1-C_4-티오알킬, C_1-C_4-알케닐옥시, C_1-C_4-알키닐옥시, 할로겐, C_1-C_4-알킬카르보닐, 카르복시, C_1-C_4-알콕시카르보닐, 아미노, C_1-C_4-알킬아미노, 디-C_1-C_4-알킬아미노, C_1-C_4-알킬아미노카르보닐, 디-C_1-C_4-알킬아미노카르보닐, C_1-C_4-알킬카르보닐아미노, C_1-C_4-알킬카르보닐(C_1-C_4-알킬)아미노, 히드록시피롤리디닐-카르보닐, 예를 들어 3-히드록시피롤리딘-2-일-카르보닐, C_1-C_4-알킬-1H-테트라졸릴, 예를 들어 1-메틸-1H-테트라졸-5-일, 술포닐, 술파모일, 알킬술파모일, C_1-C_4-알킬아미노술포닐로부터 선택된 1-4개, 예컨대 1개, 또는 2개, 또는 3개, 또는 4개의 치환기에 의해 독립적으로 치환된 헤테로시클릴 기이며, 여기서 각각의 상기 언급된 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 잔기)는 각 경우에 아미노, C_1-C_4-알킬아미노, 디-C_1-C_4-알킬아미노, C_1-C_4-알킬카르보닐아미노, C_1-C_4-알킬카르보닐, 할로겐, 히드록실 또는 C_1-C_4-알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 잔기에 의해 추가로 치환될 수 있다.

[0264] 유사하게, "헤테로시클릴옥시", "헤테로시클릴옥시알킬", "헤테로시클릴옥시카르보닐"과 같은 다른 기의 각 헤테로시클릴 부분은 상기 언급된 "헤테로시클릴"의 정의에 기재된 바와 동일한 의미를 가질 것이다.

[0265] 본원에 사용된 "헤테로아릴"은 1 내지 8개의 헤테로원자를 갖는 5-14원 모노시클릭- 또는 비시클릭- 또는 트리시클릭-방향족 고리계를 지칭한다. 전형적으로, 헤테로아릴은 5-10원 고리계 (예를 들어, 5-7원 모노사이클 또는 8-10원 비사이클) 또는 5-7원 고리계이다. 전형적인 헤테로아릴 기는 2- 또는 3-티에닐, 2- 또는 3-푸릴, 2- 또는 3-피롤릴, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴, 3-, 4- 또는 5-피라졸릴, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴, 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴, 3-, 4- 또는 5-이속사졸릴, 3- 또는 5-1,2,4-트리아졸릴, 4- 또는 5-1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 3- 또는 4-피리다지닐, 3-, 4- 또는 5-피라지닐, 2-피라지닐, 및 2-, 4- 또는 5-피리미디닐을 포함한다.

[0266] 용어 "헤테로아릴"은 또한 헤테로방향족 고리가 1개 이상의 아릴, 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 고리에 융합된 기를 지칭하며, 여기서 부착 라디칼 또는 지점은 헤테로방향족 고리 상에 있다. 비제한적 예는 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-인돌리지닐, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-이소인돌릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인다졸릴, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퓨리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- 또는 9-퀴놀리지닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀리닐, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀리닐, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-프탈라지닐, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-나프티리디닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸리닐, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-신놀리닐, 2-, 4-, 6- 또는 7-프테리디닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-4aH 카르바졸릴, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-카르바졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-카르볼리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-페난트리디닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-아크리디닐, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-페리미디닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9- 또는 10-페나트롤리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- 또는 9-페나지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-페노티아지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-페녹사지닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-벤즈이소퀴놀리닐, 2-, 3-, 4- 또는 티에노[2,3-b]푸라닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- 또는 11-7H-피라지노[2,3-c]카르바졸릴, 2-, 3-, 5-, 6- 또는 7-2H-푸로[3,2-b]-피라닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 7- 또는 8-5H-피리도[2,3-d]-o-옥사지닐, 1-, 3- 또는 5-1H-피라졸로[4,3-d]-옥사졸릴, 2-, 4- 또는 5-4H-이미다조[4,5-d]티아졸릴, 3-, 5- 또는 8-피라지노[2,3-d]피리다지닐, 2-, 3-, 5- 또는 6-이미다조[2,1-b]티아졸릴, 1-, 3-, 6-, 7-, 8- 또는 9-푸로[3,4-c]신놀리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10- 또는 11-4H-피리도[2,3-c]카르바졸릴, 2-, 3-, 6- 또는 7-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아지닐, 7-벤조[b]티에닐, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤족사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이미다졸릴, 2-, 4-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-벤족사피닐, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-벤족사지닐, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- 또는 11-1H-피롤로[1,2-b][2]벤즈아자피닐을 포함한다. 전형적인 융합 헤테로아릴 기는 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀리닐, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀리닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조[b]티에닐, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤족사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이미다졸릴, 및 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0267] 치환된 헤테로아릴은 히드록실, 티올, 시아노, 니트로, C_1-C_4-알킬, C_1-C_4-알케닐, C_1-C_4-알키닐, C_1-C_4-알콕시, C_1-C_4-티오알킬, C_1-C_4-알케닐옥시, C_1-C_4-알키닐옥시, 할로겐, C_1-C_4-알킬카르보닐, 카르복시, C_1-C_4-알콕시카르보닐, 아미노, C_1-C_4-알킬아미노, 디-C_1-C_4-알킬아미노, C_1-C_4-알킬아미노카르보닐, 디-C_1-C_4-알킬아미노카르보닐, C_1-C_4-알킬카르보닐아미노, C_1-C_4-알킬카르보닐(C_1-C_4-알킬)아미노, 술포닐, 술파모일, 알킬술파모일, C_1-C_4-알킬아미노술포닐로부터 선택된 1개 이상의 치환기를 함유하는 헤테로아릴 기이며, 여기서 각각의 상기 언급된 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 잔기)는 각 경우에 할로겐, 히드록실 또는 C_1-C_4-알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 잔기에 의해 추가로 치환될 수 있다.

[0268] 유사하게, "헤테로아릴옥시", "헤테로아릴옥시알킬", "헤테로아릴옥시카르보닐"과 같은 다른 기의 각 헤테로아릴 부분은 상기 언급된 "헤테로아릴"의 정의에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0269] 본원에 사용된 용어 "이성질체"는 동일한 분자식을 갖지만 원자의 배열 및 배위가 상이한, 다른 화합물을 지칭한다. 또한 본원에 사용된 용어 "광학 이성질체" 또는 "입체이성질체"는 본 발명의 주어진 화합물에 대해 존재할 수 있는 다양한 입체이성질체 배위 중 임의의 것을 지칭하고, 기하 이성질체를 포함한다. 치환기가 탄소 원자의 키랄 중심에 부착될 수 있는 것으로 이해된다. 용어 "키랄"은 그의 거울상 파트너에 비-중첩가능한 특성을 갖는 분자를 지칭하는 반면, 용어 "비키랄"은 그의 거울상 파트너에 중첩가능한 분자를 지정한다. 따라서,

본 발명은 화합물의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 라세미체를 포함한다. "거울상이성질체"는 서로 비-중첩가능한 거울상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물이 "라세미" 혼합물이다. 적절한 경우에, 이 용어는 라세미 혼합물을 지칭하는데 사용된다. "부분입체이성질체"는 2개 이상의 비대칭 원자를 갖지만 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다. 절대 입체화학은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 따라 특정된다. 화합물이 순수한 거울상이성질체인 경우에, 각 키랄 탄소에서의 입체화학은 R 또는 S에 의해 특정될 수 있다. 절대 배위가 밝혀지지 않은 분할된 화합물들은 이들이 나트륨 D 선의 파장에서 평면 편광을 회전시키는 방향에 따라 (+) 또는 (-) (우선성 또는 좌선성)로 지정될 수 있다. 본원에 기재된 특정 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심 또는 축을 함유하고, 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로 정의될 수 있는 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다.

[0270] 출발 물질 및 절차의 선택에 따라, 화합물은 비대칭 탄소 원자의 개수에 의존하여, 가능한 이성질체 중 하나의 형태로, 또는 그의 혼합물로서, 예를 들어 순수한 광학 이성질체로서, 또는 이성질체 혼합물, 예컨대 라세미체 및 부분입체이성질체 혼합물로서 존재할 수 있다. 본 발명은 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 및 광학적으로 순수한 형태를 비롯한 모든 이러한 가능한 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 광학 활성 (R)- 및 (S)- 이성질체는 키랄 합성단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조할 수 있거나 또는 통상의 기술을 이용하여 분할할 수 있다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우에, 치환기는 E 또는 Z 배위일 수 있다. 화합물이 이치환된 시클로알킬을 함유하는 경우에, 시클로알킬 치환기는 시스- 또는 트랜스-배위를 가질 수 있다. 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다.

[0271] 본원에 사용된 용어 "염" 또는 "염들"은 본 발명의 화합물의 산 부가염 또는 염기 부가염을 지칭한다. "염"은 특히 "제약상 허용되는 염"을 포함한다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 염을 지칭하며, 이는 전형적으로 생물학적으로나 달리 바람직하지 않은 것이 아니다. 다수의 경우에, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실 기 또는 그와 유사한 기의 존재에 의해 산 염 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

[0272] 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 산 및 유기 산을 사용하여 형성될 수 있고, 예를 들어 아세테이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 캄포르술포네이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/수소 포스페이트/디히드로겐 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염이다.

[0273] 염이 유도될 수 있는 무기 산은, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다.

[0274] 염이 유도될 수 있는 유기 산은, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 술포살리실산 등을 포함한다. 제약상 허용되는 염기 부가염은 무기 및 유기 염기를 사용하여 형성될 수 있다.

[0275] 염이 유도될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어 암모늄 염, 및 주기율표의 칼럼 I 내지 XII로부터의 금속을 포함한다. 특정 실시양태에서, 염은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연 및 구리로부터 유도되고; 특히 적합한 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다.

[0276] 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어 1급, 2급 및 3급 아민, 자연 발생의 치환된 아민을 비롯한 치환된 아민, 시클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등을 포함한다. 특정 유기 아민은 이소프로필아민, 벤자틴, 콜리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 리신, 메글루민, 피페라진 및 트로메타민을 포함한다.

[0277] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 (예컨대, Na, Ca, Mg 또는 K 히드록시드, 카르보네이트, 비카르보네이트 등)와 반응시키거나, 또는 이들 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 물 또는 유기 용매, 또는 상기 둘의 혼합물 중에서 수행한다. 일반적으로, 실행가능한 경우에 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비-수성 매질의 사용이 바람직하다. 추가의 적합한 염의 목록은, 예를

들어 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); 및 "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]에서 찾아볼 수 있다.

[0278] 본원에 주어진 임의의 화학식은 또한 화합물의 비표지된 형태 뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은, 1개 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 것을 제외하고는 본원에 주어진 화학식에 의해 도시된 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I를 포함한다. 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 다양한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 그 내부에 방사성 동위원소, 예컨대 ^{3}H 및 ^{14}C가 존재하는 화합물 또는 그 내부에 비-방사성 동위원소, 예컨대 ^{2}H 및 ^{13}C가 존재하는 화합물을 포함한다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구 (^{14}C 사용), 반응 동역학 연구 (예를 들어, ^{2}H 또는 ^{3}H 사용), 검출 또는 영상화 기술, 예컨대 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 비롯한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT), 또는 환자의 방사성 치료에 유용하다. 특히, ^{18}F 또는 표지된 화합물이 PET 또는 SPECT 연구를 위해 특히 바람직할 수 있다. 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 기존에 사용되었던 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 당업자에게 공지된 통상의 기술 또는 첨부하는 실시예 및 제조예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0279] 추가로, 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소 (즉, ^{2}H 또는 D)로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요건의 감소 또는 치료 지수의 개선으로 인한 특정의 치료 이점을 제공할 수 있다. 이러한 문맥에서, 중수소가 본 발명의 화합물의 치환기로 간주된다는 것을 이해하여야 한다. 이러한 보다 무거운 동위원소, 구체적으로는 중수소의 농도는 동위원소 농축 계수에 의해 정의될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "동위원소 농축 계수"는 특정된 동위원소의 동위원소 존재비와 천연 존재비 사이의 비율을 의미한다. 본 발명의 화합물 내의 치환기가 표시된 중수소인 경우에, 이러한 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대해 3500 이상 (각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 4000 이상 (60% 중수소 혼입), 4500 이상 (67.5% 중수소 혼입), 5000 이상 (75% 중수소 혼입), 5500 이상 (82.5% 중수소 혼입), 6000 이상 (90% 중수소 혼입), 6333.3 이상 (95% 중수소 혼입), 6466.7 이상 (97% 중수소 혼입), 6600 이상 (99% 중수소 혼입) 또는 6633.3 이상 (99.5% 중수소 혼입)의 동위원소 농축 계수를 갖는다.

[0280] 본 발명에 따른 제약상 허용되는 용매화물은 결정화 용매가 동위원소 치환될 수 있는 것들, 예를 들어 D_2O, d_6-아세톤, d_6-DMSO를 포함한다.

[0281] 수소 결합을 위한 공여자 및/또는 수용자로서 작용할 수 있는 기를 함유하는 본 발명의 화합물은 적합한 공-결정 형성제를 사용하여 공-결정을 형성할 수 있다. 이러한 공-결정은 공지된 공-결정 형성 절차에 의해 제조될 수 있다. 이러한 절차는 분쇄, 가열, 공-승화, 공-용융, 또는 결정화 조건 하에 용액 중에서 공-결정 형성제와 접촉시키고 이에 의해 형성된 공-결정을 단리하는 것을 포함한다. 적합한 공-결정 형성제는 WO 2004/078163에 기재된 것을 포함한다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 공-결정을 추가로 제공한다.

[0282] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 담체"는 당업자에게 공지된 바와 같은 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 계면활성제, 항산화제, 보존제 (예를 들어, 항박테리아제, 항진균제), 등장화제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물 안정화제, 결합제, 부형제, 붕해제, 윤활제, 감미제, 향미제, 염료 등 및 이들의 조합을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329] 참조). 임의의 통상의 담체가 활성 성분과 상용적이지 않은 경우를 제외하고는, 치료 또는 제약 조성물에서의 그의 용도가 고려된다.

[0283] 용어 본 발명의 화합물의 "치료 유효량"은 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 또는 증상의 완화, 상태의 경감, 질환 진행의 둔화 또는 지연, 또는 질환의 예방 등을 도출할 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 한 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 대상체에게 투여되는 경우에 (1) (i) GPR4에 의해 매개되거나, 또는 (ii) GPR4 활성과 연관되거나, 또는 (iii) GPR4의 활성 (정상적 또는 비정상적)을 특징으로 하는 상태, 또는 장애 또는 질환을 적어도 부분적으로 경감, 억제, 예방 및/또는 완화시키는데 효과적이거나; 또는 (2) GPR4의 활성을 감소시키거나 억제하는데 효과적이거나; 또는 (3)

GPR4의 발현을 감소시키거나 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 또 다른 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은 세포, 또는 조직, 또는 비-세포 생물학적 물질 또는 배지에 투여되는 경우에 GPR4의 활성을 적어도 부분적으로 감소시키거나 억제하는데 효과적이거나; 또는 GPR4의 발현을 적어도 부분적으로 감소시키거나 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다.

[0284] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 동물을 지칭한다. 전형적으로, 동물은 포유동물이다. 대상체는 또한, 예를 들어 영장류 (예를 들어, 인간, 남성 또는 여성), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 영장류이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0285] 본원에 사용된 용어 "본 발명의 화합물"은 화학식 I, I', I", II, III, IV 및/또는 V의 정의에 따른 화합물을 지칭한다.

[0286] 본원에 사용된 용어 "억제하다", "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 상태, 증상, 또는 장애 또는 질환의 감소 또는 저해, 또는 생물학적 활성 또는 과정의 기저 활성에서의 유의한 감소를 지칭한다.

[0287] 본원에 사용된 임의의 질환 또는 장애에 대한 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는, 한 실시양태에서, 질환 또는 장애의 완화 (즉, 질환 또는 그의 하나 이상의 임상적 증상의 발달의 둔화 또는 정지 또는 감소)를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 환자에 의해 식별가능하지 않을 수 있는 것을 비롯한 하나 이상의 물리적 파라미터의 경감 또는 완화를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애를 물리적으로 (예를 들어, 식별가능한 증상의 안정화), 생리학적으로 (예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화) 또는 둘 다의 방식으로 조절하는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병 또는 발달 또는 진행의 예방 또는 지연을 지칭한다.

[0288] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체가 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에 있어 유익할 경우에, 이러한 대상체는 이러한 치료를 "필요로 한다".

[0289] 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 문맥에서 (특히, 특허청구범위의 문맥에서) 사용된 단수 용어 및 유사한 용어들은, 본원에서 달리 나타내거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 단수형 및 복수형 둘 다를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0290] 본원에 기재된 모든 방법은 본원에서 달리 나타내거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 모든 예 또는 예시적 어휘 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 본 발명을 보다 잘 설명하기 위한 의도일 뿐이며 달리 청구된 본 발명의 범주를 제한하지는 않는다.

[0291] 본 발명의 화합물(들)의 임의의 비대칭 원자 (예를 들어, 탄소 등)는 라세미로 또는 거울상이성질체적으로 풍부하게, 예를 들어 (R)-, (S)- 또는 (R,S)- 배위로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 각각의 비대칭 원자는 (R)- 또는 (S)- 배위에서 50% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 60% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 70% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 80% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 90% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 95% 이상의 거울상이성질체 과잉률 또는 99% 이상의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다. 불포화 이중 결합을 갖는 원자에서의 치환기는, 가능한 경우에 시스- (Z)- 또는 트랜스- (E)- 형태로 존재할 수 있다.

[0292] 따라서, 본원에 사용된 바와 같은 본 발명의 화합물은 가능한 이성질체, 회전이성질체, 회전장애이성질체, 호변이성질체 또는 이들의 혼합물 중 하나의 형태로, 예를 들어 실질적으로 순수한 기하 (시스 또는 트랜스) 이성질체, 부분입체이성질체, 광학 이성질체 (대장체), 라세미체 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0293] 임의의 생성된 이성질체 혼합물은 구성성분의 물리화학적 차이에 기초하여, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 순수한 또는 실질적으로 순수한 기하 또는 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체로 분리될 수 있다.

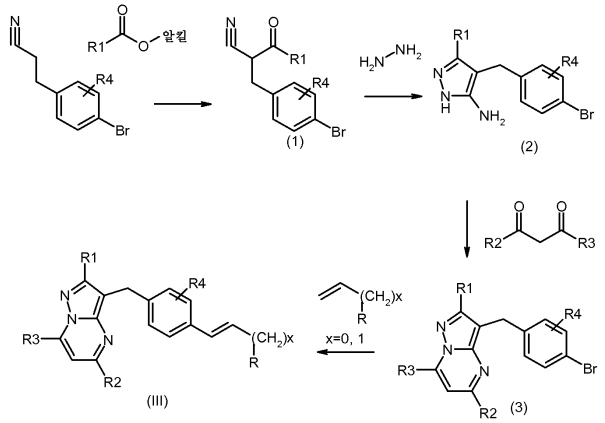
[0294] 최종 생성물 또는 중간체의 임의의 생성된 라세미체를 공지된 방법에 의해, 예를 들어 광학 활성 산 또는 염기로 수득한 그의 부분입체이성질체 염을 분리하고, 광학 활성 산성 또는 염기성 화합물을 유리시킴으로써 광학 대장체로 분할할 수 있다. 특히, 이에 따라 염기성 모이어티를 사용하여, 본 발명의 화합물을 예를 들어 광학 활성 산, 예를 들어 타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 디아세틸 타르타르산, 디-0,0'-p-톨루오일 타르타르산, 만델산, 말산 또는 캄포르-10-술폰산으로 형성된 염의 분별 결정화에 의해 그의 광학 대장체로 분할할 수 있다. 라세미 생성물을 또한 키랄 흡착제를 사용하여 키랄 크로마토그래피, 예를 들어 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 분할할 수 있다.

[0295] 추가로, 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 또한 그의 수화물 형태로 수득될 수 있거나, 또는 그의 결정화에 사용된 다른 용매를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 본성적으로 또는 설계에 의해 제약상 허용되는 용매 (물 포함)와의 용매화물을 형성할 수 있으며; 따라서 본 발명은 용매화 형태 및 비용매화 형태 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함)과 하나 이상의 용매 분자와의 분자 착물을 지칭한다. 이러한 용매 분자는 수용자에게 무해한 것으로 공지되어 있는, 제약 업계에서 통상적으로 사용되는 것들, 예를 들어 물, 에탄올 등이다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 착물을 지칭한다.

[0296] 본 발명의 화합물 (그의 염, 수화물 및 용매화물 포함)은 본성적으로 또는 설계에 의해 다형체를 형성할 수 있다.

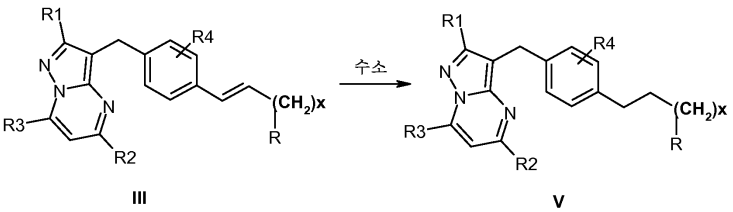
[0297] 본 발명의 화합물의 합성

[0298] 본 발명의 화합물은 하기 개략화되고 기재된 반응 순서에 의해 제조될 수 있다. 한 실시양태에서, 중간체 3은, 전형적으로 상업적으로 입수가능한 적절히 치환된 페닐 프로피오니트릴을, 예를 들어 적절한 에스테르 $R1COOC_{1-6}$ 알킬과 반응시켜 중간체 (1)을 형성하고, 이를 예를 들어 가열 하에 히드라진과 반응시켜 아미노피라졸 중간체 (2)를 형성하고, 이를 적절히 치환된 디케톤과 반응시켜 중간체 (3)을 형성함으로써 형성된다.

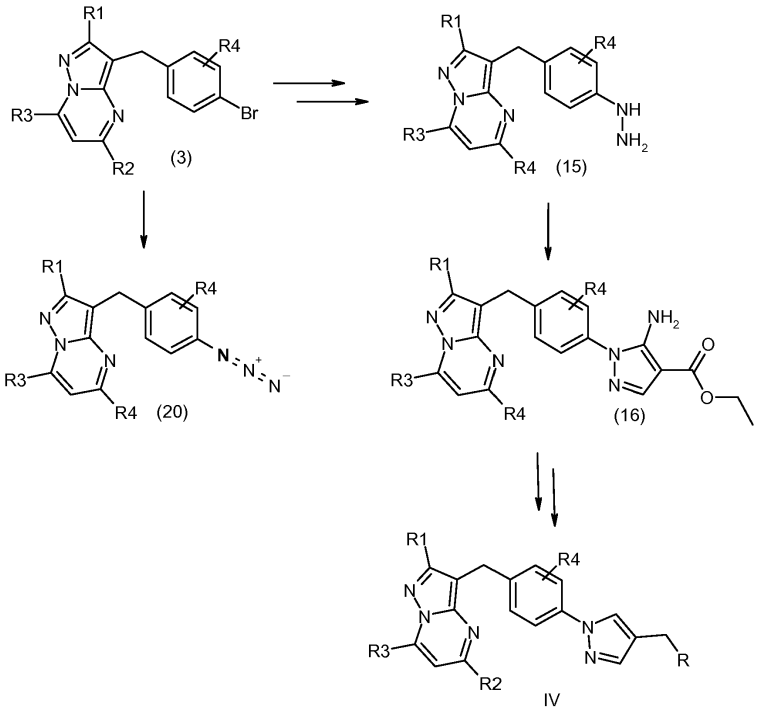
[0299] 

[0300] 중간체 (3)은 용이하게 다수의 기질과 반응하여 본 발명의 화합물, 예컨대 예를 들어 중심의 트리아졸로-, 옥사디아졸로-, 이미다조 메틸렌-, 비닐- 또는 알킬- 링커 (x=1인 경우)를 갖는 화합물을 형성할 수 있으며, 이는 화학식 III에 따른 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0301] 화학식 III의 화합물은 용이하게 촉매의 부재 또는 존재 하에, 예를 들어 수소와 반응하여 하기 나타낸 바와 같은 화학식 V의 화합물을 제공할 수 있다.

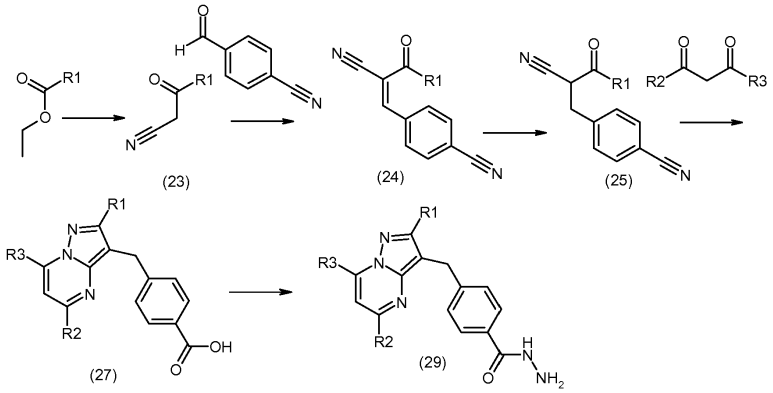
[0302] 

[0303] 중간체 (3)은 또한 다른 반응물과 반응하여 히드라진 중간체 (15)를 제공할 수 있으며 (하기 반응식 참조), 이는 예를 들어 아크릴레이트와 적합하게 반응하여 이미다졸 중간체 (16)를 형성할 수 있으며, 이어서 이는 적절히 활성화된 라디칼 R과 반응하여 화학식 IV에 따른 화합물을 제공한다.



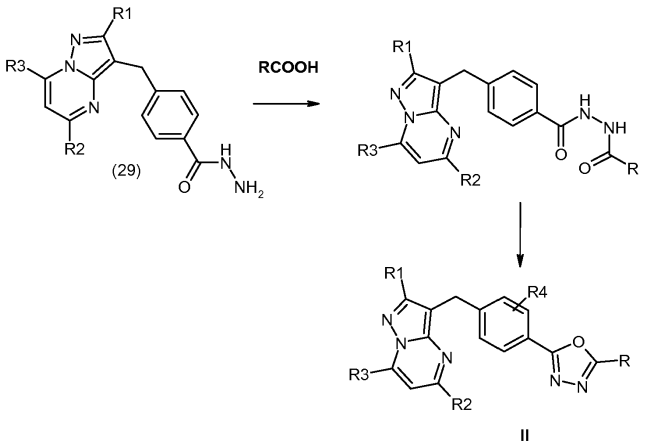
[0304]

[0305] 피라졸로 피리미딘 모이어티를 합성하기 위한 대안적 경로는 아래 하기 반응식에 나타내었다. 구체적인 전환은 반응식 6에 제공되며, 구체적인 예시와 함께 일반적 단계를 설명할 것이다. 활성화된 니트릴 (24)는 임의로 치환된 시아노벤즈알데히드와 시아노케톤 (23)의 축합 반응에 의해 수득된다. 중간체 (24)의 수소화 후 생성된 케토니트릴 (25)는 적절한 디케톤과 반응하여 폐환 중간체 (27)을 제공하며, 이는 히드라지드 유도체 (29)로 용이하게 전환될 수 있다. 중간체 (27) 및 (29)는 추가로 반응하여, 즉 실험 섹션에 나타낸 바와 같은 본 발명의 다양한 화합물을 제공할 수 있다.



[0306]

[0307] 중간체 (29)는 화학식 II에 따른 본 발명의 화합물의 제조에 특히 유용하다. 예를 들어, 중간체 (29)는 예를 들어 커플링 조건 하에, 예를 들어 HOBT/EDC를 사용하여 화학식 RCOOH (여기서 R은 본원 상기에 주어진 정의를 나타냄)에 따른 적절한 카르복실산과 반응하여, 커플링된 히드라진 (하기 도시된 바와 같음)을 제공하며, 이어서 이는 예를 들어 유기 염기의 존재 하에, 예를 들어 토실클로라이드와 반응하여 폐환 화합물, 즉 화학식 II에 따른 옥시다졸 화합물을 생성한다.



[0308]

[0309] 실험 섹션

[0310] 약어:

[0311] AcOH 아세트산

[0312] Boc tert 부톡시 카르보닐

[0313] Boc_2O 디-tert 부틸 디카르보네이트

[0314] cHex 시클로헥산

[0315] BINAP 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸

[0316] DIAD 디이소프로필 아조디카르복실레이트

[0317] DIBAH 디-이소부틸-알루미늄-히드라이드

[0318] DIPEA 디이소프로필에틸아민

[0319] DMEM 둘베코 변형 이글 배지

[0320] DMF N,N-디메틸 포름아미드

[0321] DMSO 디메틸술폭시드

[0322] EDC 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드

[0323] EDTA 에틸렌디아민테트라아세테이트

[0324] EtOAc 아세트산 에틸 에스테르

[0325] Et_2O 디에틸에테르

[0326] EtOH 에탄올

[0327] HBS HEPES 완충 염수

[0328] HCl 염산

[0329] HEPES 2-(4-(2-히드록시에틸)-1-피페라지닐)-에탄술폰산

[0330] HOBT 히드록시벤조트리아졸

[0331] HV 고진공

[0332] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0333] HTRF 균질 시간 분해 형광 (검정)

[0334] IBMX 3-이소부틸-1-메틸-크산틴

[0335] MeCN 아세토니트릴

[0336] MeOH 메탄올

[0337] MTBE tert-부틸메틸에테르

[0338] rt 실온

[0339] SPA 섬광 근접 검정

[0340] TFA 트리플루오로아세트산

[0341] THF 테트라히드로푸란

[0342] TLC 박층 크로마토그래피

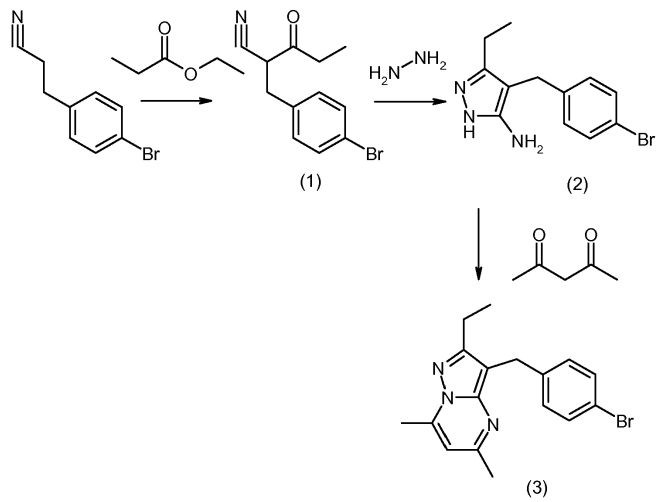
[0343] TMSCl 트리메틸실릴클로라이드

[0344] TsCl 4-톨루올-술포클로라이드

[0345] 1H-NMR 스펙트럼을 배리안 제미니(Varian Gemini) 500 MHz NMR 분광광도계 상에서 기록하였다. 유의한 피크를 다중도 (s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; br, 넓음) 및 양성자 개수의 순서로 표시하였다. 전자 분무 이온화 (ESI) 질량 스펙트럼을 휴렛 팩커드(Hewlett Packard) 5989A 질량 분광계 상에서 기록하였다. 질량 분광측정법 결과를 전하에 대한 질량의 비로 보고하였다. 용리액 시스템으로서 아세토니트릴 / 물 또는 MeOH / 물을 사용하여, 엑스테라(XTerra)TM RP18 19x150mm 칼럼으로 정제용 HPLC 정제를 수행하였다. 본 실시예에서 사용된 모든 시약, 출발 물질 및 중간체는 상업적 공급원으로부터 입수가능하거나, 또는 당업계에 공지된 방법에 의해 용이하게 제조하였다.

[0346] 피라졸로피리미딘 빌딩 블록의 합성

[0347] 반응식 1:



[0348]

[0349] 3-(4-브로모-벤질)-2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (3)의 합성

[0350] (1) 단계 A: 2-(4-브로모-벤질)-3-옥소-펜탄니트릴 (1)

[0351] 톨루엔 중 칼륨 tert. 펜틸레이트의 1.7 M 용액 (81 ml, 139 mmol)을 실온에서 THF 200 ml 중 3-(4-브로모-페닐)-프로피오니트릴 (9.70 g, 46.2 mmol)의 용액에 적가하는 것에 이어서 에틸 프로피오네이트 (18.9 ml, 185 mmol)를 첨가하였다. 교반을 20분 동안 계속하였다. 1N 염산을 주의하여 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc / n-헥산 3:7)에 의해 정제하여 1을 황색 오일로서 수득하였다.

[0352] MS (ESI): 283 $[M+NH4]^+$, 264 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz, 121 °C) δ (ppm): 7.48 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 3.23 (br. s, 2H), 2.84 (br, 1H), 2.61 (br, 2H), 1.08 (t, 3H).

[0353] (2) 단계 B: 4-(4-브로모-벤질)-5-에틸-2H-피라졸-3-일아민 (2)

[0354] 에탄올 및 아세트산의 1:1 혼합물 35 ml 중 2-(4-브로모-벤질)-3-옥소-펜탄니트릴 (1, 10.4 g, 39.1 mmol) 및 히드라진 수화물 (1.9 ml, 39.1 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 140℃로 15분 동안 가열하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨에 이어서 염수로 여러 번 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 2 및 그의 N-아세트아미드의 혼합물을 수득하였다. 2의 N-아세트아미드의 2로의 전환을 위해, 조 생성물을 1N 수산화나트륨 중에 녹이고, N-아세트아미드가 LC-MS에 의해 검출불가능할 때까지 (10 - 20분) 마이크로웨이브 반응기에서 160℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 2를 백색 분말로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

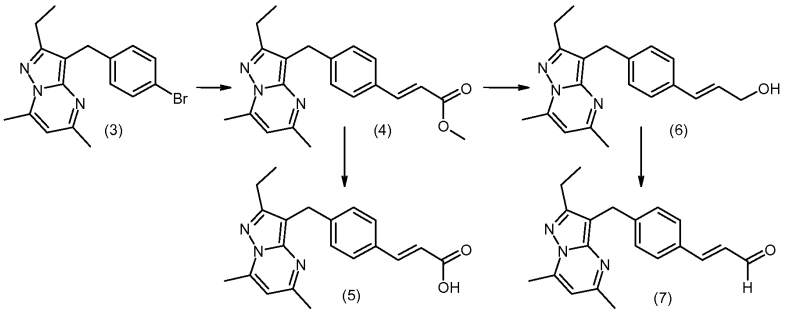
[0355] MS (ESI): 280 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ (ppm): 7.41 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.34 (q, 2H), 1.90 (s, 2H), 0.99 (t, 3H).

[0356] (3) 단계 C: 3-(4-브로모-벤질)-2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (3)

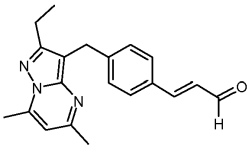
[0357] 디옥산 및 트리플루오로아세트산 1:1의 1:1 혼합물 120 ml 중 4-(4-브로모-벤질)-5-에틸-2H-피라졸-3-일아민 (2) (7.9 g, 28.2 mmol)의 용액에 실온에서 아세틸아세톤 (2.9 ml, 28.2 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켜 3을 회백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0358] MS (ESI): 344 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ (ppm): 7.41 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 2,67 (q, 2H), 2,64 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.12 (t, 3H).

[0359] 반응식 2:

[0360] 

[0361] (E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-프로펜알 (7)의 합성

[0362] 

[0363] (1) 단계 A: (E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르 (4)

[0364] 3-(4-브로모-벤질)-2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (3) (525 mg, 1.47 mmol)을 디옥산 15 ml 중에 용해시키고, 메틸 아크릴레이트 (264 ul, 2.93 mmol), 디시클로헥실-메틸아민 (622 ul ml, 2.93 mmol) 및 $Pd(PtBu_3)_2$ (15 mg, 0.03 mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 마이크로웨이브 오븐에서 5분 동안 130℃에서 가열하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$- 및 NaCl-용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 증발로 황색 고체를 수득하였다. 조 생성물을 디에틸에테르로부터의 재결정화에 의해 정제하여 무색 고체를 수득하였다.

[0365] MS (ESI): 350 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ (ppm): 7.62 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.1 (s, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.3 (s, 6H), 2.65 (q, 2H),1.15 (t, 3H).

[0366] (2) 단계 B: (E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-프로프-2-엔-1-올 (6)

[0367] (E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르 (4) (780 mg, 2.3 mmol)를 23 ml 디클로로메탄 중에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. 디클로로메탄 중 DIBAH의 1.2M 용액 (5.8 ml, 7 mmol)을 적가하였다.

[0368] 혼합물을 -78℃에서 3시간 동안 교반하였다 (TLC 제어). 이어서, 혼합물을 물로 켄칭하고, 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 NaCl-용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조생성물을 플래쉬-크로마토그래피 (에틸 아세테이트 / 헥산 (1:1), 실리카겔)에 의해 정제하여 무색 오일을 수득하였다.

[0369] MS (ESI): 322 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 7.27 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.25 (dt, 1H), 4.8 (t, 1H), 4.08 (m, 2H), 4.0 (s, 2H), 2.65 (q, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.1 (t, 3H).

[0370] (3) 단계 C: (E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-프로펜알 (7)

[0371] (E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-프로프-2-엔-1-올 (6) (650 mg, 2.02 mmol)을 20 ml 아세토니트릴 중에 용해시켰다. MnO_2 (1.76 g, 20.2 mmol)를 첨가하고, 흑색 현탁액을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 아세토니트릴로 세척하였다. 여과물을 증발시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc / cHex (0-40%))에 의해 정제하여 베이지색 분말을 수득하였다.

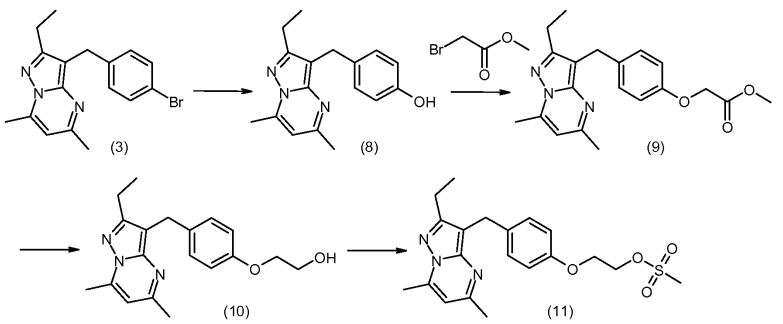
[0372] MS (ESI): 320 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 9.67 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.74 (q, 2H),2.72 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

[0373] (E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-아크릴산 (5)의 합성

[0374] (E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르 (4) (2.94 g, 8.4 mmol)를 THF 25 ml 중에 용해시키고, 1M LiOH (25ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 0.5M HCl을 3.5의 pH가 도달할 때까지 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 증발시킨 후, 생성물을 EtOAc로부터의 재결정화에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하였다.

[0375] MS (ESI): 336 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 12.3 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.68 (q, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.12 (t, 3H).

[0376] 반응식 3:

[0377] 

[0378] 4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페놀 (8)의 합성

[0379] 수산화칼륨 (1.96g, 34.9 mmol)을 아르곤-플러싱된 디옥산 및 물의 1:1 혼합물 30 ml 중에 용해시켰다. 3-(4-브로모-벤질)-2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (3) (4g, 11.62 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (426 mg, 0.465 mmol) 및 테트라메틸 Xphos (894 mg, 1.859 mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 아르곤으로 플러싱하고, 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 1N HCl로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을

염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸아세테이트 / n-헵탄)에 의해 정제하여 황색 고체를 수득하였다.

[0380] MS (ESI): 282 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 9.15 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.68 (d, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.7 (q, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.74 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.2 (t, 3H).

[0381] [4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시]-아세트산 메틸 에스테르 (9)의 합성

[0382] 4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페놀 (8) (1g, 3.55 mmol)을 THF 30 ml 중에 용해시키고, NaH (미네랄 오일 중 60%, 0.171 g, 4.27 mmol)의 첨가 후에 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 2-브로모아세테이트 (0.382 ml, 3.91 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O로 켄칭하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 NaCl-용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0383] MS (ESI): 354 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 7.09 (d, 2H), 6.8 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.7 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.68 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.15 (t, 3H).

[0384] 2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시]-에탄올 (10)의 합성

[0385] [4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시]-아세트산 메틸 에스테르 (9) (1.2 g, 3.40 mmol)를 THF 36 ml 중에 용해시켰다. $LiAlH_4$ (1.867 ml, 3.73 mmol)를 반응 혼합물에 천천히 첨가하고, 교반을 실온에서 3시간 동안 계속하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, CH_2Cl_2로 2회 세척하였다. 수성 층을 1N HCl을 사용하여 pH3으로 산성화시키고, CH_2Cl_2로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 NaCl-용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 생성물을 크로마토그래피 (실리카 겔, 시클로헥산 / 에틸아세테이트)에 의해 정제하였다.

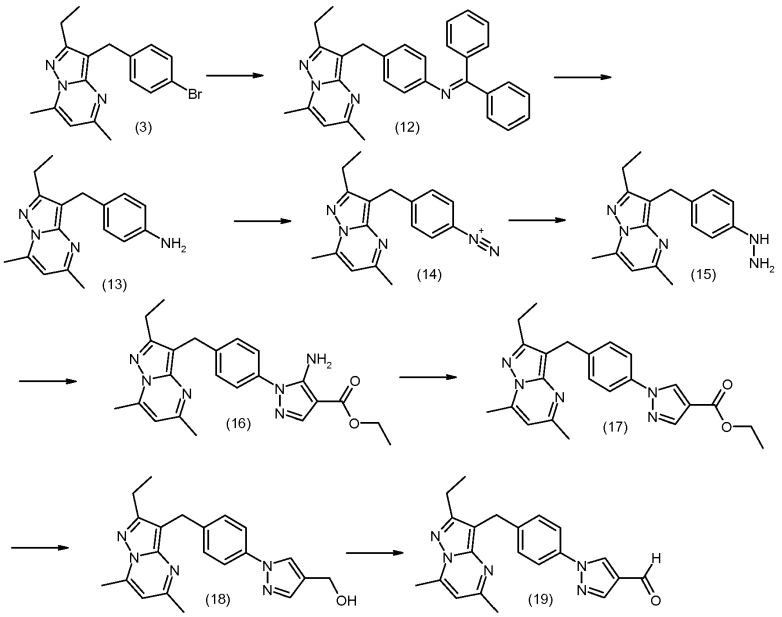
[0386] MS (ESI): 326 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 7.16 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.1 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 2.75 (q, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.43 (t, 1H), 1.22 (t, 3H).

[0387] 메탄술폰산 2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시]-에틸 에스테르 (11)의 합성

[0388] 2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시]-에탄올 (10) (200 mg, 0.62 mmol), 메탄술포닐 클로라이드 (0.05ml, 0.62 mmol) 및 Et_3N (0.09 ml, 0.62 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 CH_2Cl_2 및 물의 첨가에 의해 켄칭하였다. 이어서, 유기 층을 물 및 NaCl-용액으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[0389] MS (ESI): 404 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 7.17 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.07 (s, 3 H), 2.73 (m, 2H), 2. 17 (s, 3H), 1.20 (t, 3 H).

[0390] 반응식 4:



[0391]

[0392] 1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-3-메틸-1H-피라졸-4-카르브알데히드 (19)의 합성

[0393] (1) 단계 A: 벤즈히드릴리덴-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-아민 (12)

[0394] 디페닐메탄이민 (7.53 g, 39.5 mmol), BINAP (447 mg, 0.718 mmol) 및 나트륨 tert-부톡시드 (6.9 g, 71.8 mmol)를 톨루엔 100 ml 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 105℃로 가열하고, 5분 동안 교반하였다. 이어서, 3-(4-브로모-벤질)-2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (3) (13 g, 35.9 mmol) 및 팔라듐 디아세테이트 (81 mg, 0.36 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 유기 층을 EtOAc로 2회 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 침전물을 시클로헥산 중에 현탁시키고, 여과하여 베이지색 고체를 수득하였다.

[0395] MS (ESI): 445 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 7.75 (d, 2H), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.65 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.58 (q, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.09 (t, 3H).

[0396] (2) 단계 B: 4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐아민 (13)

[0397] 벤즈히드릴리덴-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-아민 (12) (3.97 g, 8.93 mmol)을 물 (40 ml), EtOH (10 ml) 및 진한 HCl (10 ml)의 혼합물 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Na_2CO_3을 사용하여 pH 11로 염기성화시켰다. 유기 층을 EtOAc로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (시클로헥산 중 2-50% EtOAc)에 의해 정제하여 황색 고체를 수득하였다.

[0398] MS (ESI): 281 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 6.82 (d, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.43 (d, 2H), 4.78 (br s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.65 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.12 (t, 3H).

[0399] (3) 단계 C: 4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-벤젠디아조늄 염 (14)

[0400] 삼플루오린화붕소 에테레이트 (2.4ml, 19.1 mmol)를 THF 30 ml 중에 용해시키고, -50℃로 냉각시켰다. 4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐아민 (13) (1.79 g, 6.38 mmol)을 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 -50℃에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 이소펜틸니트라이트 (1.5g, 128 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다.

[0401] 반응 혼합물을 농축시키고, 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0402] (4) 단계 D: [4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-히드라진 (15)

[0403] 조 4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-벤젠디아조늄 염 (14) (1.8g, 6.16mmol)를 진한 HCl 40 ml 중에 용해시켰다. 염화주석(II) (1.75 g, 9.24 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0404] MS (ESI): 296 $[M+H]^+$.

[0405] (5) 단계 E: 5-아미노-1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (16)

[0406] [4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-히드라진 (15) (1.8 g, 6.1 mmol)를 40 ml 물/AcOH (1:3) 중에 용해시키고, (E)-에틸 2-시아노-3-에톡시아크릴레이트 (1.24 g, 7.3 mmol) 및 아세트산나트륨 (1.1 g, 13.4 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 탄산나트륨을 첨가하였다 (pH 11). 유기 층을 EtOAc로 2회 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (시클로헥산 중 50-90% EtOAc)에 의해 정제하였다.

[0407] MS (ESI): 419 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 7.77 (s, 1H), 7.39 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.75 (br, 2H), 4.34 (q, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.76 (q, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 1.24 (t, 3H).

[0408] (6) 단계 F: 1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (17)

[0409] 5-아미노-1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (16) (923 mg, 1.76 mmol)을 THF 15 ml 중에 용해시키고, 이소아밀니트라이트 (620 mg, 5.29 mmol)의 첨가 후, 반응 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 크로마토그래피 (시클로헥산 중 10-50% EtOAc, 30분)에 의해 정제하여 황색 고체를 수득하였다.

[0410] MS (ESI): 404 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.76 (q, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.23 (t, 3H).

[0411] (7) 단계 G: {1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-3-메틸-1H-피라졸-4-일}-메탄올 (18)

[0412] 1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (17) (618 mg, 1.53 mmol)을 디클로로메탄 10 ml 중에 용해시키고, -70℃에서 냉각시켰다. THF 중 DIBAH의 1M 용액 (3.1 ml, 3.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 -70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 희석하였다. 혼합물을 여과하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 황색 발포체를 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

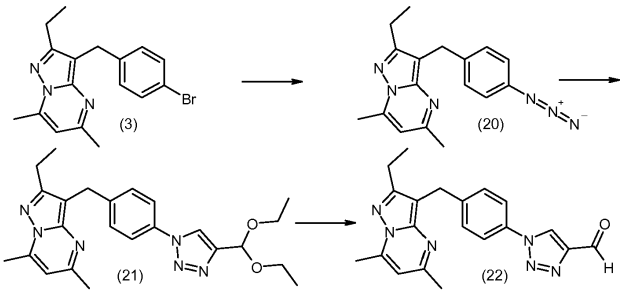
[0413] MS (ESI): 362 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 7.8 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.77 (q, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.13 (t, 3H).

[0414] (8) 단계 H: 1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-3-메틸-1H-피라졸-4-카르브알데히드 (19)

[0415] {1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-3-메틸-1H-피라졸-4-일}-메탄올 (18) (500 mg, 1.38 mmol)을 디클로로메탄 10 ml 중에 용해시키고, 이산화망가니즈 (1.2g, 13.8 mmol)의 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0416] MS (ESI): 360 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 9.97 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.77 (q, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.24 (t, 3H).

[0417] 반응식 5:

[0418] 

[0419] 1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르브알데히드 (22)의 합성

[0420] (1) 단계 A: 3-(4-아지도-벤질)-2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (20)

[0421] 에탄올 (45 ml) / 물 (15.00 ml) 중 3-(4-브로모-벤질)-2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (3) (10 g, 29.0 mmol), 나트륨 아지드 (3.78 g, 58.1 mmol), 아이오딘화구리(I) (0.553 g, 2.90 mmol), N,N'-디메틸에틸렌디아민 (0.469 ml, 4.36 mmol) 및 아스코르브산나트륨 (0.288 g, 1.452 mmol)이 들은 바이알을 100℃에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사에 노출시켰다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 Na_2CO_3, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, HV 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc / 헵탄 5% → 40%)에 의해 정제하여 연황색 고체를 수득하였다.

[0422] MS (ESI): 306 $[M]^+$, ^{1}H-NMR (MeOD, 360 MHz) δ (ppm): 7.23 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.75 (q, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.19 (t, 9H).

[0423] (2) 단계 B: 3-[4-(4-디에톡시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-벤질]-2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (21)

[0424] 아세토니트릴 33 ml 중 3-(4-아지도-벤질)-2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (20) (2 g, 6.53 mmol), 프로피온알데히드 디에틸아세탈 (1.294 g, 9.79 mmol) 및 아이오딘화구리(I) (1.492 g, 7.83 mmol)의 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc 중에 희석하고, 포화 수성 Na_2CO_3, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, HV 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc / DCM 0% → 50%)에 의해 정제하여 연황색 오일을 수득하였다.

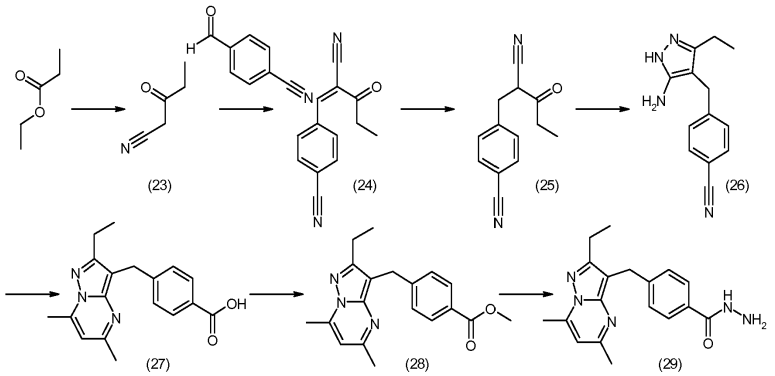
[0425] MS (ESI): 435 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 360 MHz) δ (ppm): 8.69 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.61 (q, 4H), 2.72 (q, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.17 (t, 9H).

[0426] (3) 단계 C: 1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르브알데히드 (22)

[0427] 디옥산 30 ml 중 3-[4-(4-디에톡시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-벤질]-2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (21) (2.19 g, 5.04 mmol) 및 4N HCl (50 ml, 200 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$으로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, HV 하에 농축시켰다. 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0428] MS (ESI): 361 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 360 MHz) δ (ppm): 10.11 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.73 (q, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 1.18 (t, 3H).

[0429] 반응식 6:

[0430] 

[0431] 4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-벤조산 히드라지드 (29)의 합성

[0432] (1) 단계 A: 3-옥소펜탄니트릴 (23)

[0433] 오버헤드 교반기, 열전쌍 및 응축기가 구비된 1000 ml, 4구 플라스크에 칼륨 t-부톡시드 (36.5 g, 323.1 mmol) 및 THF 200 ml를 채웠다. 배치 온도를 약 20℃에서 유지하면서 에틸 프로피오네이트 (30 g, 293.7 mmol) 및 아세토니트릴 (14.4 g, 352.5 mmol)의 혼합물을 생성된 용액에 45분에 걸쳐 첨가하였다. 배치를 20℃에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키는 것에 이어서 배치 온도를 약 0℃에서 유지하면서 1N HCl (400 ml)을 첨가하여 pH ~7이 되게 하였다. 유기부를 에틸 아세테이트 (300 ml)로 추출하고, 15% NaCl (200 ml)로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 이것을 여과하고, 진공 하에 농축시켜 약간의 잔류 용매를 포함하는 생성물 잔류물을 수득하였다. 이 조 오일 생성물 23은 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용될 수 있었다.

[0434] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.42 (s, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.05 (t, 3H).

[0435] (2) 단계 B: 4-(2-시아노-3-옥소펜트-1-에닐)벤조니트릴 (24)

[0436] 오버헤드 교반기, 열전쌍 및 응축기가 구비된 1000 ml, 4구 플라스크에 3-옥소펜탄니트릴 (23) (21.8 g, 135 mmol, 60%), 4-포르밀벤조니트릴 (17.7 g, 135 mmol), L-프롤린 (3.65 g, 27 mmol, 0.2당량) 및 EtOH 200 ml를 채웠다. 혼합물을 22℃에서 16시간 동안 교반하고, 대략 120 ml의 부피로 농축시켰다. MTBE 100 ml를 첨가하고, 혼합물을 22℃에서 약 30분 동안 교반하였다. 침전물을 진공 여과에 의해 수집하였다. 고체를 MTBE 50 ml로 세척하였다. 이것을 진공 오븐에서 50℃에서 건조시켜 생성물 24를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0437] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.20(s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 3.00 (m, 2H), 1.28 (t, 3H).

[0438] (3) 단계 C: 4-(2-시아노-3-옥소펜틸)벤조니트릴 (25)

[0439] 수소화 반응기에 4-(2-시아노-3-옥소펜트-1-에닐)벤조니트릴 (24) (20 g, 95.1 mmol), Pd/C (2 g, 10%, 습윤), MeOH (100 ml) 및 MeCN (100 ml)을 채웠다. 수소의 흡수가 정지될 때까지 혼합물을 50 psi 수소 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 촉매를 제거하였다. 이것을 감압 하에 농축시켜 생성물 25 (20 g, 99%)를 오일로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계 반응에 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

[0440] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.70(d, 2H), 7.41 (d, 2H), 3.69 (t, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.13 (t, 3H).

[0441] (4) 단계 D: 4-((5-아미노-3-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)벤조니트릴 (26)

[0442] 오버헤드 교반기, 열전쌍 및 응축기가 구비된 500 ml, 4구 플라스크에 4-(2-시아노-3-옥소펜틸)벤조니트릴 (25) (5 g, 23.6 mmol) 및 EtOH 50 ml를 채웠다. 용액을 교반하고, 히드라진 (1.65 g, 33 mmol, 64%, 1.4 당량)을 첨가하였다. 배치를 65℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에 의해 농축시키고, 잔류물을 실온에서 30분 동안 MTBE 50 ml로 슬러리화하였다. 침전물을 진공 여과에 의해 수집하고, 고체를 MTBE로 세척하여 생성물 26을 백색 고체로서 수득하였다.

[0443] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.62 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 6.42 – 6.80 (s, br, 3H), 3.79 (s, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.20 (t, 3H).

[0444] (5) 단계 E: 4-((2-에틸-5,7-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)메틸)벤조산 (27)

[0445] 오버헤드 교반기, 열전쌍 및 응축기가 구비된 500 ml, 4구 플라스크에 4-((5-아미노-3-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)벤조니트릴 (26) (12.8 g, 56.5 mmol), 펜탄-2,4-디온 (6.8 g, 67.9 mmol, 1.2 당량), HOAc 20 ml 및 진한 HCl 40 ml를 채웠다. 혼합물을 110℃에서 43시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 물 300 ml를 첨가하였다. 천천히, 용액은 현탁액이 되었다. 이것을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 진공 여과에 의해 수집하고, 고체를 물로 세척하였다. 고체를 50℃에서 5시간 동안 진공 오븐 건조시켰다.

[0446] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 12.61 – 12.89 (s, br, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.11 (d, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.12 (t, 3H).

[0447] (6) 단계 F: 4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르 (28)

[0448] 4-((2-에틸-5,7-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)메틸)벤조산 (27) (1.6g, 5.17 mmol)을 메탄올 10 ml 중에 용해시킨 다음, TMSCl (1.983 ml, 15.52 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 황색 고체를 수득하였다. 화합물은 추가 정제 없이 후속 단계에 사용될 것이다.

[0449] MS (ESI): 324 $[M-H]^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 7.85 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.68 (q, 2H), 1.12 (t, 3H).

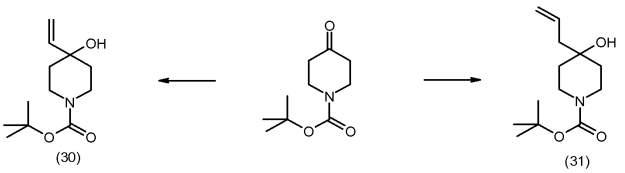
[0450] (7) 단계 G: 4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-벤조산 히드라지드 (29)

[0451] 4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르 (28) (2.13 g, 6.59 mmol)을 메탄올 40 ml 중에 용해시키고, 히드라진 수화물 (9.1 ml, 198 mmol)의 첨가 후, 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 백색 고체를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0452] MS (ESI): 324 $[M-H]^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 7.65 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 4.2 (s, 2H), 4.1 (br, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.75 (q, 2H), 1.2 (t, 3H).

[0453] 피페리딘, 아제티딘 및 피페라진 빌딩 블록의 합성

[0454] 반응식 7:

[0455] 

[0456] 4-비닐-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (30)

[0457] 4-옥소-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (2.5 g, 12.5 mmol)를 디에틸에테르 25 ml 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. THF 중 비닐마그네슘브로마이드의 1M 용액 (16.3 ml, 16.31 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 0℃에서 90분 교반 후, 반응 혼합물을 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 추가로 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 시클로헥산 / 에틸아세테이트 4:1)에 의해 정제하였다.

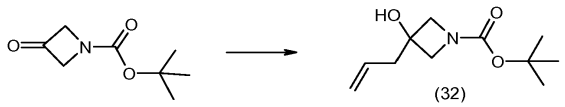
[0458] MS (ESI): 226 $[M-H]^+$, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 5.95 (dd, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.55 (m, 3H), 1.48 (s, 9H).

[0459] 4-알릴-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (31)

[0460] 이 화합물을 알릴 마그네슘브로마이드를 사용하여 30과 유사하게 합성하였다.

[0461] MS (ESI): 240 $[M-H]^+$, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 5.87 (m, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.15 (d, 1H),3.82 (dt, 2H), 3.2 (m, 2H), 2.25 (d, 2H), 1.5-1.6 (m, 5H), 1.48 (s, 9H).

[0462] 반응식 8:

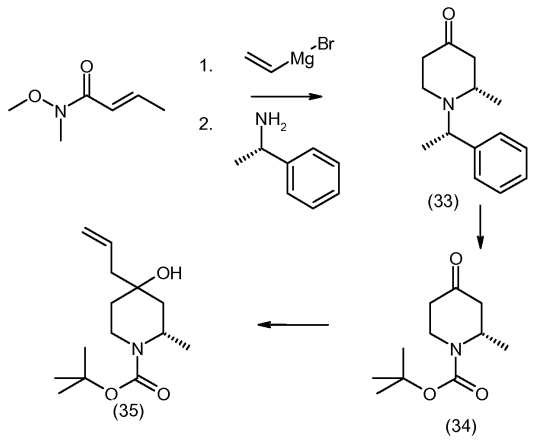
[0463] 

[0464] 3-알릴-3-히드록시-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (32)의 합성

[0465] 3-옥소-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.37g, 8 mmol)를 Et_2O (10 ml) 중에 용해시키고, Et_2O (10.4 ml, 10.4 mmol) 중 알릴마그네슘브로마이드의 1M 용액을 0℃에서 적가하였다. 교반을 실온에서 밤새 계속하였다. 반응 혼합물을 H_2O로 켄칭하고, EtOAc로 2회 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc / 시클로헥산 15-25%)에 의해 정제하여 생성물을 황색 오일로서 수득하였다.

[0466] MS (ESI): 212 $[M-H]^+$, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 5.7 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.1 (d, 1H), 3.72 (m, 4H), 2.38 (d, 2H), 2.0 (br, 1H), 1.3 (s, 9H).

[0467] 반응식 9:

[0468] 

[0469] (S)-4-알릴-4-히드록시-2-메틸-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (35)의 합성.

[0470] (1) 단계 A: (S)-2-메틸-1-((S)-1-페닐-에틸)-피페리딘-4-온 (33)

[0471] 불꽃 건조된 둥근 바닥 플라스크에서 (E)-부트-2-엔산 메톡시-메틸-아미드 (문헌 [Einhorn et al., Synth. Commun. 20 (8),1105-1112(1990)]) (8.0 g, 61.9 mmol)를 THF 150 ml 중에 용해시켰다. Et_2O 중 비닐마그네슘브로마이드의 1M 용액 (68.1ml, 68.1 mmol)을 0℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. (S)-(-)-알파-메틸벤질아민 (15.8 ml, 124 mmol)을 실온에서 첨가하는 것에 이어서 물 (15 ml)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. THF를 증발시키고, 물 150 ml를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 CH_2Cl_2로 3회 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 20% EtOAc / 시클로헥산)에 의해 정제하여 (S,S) 생성물을 제1 분획으로 수득하였다 (X선에 의해 확인).

[0472] MS (ESI): 218 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 7.2-7.6.7 (m, 5H), 4.03 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 2H), 1.3-1.6 (m, 2H), 1.3 (d, 3H), 1.15 (d, 3H).

[0473] (2) 단계 B: (S)-2-메틸-4-옥소-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (34)

[0474] 2구 둥근 바닥 플라스크에서 (S)-2-메틸-1-((S)-1-페닐-에틸)-피페리딘-4-온 (33) (0.8 g, 3.68 mmol)을 THF

18 ml 중에 용해시켰다. Boc_2O (964 mg, 4.42 mmol)를 아르곤 하에 첨가하였다. $Pd(OH)_2$ (130 mg, 0.184 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, THF로 헹구고, 증발시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc / 시클로헥산, 10-20%)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

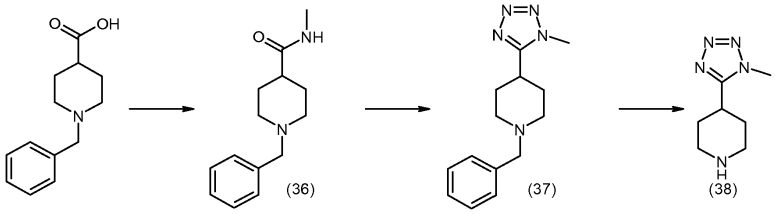
[0475] MS (ESI): 214 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 4.71 (m, 1H), 4.24 (ddd, 1H), 3.32 (ddd, 1H), 2.68 (dd, 1H), 2.48 (ddd, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.19 (d, 3H).

[0476] (3) 단계 C: (S)-4-알릴-4-히드록시-2-메틸-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (35)

[0477] 아르곤 플러싱된 건조 25 ml 2구 둥근 바닥 플라스크에서 (S)-2-메틸-4-옥소-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (34) (0.6 g, 2.81 mmol)를 에테르 10 ml 중에 용해시켰다. Et_2O 중 알릴마그네슘브로마이드의 1M 용액 (3.66 ml, 3.66 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, 에테르로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, 20-30% EtOAc / 시클로헥산)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0478] MS (ESI): 256 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 5.85 (m, 1H), 5.05 (d, 1H), 5.0 (d, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.7 (dd, 1H), 3.1 (dd, 1H), 2.1 (d, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.3-1.5 (m, 5H), 1.2 (d, 3H).

[0479] 반응식 10:

[0480] 

[0481] 4-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-피페리딘 (38)의 합성

[0482] (1) 단계 A: 1-벤질-피페리딘-4-카르복실산 메틸아미드 (36)

[0483] 10 ml DMF 중 1-벤질피페리딘-4-카르복실산 (1 g, 4.56 mmol), 메틸아민 (THF 중 2N 용액 9.12 ml, 18.2 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 (1.75 g, 9.1 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (0.7 g, 4.56 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 증발시켰다. 진공 하에 건조시켜 무색 고체를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0484] MS (ESI): 233 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ (ppm): 7.65 (br d, 1H), 7.21 – 7.32 (m, 5H), 3.42 (s, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.54 (d, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.50 – 1.61 (m, 4H).

[0485] (2) 단계 B: 1-벤질-4-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-피페리딘 (37)

[0486] 디클로로메탄 (10 ml) 중 1-벤질-피페리딘-4-카르복실산 메틸아미드 (36) (853 mg, 3.67 mmol)의 용액을 빙조에서 냉각시키고, 오염화인 (841 mg, 4 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, -5℃로 냉각시키고, 트리메틸실릴 아지드 (387 ul, 3.67 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 무색 고체를 수득하였다.

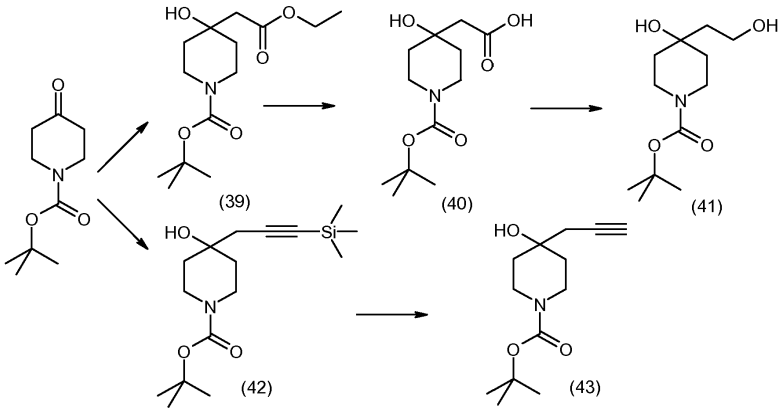
[0487] MS (ESI): 258 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ (ppm): 7.31 – 7.38 (m, 5H), 4.01 (s, 3H), 3.33 (br. s, 2H), 3.07 (br. m, 5H), 1.75 – 2.0 (br. m, 4H).

[0488] (3) 단계 C: 4-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-피페리딘 (38)

[0489] $Pd(OH)_2$ (C 상 20 %, 30 mg)를 에탄올 15 ml 중 1-벤질-4-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-피페리딘 (37) (150 mg, 0.58 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 4 - 5 bar H_2에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 용매를 증발시켜 38을 무색 고체로서 수득하였다.

[0490] MS (ESI): 168 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ (ppm): 4.02 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).

[0491] 반응식 11:



[0492]

[0493] 4-히드록시-4-(2-히드록시-에틸)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (41)의 합성.

[0494] (1) 단계 A: 4-에톡시카르보닐메틸-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (39)

[0495] 에틸 아세테이트 (1.95 ml, 20 mmol)를 THF 중 LiHMDS의 1M 용액 (20 ml, 20 mmol)에 -78℃에서 적가하였다. -78℃에서 10분 동안 교반한 후, THF 8 ml 중 4-옥소-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (3.98g, 20 mmol)를 -78℃에서 적가하고, 드라이아이스/아세톤 조를 제거하여 온도가 천천히 0℃에 도달하도록 하였다. 이 온도에서, H_2O 25 ml의 첨가에 의해 반응 혼합물을 켄칭하고, 혼합물을 Et_2O로 2회 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 생성물을 황색 오일로서 수득하였다.

[0496] MS (ESI): 286 $[M-H]^+$, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 4.17 (q, 2H), 3.81 (dt, 2H), 3.19 (dt, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.66 (d, 2H), 1.40 (dd, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (t, 3H).

[0497] (2) 단계 B: 4-카르복시메틸-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (40)

[0498] NaOH의 2M 수성 용액 (13.5 ml, 27 mmol)을 실온에서 4-에톡시카르보닐메틸-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (39) (5.17g, 18 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 메탄올을 증발시키고, 잔류물을 물로 처리하고, Et_2O로 2회 추출한 다음, 수층을 HCl 2M 수성 용액 (15ml)으로 산성화시키고, EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0499] MS (ESI): 258 $[M-H]^+$, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 3.84 (d, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.73 (d, 2H), 1.56 (td, 2H), 1.44 (s, 9H).

[0500] (3) 단계 C: 4-히드록시-4-(2-히드록시-에틸)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (41)

[0501] THF 중 보란의 1M 용액 (15.8 ml, 15.8 mmol)을 0℃에서 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)-4-히드록시피페리딘-4-일)아세트산 (40) (1.02 g, 3.94 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 및 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 반응물을 NH_4Cl 용액의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이어서, 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc / n-펜탄)에 의해 정제하여 생성

물을 무색 오일로서 수득하였다.

[0502] MS (ESI): 246 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 3.96 (t, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 1.76 (t, 2H) 1.70 (d, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

[0503] 4-히드록시-4-프로프-2-이닐-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (43)의 합성

[0504] (1) 단계 A: 4-히드록시-4-(3-트리메틸실라닐-프로프-2-이닐)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (42)

[0505] 3-브로모프로페닐-1-트리메틸실란 (1.15 g, 6.02 mmol)을 디에틸에테르 (25ml) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 마그네슘 터닝 (0.195 g, 8.03 mmol) 및 브로민화아연 (0.100 g, 0.44 mmol)을 첨가하고, 교반을 0℃에서 2시간 동안 계속하였다. tert-부틸-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (0.80 g, 4.02 mmol)를 첨가하고, 교반을 실온에서 48시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석하고, 물로 켄칭하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다.

[0506] ^{1}H-NMR (CDCl3, 500 MHz) δ (ppm): 3.69 (d, 2H), 3.00 3.03-2.96 (m, 2H), 2.23 (s, 1H, OH), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.50 -1.42 (m, 5), 1.29 (s, 9H), 0.00 (s, 9H).

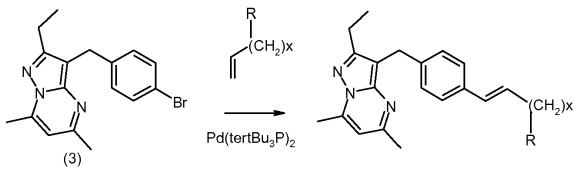
[0507] (2) 단계 B: 4-히드록시-4-프로프-2-이닐-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (43)

[0508] 4-히드록시-4-(3-트리메틸실라닐-프로프-2-이닐)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (42) (0.49 g, 1.59 mmol)를 실온에서 MeOH 10 ml 중에 용해시켰다. 탄산칼륨 (0.66 g, 4.78 mmol)을 첨가하고, 교반을 실온에서 2시간 동안 계속하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 및 물로 희석하고, 유기 층을 분리하고, 물로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0509] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 5.14 (s, 1H, OH), 3.69.3.63 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 3H), 2.22 (s, 1H), 1.53-1.42 (m, 4H), 1.30 (s, 9H).

[0510] 실시예의 합성

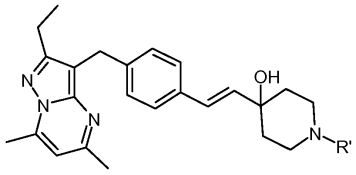
[0511] 반응식 12:

[0512] 

[0513] R은 예를 들어, 4-히드록시-피페리딘-4-일-1-카르복실산 tert. 부틸에스테르 또는 라디칼 R에 대해 본원의 상기에 정의된 바와 같은 다른 라디칼을 나타내고, x는 0 또는 1이다.

[0514] 실시예 1

[0515] 4-{(E)-2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-비닐}-피페리딘-4-올

[0516] 

[0517] (1) 단계 A: 4-{(E)-2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-비닐}-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (R'=Boc)

[0518] 4-비닐-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (30) (363 mg, 1.6 mmol)을 디옥산 12 ml 중에 용해시키고, 3-(4-브로모-벤질)-2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (3) (500mg, 1.45 mmol)을 첨가하고, 이어서 디이소프로필에틸아민 (0.5 ml, 2.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 플러싱한 후, Pd(t-

$Bu_3P)_2$ (14.8mg, 0.03 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 마이크로웨이브 오븐에서 10분 동안 130℃에서 교반하였다. 이어서, 혼합물을 냉각되도록 하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카 겔, 시클로헥산 / 에틸 아세테이트 1:1)에 의해 정제하였다.

MS (ESI): 491 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 7.28 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.11 (brs, 2H), 2.65 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.19 (m, 2H), 1.11 (t, 3H).

[0519]

[0520] (2) 단계 B: 4-{(E)-2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-비닐}-피페리딘-4-올 (R'=H)

[0521] 4-{(E)-2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-비닐}-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (190 mg, 0.387 mmol, 실시예 1 단계 A)를 1-프로판올 1ml 중에 용해시키고, 1M 수성 Na_2CO_3 용액 (3.887 ml, 3.87 mmol)의 첨가 후, 혼합물을 마이크로웨이브 오븐에서 30분 동안 170℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴 / 물)에 의해 정제하였다.

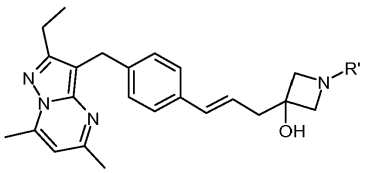
[0522] LC/MS: 1.81분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.7 um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

MS (ESI): 391 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ (ppm): 7.28 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.50 (br s, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.66 (q, 2H), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

[0523]

[0524] 실시예 2

[0525] 3-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-아제티딘-3-올



[0526]

[0527] (1) 단계 A: 3-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-3-히드록시-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (R'=Boc)

[0528] 이 화합물을 3-알릴-3-히드록시-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (32)를 사용하여 실시예 1 단계 A와 유사하게 합성하였다.

MS (ESI): 477 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 7.22 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.19 (dt, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.65 (q, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.11 (t, 3H).

[0529]

[0530] (2) 단계 B: 3-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-아제티딘-3-올 (R'=H)

[0531] 3-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-3-히드록시-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (47.7mg, 0.1 mmol)를 95% CF_3COOH 1ml 중에 용해시키고, 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 실온에서 증발시키고, 1M Na_2CO_3 용액으로 처리하고, CH_2Cl_2로 2회 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 추가

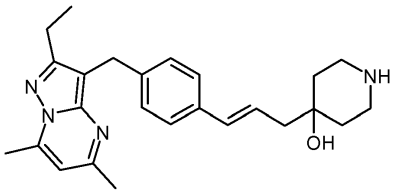
로 정제용 TLC (CH_2Cl_2/CH_3OH/진한 NH_3 = 80:18:2)에 의해 정제하였다.

[0532] LC/MS: 1.64분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.8 um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0533] MS (ESI): 377 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 7.25 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.24 (dt, 1H), 5.35 (brs, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.41 (d, 2H), 3.26 (d, 2H), 2.66 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.12 (t, 3H).

[0534] 실시예 3

[0535] 4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페리딘-4-올

[0536] 

[0537] (1) 단계 A: 4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (R'=Boc)

[0538] 이 화합물을 4-알릴-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (31)을 사용하여 실시예 1 단계 A와 유사하게 합성하였다.

[0539] MS (ESI): 505 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 7.25 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.20-6.28 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.61 (d, 2H), 3.05 (brs, 2H), 2.66 (q, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.26 (d, 2H), 1.39 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.12 (t, 3H).

[0540] (2) 단계 B: 4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페리딘-4-올

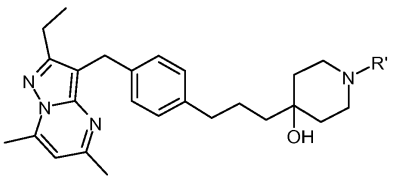
[0541] 4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (단계 A) (555 mg, 1.1 mmol))를 디옥산 (11 ml) 중 4M HCl 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 / CH_3OH / 진한 NH_3 90:9:1)에 의해 정제하였다.

[0542] LC/MS: 1.95분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.7 um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0543] MS (ESI): 405 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 7.25 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.18-6.36 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.66 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.48 (s, 3 H), 2.23 (d, 2H), 1.37 (m, 4H), 1.12 (t, 3H).

[0544] 실시예 4

[0545] 4-{3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-프로필}-피페리딘-4-올 히드로클로라이드

[0546] 

[0547] (1) 단계 A: 4-{3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-프로필}-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (R'=Boc)

[0548] 실시예 3 단계 B (316 mg, 0.63 mmol)를 메탄올 12 ml 중에 용해시켰다. 10% Pd-C (31.6 mg)를 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (EtOAc / 헵탄 20-40%)에 의해 정제하였다.

[0549] MS (ESI): 507 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 7.06 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.02 (brs, 2H), 2.65 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.28 – 1.35 (m, 4H), 1.10 (t, 3H), 0.84 (m, 2H).

[0550] (2) 단계 B: 4-{3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-프로필}-피페리딘-4-올

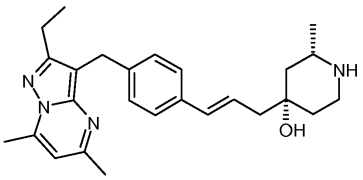
[0551] 이 화합물을 실시예 3 단계 B와 유사하게 단계 A로부터 합성하였다.

[0552] LC/MS: 0.86분 (4.6x50 mm, 선파이어(Sunfire) C18, 45℃에서 5um, 2 ml/분, 8분 내 구배 물 (+0.1% 트리플루오로아세트산) 중 5-100% 아세토니트릴 (+0.1% 트리플루오로아세트산);

[0553] MS (ESI): 407 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ (ppm): 8.60 (brs, 1H), 8.41 (brs, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.03 (brs, 4H), 2.66 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.52 - 1.58 (m, 4H), 1.33 - 1.41 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.84 (m, 2H).

[0554] 실시예 5

[0555] (2S,4S)-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-2-메틸-피페리딘-4-올

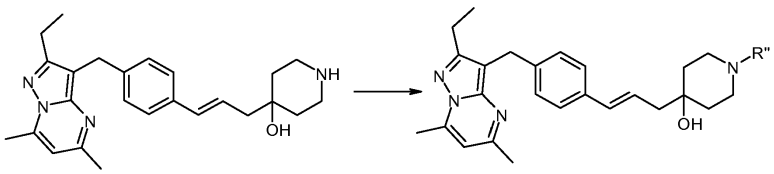
[0556] 

[0557] 이 화합물을 (S)-4-알릴-4-히드록시-2-메틸-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (35)를 사용하여 실시예 1 단계 A와 유사하게 합성하는 것에 이어서 실시예 3 단계 B와 유사하게 Boc-탈보호하였다.

[0558] LC/MS: 1.98분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.7um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0559] MS (ESI): 419 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 7.24 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.21 - 6.36 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.66 (q, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.28 (ddd, 1H), 1.17 (m, 1H), 1.13 (t, 3H), 0.98 (dd, 1H), 0.92 (d, 3H).

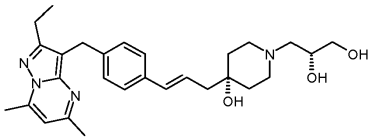
[0560] 반응식 13:

[0561] 

[0562] 반응식 13에 따라 실시예 번호 3으로부터 출발하여, 치환기 R"은, 예를 들어 환원적 아미노화 절차 (실시예 6) 또는 아민의 카르복실산과의 표준 커플링 반응 (실시예 7)을 이용하여 하기 실시예 6 및 7에 나타낸 바와 같이 도입될 수 있다.

[0563] 실시예 6

[0564] (R)-3-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-4-히드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1,2-디올



[0565]

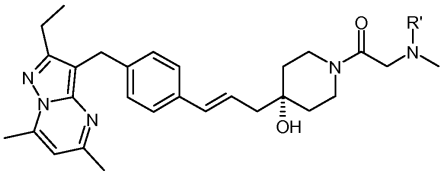
[0566] 4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페리딘-4-올 (실시예 3) (100 mg, 0.247 mmol), (S)-2,3-디히드록시프로판알 (22.3 mg, 0.247 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (81 mg, 0.383 mmol) 및 DIPEA (0.050 ml, 0.287 mmol)를 디클로로에탄 1.5 ml 중에 용해시키고, 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, NaCl-용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 증발로 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카 겔, MeOH, EtOAc)에 의해 정제하였다.

[0567] LC/MS: 1.75분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.8um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0568] MS (ESI): 479 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ (ppm): 7.26 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.28 (m, 1H), 4.55 (br s, 1H), 4.3 (br, 1H), 4.17 (br, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.68 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.32 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 1.44 (m, 4H), 1.13 (t, 3H).

[0569] 실시예 7

[0570] 1-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-4-히드록시-피페리딘-1-일)-2-메틸아미노-에타논 히드로클로라이드



[0571]

[0572] (1) 단계 A: [2-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-4-히드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-메틸-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (R'=Boc)

[0573] 4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페리딘-4-올 (실시예 3) (150 mg, 0.371 mmol), 2-(tert-부톡시카르보닐 (메틸) 아미노) 아세트산 (70.2 mg, 0.371 mmol), EDC (107 mg, 0.556 mmol), HOBT (68.1 mg, 0.445 mmol) 및 NEt_3 (0.067 ml, 0.482 mmol)을 DMF 8 ml 중에 용해시키고, 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, NaCl-용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 증발로 갈색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카겔, EtOAc / 시클로 헥산)에 의해 정제하였다.

[0574] MS (ESI): 576 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ (ppm): 7.25 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.6-4.0 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.72 (m, 3H), 2.65 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.24 (s, 9H), 1.12 (t, 3H).

[0575] (2) 단계 B: 1-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-4-히드록시-피페리딘-1-일)-2-메틸아미노-에타논 디히드로클로라이드 (R'=H)

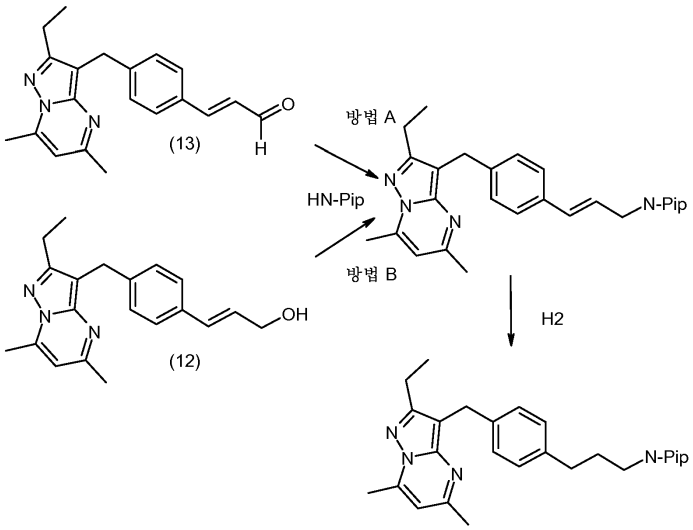
[0576] 이 화합물을 실시예 3 단계 B와 유사하게 단계 A로부터 합성하였다.

[0577] LC/MS: 1.83분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.8um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

MS (ESI): 476 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ (ppm): 8.74 (br, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.27 (m, 1H), 3.95 - 4.1 (m, 5H), 4.02 (s, 2H), 3.3 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.68 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.54 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (d, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.13 (t, 3H), 1.05 (m, 1H).

[0578]

[0579] 반응식 14:



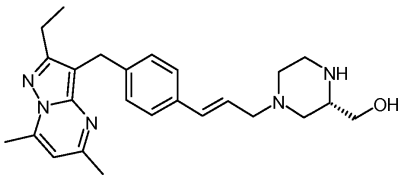
[0580]

[0581] (HN-Pip는 임의로 추가 치환된 피페리딘- 또는 피페라진 모이어티를 나타냄)

[0582] 방법 A는 환원적 아미노화 절차에 관한 것이고, 방법 B는 예를 들어 자라고자(Zaragoza) 시약의 사용에 의한 알콜의 아민 유도체로의 N-알킬화에 관한 것이다.

[0583] 실시예 8

[0584] ((S)-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-2-일)-메탄올 디히드로클로라이드 (방법 A)



[0585]

[0586] (E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-프로펜알 (7) (100 mg, 0.313 mmol), (R)-tert-부틸 2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (67.7 mg, 0.313 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (103 mg, 0.485 mmol) 및 DIPEA (0.063 ml, 0.363 mmol)를 디클로로에탄 2ml 중에 용해시키고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, NaCl-용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 증발로 황색 오일을 수득하였다.

[0587] 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트 / 메탄올)에 의해 정제하여 백색 발포체를 수득하였다. Boc 탈보호를 실시예 3 단계 B와 유사하게 수행하였다.

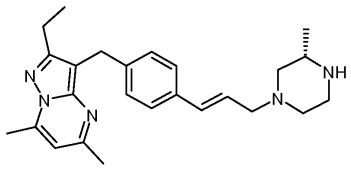
[0588] LC/MS: 1.77분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.7um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

MS (ESI): 420 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ (ppm): 12.5 (br, 1H), 10.3 (br, 1H), 9.9 (br, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.32 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.97 (m, 3H), 3.6-3.75 (m, 3H), 3.1-3.5 (m, 6H), 2.67 (q, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.12 (t, 3H).

[0589]

[0590] 실시예 9

[0591] 2-에틸-5,7-디메틸-3-{4-[(E)-3-((S)-3-메틸-피페라진-1-일)-프로페닐]-벤질}-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (방법 B)

[0592] 

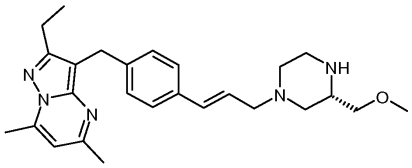
[0593] (E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-프로프-2-엔-1-올 (6) (100 mg, 0.311 mmol)을 프로피오니트릴 2 ml 중에 용해시키고, (S)-2-메틸-피페라진 (31.2 mg, 0.311 mmol), DIPEA (0.272 ml, 1.556 mmol) 및 (시아노메틸)-트리메틸포스포늄 아이오다이드 (자라고자 시약) (178 mg, 0.778 mmol)의 첨가 후에 혼합물을 95℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압 (HV) 하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 5% $NaHCO_3$- 및 NaCl-용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 증발로 갈색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트 / 이어서 메탄올)에 의해 정제하여 베이지색 오일을 수득하였다.

[0594] LC/MS: 1.69분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.8um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0595] MS (ESI): 404 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ (ppm): 7.28 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.18 (dt, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 6H), 2.65 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.1 (t, 3H), 0.9 (d, 3H).

[0596] 실시예 10

[0597] 2-에틸-3-{4-[(E)-3-((S)-3-메톡시메틸-피페라진-1-일)-프로페닐]-벤질}-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (방법 A)

[0598] 

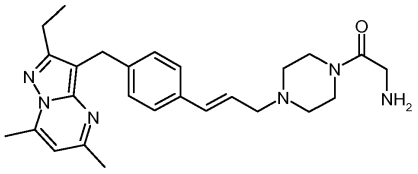
[0599] 이 화합물을 (R)-tert-부틸 2-(메톡시메틸)피페라진-1-카르복실레이트를 사용하여 실시예 8과 유사하게 합성하였다.

[0600] LC/MS: 4.77분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.7 um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0601] MS (ESI): 434 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ (ppm): 7.30 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.17 (dt, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.29 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.68 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.13 (t, 3H).

[0602] 실시예 11

[0603] 2-아미노-1-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-에타논 디히드로클로라이드 (방법 B)



[0604]

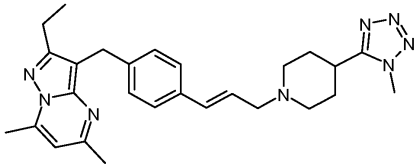
[0605] 이 화합물을 tert-부틸 2-옥소-2-(피페라진-1-일)에틸카르바메이트를 사용하여 실시예 9 (방법 B)와 유사하게 합성하는 것에 이어서 실시예 3 단계 B와 유사하게 Boc-탈보호하였다.

[0606] LC/MS: 1.29분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.7 um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0607] MS (ESI): 447 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ (ppm): 11.6 (br, 1H), 8.20 (br s, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.31 (dt, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.52 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.66 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.11 (t, 3H).

[0608] 실시예 12

[0609] 2-에틸-5,7-디메틸-3-(4-{(E)-3-[4-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-피페리딘-1-일]-프로페닐}-벤질)-피라졸로[1,5-a]피리미딘 히드로클로라이드 (방법 A)

[0610] 

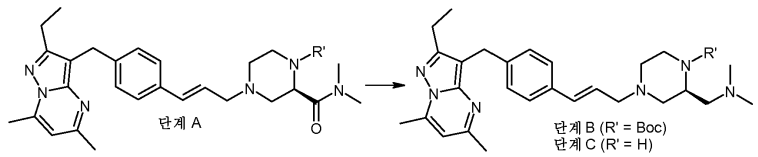
[0611] 이 화합물을 4-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-피페리딘 (38)을 사용하여 실시예 8과 유사하게 합성하였다.

[0612] LC/MS: 1.77분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.8um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0613] MS (ESI): 471 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ (ppm): 7.31 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.22 (dt, 1H), 4.00 (2s, 5H), 3.09 (d, 2H), 2.98 (m,1H), 2.93 (m, 2H), 2.65 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.08 (t, 2H), 1.97 (d, 2H), 1.67 – 1.76 (m, 2H).

[0614] 실시예 13

[0615] ((S)-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-2-일메틸)-디메틸-아민 트리히드로클로라이드 (방법 B)

[0616] 

[0617] (1) 단계 A: (R)-2-디메틸카르바모일-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르, R'=Boc

[0618] 이 화합물을 (R)-tert-부틸 2-(디메틸카르바모일)피페라진-1-카르복실레이트를 사용하여 실시예 8과 유사하게 합성하였다.

[0619] MS (ESI): 561 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ (ppm): 7.28 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.15 (dt, 1H), 4.76 (br d, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.92 (br s, 3H), 2.81 (br s, 3H), 2.68 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.38 (br s, 9H), 1.13 (t, 3H).

[0620] (2) 단계 B: (S)-2-디메틸아미노메틸-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (R'=Boc)

[0621] (R)-2-디메틸카르바모일-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (단계 A) (80 mg, 0.143 mmol)를 CH_2Cl_2 1 ml 중에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. DIBAH (1.577 ml, 1.577 mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 -78℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물로 켄칭하고, 셀라이트 상에서 여과하였다. 이어서, 이것을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물 및 NaCl-용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피, 에틸 아세테이트 / 메탄올에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하였다

[0622] MS (ESI): 547 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ (ppm): 7.29 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.15 (dt, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.70 (d, 1H), 3.06 (dd, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 4H), 2.66 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.21 (br, 6H), 1.91 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.12 (t, 3H).

[0623] (3) 단계 C: ((S)-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-2-일메틸)-디메틸-아민 (R'=H)

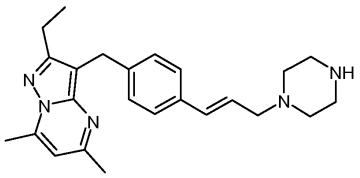
[0624] 이 화합물을 실시예 3 단계 B와 유사하게 단계 B로부터 합성하였다.

[0625] LC/MS: 1.38분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.8um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0626] MS (ESI): 447 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ (ppm): 7.39 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.31 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.5-4.0 (m, 12H), 2.88 (s, 6H), 2.67 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.13 (t, 3H).

[0627] 실시예 14

[0628] 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-((E)-3-피페라진-1-일-프로페닐)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (방법 B)

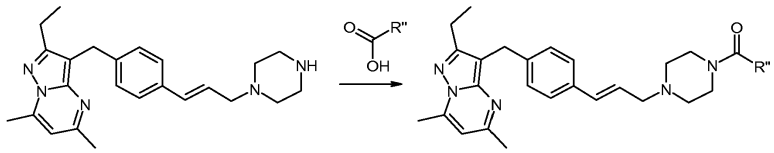
[0629] 

[0630] 이 화합물을 피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 8과 유사하게 합성하는 것에 이어서 실시예 3 단계 B와 유사하게 Boc-탈보호하였다.

[0631] LC/MS: 1.85분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.8um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0632] MS (ESI): 390 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ (ppm): 10.01 (br, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.95 (d, 2H), 3.25-3.7 (m, 8H), 2.67 (q, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.12 (t, 3H).

[0633] 반응식 15:

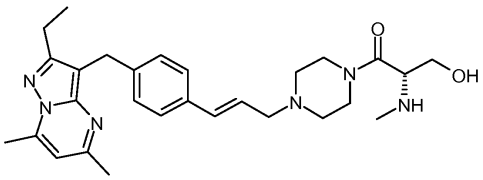


[0634]

[0635] 반응식 15는 카르복실산 유도체의 아민 기질로의 "펩티드" 커플링 반응을 기재하고 있으며, 여기서 R"은 하기 실시예 15 및 16에 기재된 바와 같은 그의 히드록시 기가 없는 상기 카르복실산 유도체를 나타낸다.

[0636] 실시예 15

[0637] (S)-1-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-3-히드록시-2-메틸아미노-프로판-1-온



[0638]

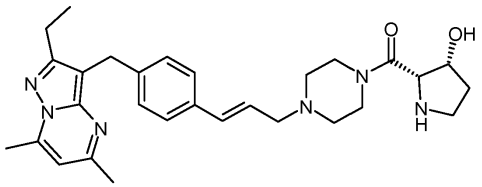
[0639] 이 화합물을 (S)-3-히드록시-2-(메틸아미노)프로판산을 사용하여 실시예 7 단계 A와 유사하게 실시예 14로부터 합성하였다.

[0640] LC/MS: 1.50분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.7 um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0641] MS (ESI): 491 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ (ppm): 7.31 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.21 (dt, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.25-3.7 (m, 9H), 3.07 (d, 2H), 2.67 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.12 (t, 3H).

[0642] 실시예 16

[0643] (4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-((2S,3R)-3-히드록시-피롤리딘-2-일)-메타논 디히드로클로라이드



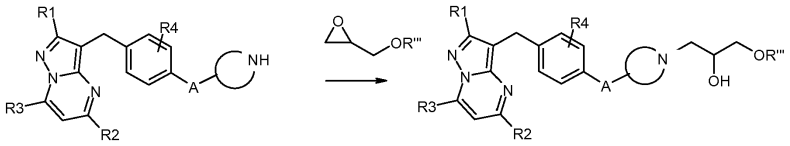
[0644]

[0645] 이 화합물을 (2S,3R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3-히드록시피롤리딘-2-카르복실산을 사용하여 실시예 7 단계 A와 유사하게 실시예 14로부터 합성하였다.

[0646] LC/MS: 1.49분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.7um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0647] MS (ESI): 503 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ (ppm): 11.8 (br d, 1H), 10.3 (br d, 1H), 8.57 (br s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.36 (dt, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.22 (m, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.67 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.13 (t, 3H).

[0648] 반응식 15 (1):

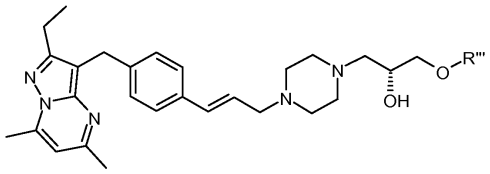


[0649]

[0650] 반응식 15(1)은 화학식 I의 라디칼 R에 포함된 N-원자의, 예를 들어 상기에 나타내고 하기 실시예 17에 예시된 바와 같은 적절히 치환된 옥시란 유도체로의 알킬화 반응을 기재하고 있다. R"'은 적절한 보호기, 예를 들어 디알킬 실릴 기를 나타낸다.

[0651] 실시예 17

[0652] (R)-3-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-프로판-1,2-디올 디히드로클로라이드



[0653]

[0654] (1) 단계 A: (R)-1-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-3-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-프로판-2-올 (R"'=TBDMS)

[0655] 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-((E)-3-피페라진-1-일-프로페닐)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (실시예 14) (150 mg, 0.32 mmol) 및 (R)-tert-부틸디메틸(옥시란-2-일메톡시)실란 (0.1 ml, 0.32 mmol) 및 K_2CO_3 (90 mg, 0.65 mmol)을 에탄올 0.9 ml 중에 용해시키고, 마이크로웨이브에서 6분 동안 120℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카 겔, 메탄올 / EtOAc (0-40%))에 의해 정제하여 황색 오일을 수득하였다.

[0656] MS (ESI): 578 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ (ppm): 7.29 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 4.32 (br, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.67 (q, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.49-2.5 (m, 8H), 2.48 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.13 (t, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

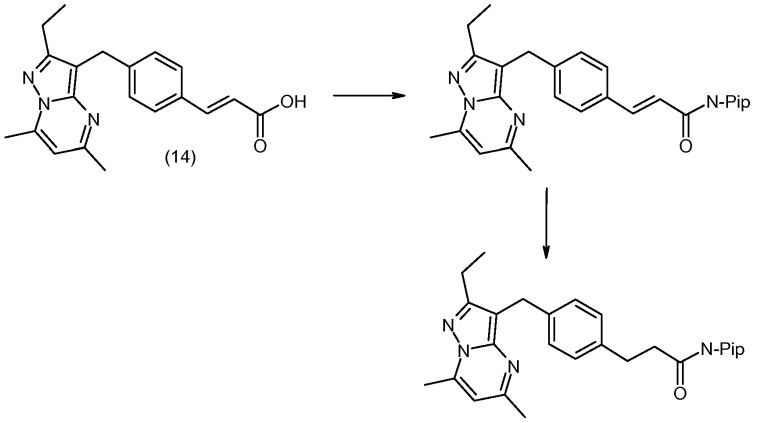
[0657] (2) 단계 B: (R)-3-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-프로판-1,2-디올 디히드로클로라이드 (R"'=H)

[0658] (R)-1-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-3-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-프로판-2-올 (단계 A, R"'=TBDMS) (175 mg, 0.3 mmol)을 THF 2 ml 중에 용해시켰다. H_2O 중 0.5M HCl (3.6 ml, 1.8 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공에서 증발 건조시켜 황색 고체를 수득하였다.

[0659] LC/MS: 0.73분 (4.6x50 mm, 선파이어 C18, 45℃에서 5um, 2 ml/분, 8분 내 구배 물 (+0.1% 트리플루오로아세트산) 중 5-100% 아세토니트릴 (+0.1% 트리플루오로아세트산);

[0660] MS (ESI): 464 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ (ppm): 12.3 (br, 1H), 11.3 (br, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.32 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.4-3.6 (m, 10H), 3.42 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.68 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.13 (t, 3H).

[0661] 반응식 16:

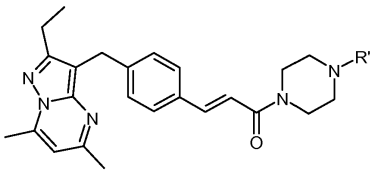


[0662]

[0663] 반응식 16은 카르복실산 기질의 적절한 아민으로의, 예를 들어 피페리딘 유도체 또는 피페라진 유도체로의 "펩티드" 커플링 반응을 기재하고 있다. 따라서, N-Pip는 1개의 H-원자가 제거된, 임의의 치환을 포함할 수 있는 피페리딘 또는 피페라진 모이어티를 나타낼 수 있다.

[0664] 실시예 18

[0665] (E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1-피페라진-1-일-프로페논 히드로클로라이드



[0666]

[0667] 단계 A: 4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-아크릴로일}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (R'=Boc)

[0668] EDC (0.575g, 3 mmol)를 CH_2Cl_2 20 ml 중 (E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-아크릴산 (5) (671 mg, 2 mmol), Boc-피페라진 (0.41 g, 2.2 mmol), HOBT (324 mg, 2.4 mmol) 및 Et_3N (0.36ml, 2.6 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하고, CH_2Cl_2로 2회 추출하였다. 유기 층을 H_2O로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc / 시클로헥산 50-100%)에 의해 정제하여 황색 고체를 수득하였다.

[0669] MS (ESI): 504 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 7.59 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.68 (brs, 2H), 3.56 (brs, 2H), 3.37 (brs, 4H), 2.67 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.12 (t, 3H).

[0670] 단계 B: (E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1-피페라진-1-일-프로페논 (R'=H)

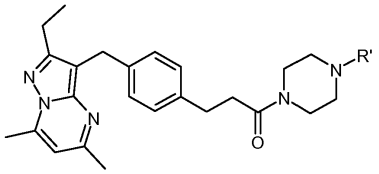
[0671] 이 화합물을 실시예 3 단계 B와 유사하게 단계 A로부터 합성하였다.

[0672] LC/MS: 1.51분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.7um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0673] MS (ESI): 404 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 9.38 (brs, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.91 (brs, 2H), 3.78 (brs, 2H, 3.10 (brs, 4H), 2.68 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.13 (t, 3H).

[0674] 실시예 19

[0675] 3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1-피페라진-1-일-프로판-1-온 히드로클로라이드



[0676]

[0677] 단계 A: 4-{3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-프로피오닐}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (R'=Boc)

[0678] 4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-아크릴로일}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 18 단계 A) (0.353g, 0.7 mmol)를 CH_3OH 중에 용해시켰다. $Pd(OH)_2$ (35.3mg, 0.7 mmol)를 아르곤 하에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카 겔, $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_3$ 95:4.5:0.5)에 의해 정제하여 황색 오일을 수득하였다.

[0679] MS (ESI): 506 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 7.08 (s, 4H), 6.74 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.22 (brs, 4H), 2.73 (t, 2H), 2.66 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.55 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.13 (t, 3H).

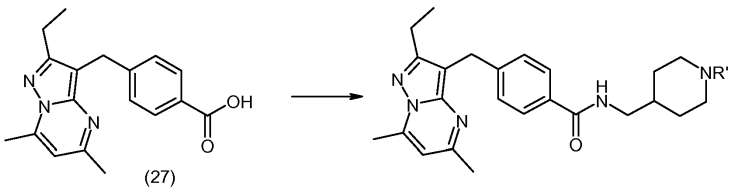
[0680] 단계 B: 3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1-피페라진-1-일-프로판-1-온 (R'=H)

[0681] 이 화합물을 실시예 3 단계 B와 유사하게 단계 A로부터 합성하였다.

[0682] LC/MS: 1.51분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.7um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0683] MS (ESI): 406 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 9.07 (brs, 2H), 7.09 (s, 4H), 6.75 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.63 (brs, 4H), 3.02 (brs, 4H), 2.73 (t, 2H), 2.67 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.14 (t, 3 H).

[0684] 반응식 17:

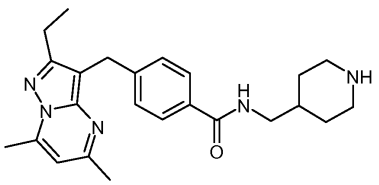


[0685]

[0686] 반응식 17은 기 R'에 의해 임의로 치환된 적절한 아민으로의, 예를 들어 아미노메틸 피페리딘 유도체로의 카르복실산 기질 (27)의 아미드 커플링 반응을 기재하고 있다.

[0687] 실시예 20

[0688] 4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-N-피페리딘-4-일메틸-벤즈아미드



[0689]

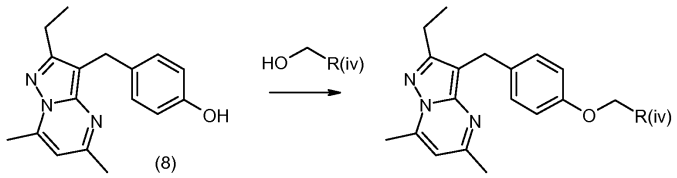
[0690] 이 화합물을 4-((2-에틸-5,7-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)메틸)벤조산 (27) 및 1-Boc-4-(아미노메틸) 피페리딘으로부터 실시예 18과 유사하게 단계 A로부터 합성하는 것에 이어서 실시예 3 단계 B와 유사하게 Boc-

탈보호하였다.

[0691] LC/MS: 1.63분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.7um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0692] MS (ESI): 406 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 8.97 (brs, 1H), 8.69 (brs, 1H), 8.50 (t, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.15 (dd, 2H), 2.73 – 2.88 (m, 2H), 2.67 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.70 – 1.89 (m, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.13 (t, 3H).

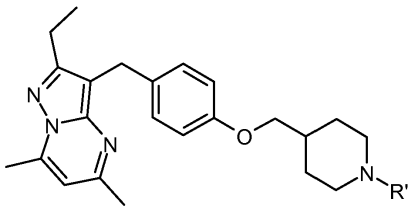
[0693] 반응식 18:

[0694] 

[0695] 반응식 18은 페놀 기질 8의 적절히 치환된 히드록시 메틸렌 유도체로의 알킬화를 기재하고 있고, 여기서 R(iv)는 4-피페리디닐- 또는 시클로헥실-라디칼을 나타내며, 이들 각각은 하기 실시예에 나타낸 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0696] 실시예 21

[0697] 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(피페리딘-4-일메톡시)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘 히드로클로라이드 (R'=H)

[0698] 

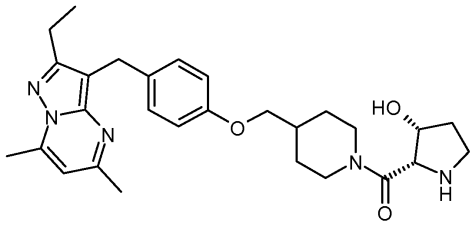
[0699] 4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페놀 (8) (0.12 g, 0.4 mmol), N-Boc-4-피페리딘메탄올 (0.11 g, 0.49mmol)을 디클로로메탄 3 ml 중에 용해시키고, 트리페닐포스핀 (0.13 g, 0.49 mmol) 및 DIAD (0.12 g, 0.49 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 에틸아세테이트로 희석하고, 유기 층을 5% 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 유기 층을 염수로 다시 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 이어서, 이것을 감압 하에 농축시키고, 조 생성물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. Boc 탈보호를 실시예 3 단계 B와 유사하게 수행하였다.

[0700] LC/MS: 1.95분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.7um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0701] MS (ESI): 378 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ (ppm): 8.87 (br, 1H), 8.55 (br, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.78 (d, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.66 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.0 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

[0702] 실시예 22

[0703] {4-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시메틸]-피페리딘-1-일}-((2S,3R)-3-히드록시-피롤리딘-2-일)-메타논



[0704]

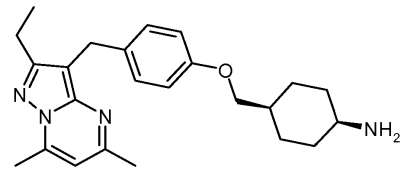
[0705] 이 화합물을 Boc-시스-3-히드록시-L-프롤린을 사용하여 실시예 21과 유사하게 합성하는 것에 이어서 실시예 3 단계 B와 유사하게 Boc-탈보호하였다.

[0706] LC/MS: 2.07분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.7um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0707] MS (ESI): 492 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ (ppm): 8.5 (bs, 1H, NH), 7.09 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.7 (s, 1H), 4.65-4.59 (m, 3H), 4.50 (dd, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.79 (d, 2H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.67 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.08.2.02 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 3H), 1.13 (t, 3H).

[0708] 실시예 23

[0709] 4-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시메틸]-시클로헥실아민



[0710]

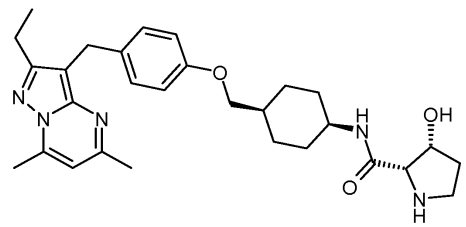
[0711] 이 화합물을 tert-부틸 (1S,4S)-4-(히드록시메틸)시클로헥실카르바메이트를 사용하여 실시예 21과 유사하게 합성하는 것에 이어서 실시예 3 단계 B와 유사하게 Boc-탈보호하였다.

[0712] LC/MS: 0.85분 (4.6x50 mm, 선파이어 C18, 45℃에서 5um, 2 ml/분, 8분 내 구배 물 (+0.1% 트리플루오로아세트산) 중 5-100% 아세토니트릴 (+0.1% 트리플루오로아세트산);

[0713] MS (ESI): 394.4 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (MeOH-d4, 500 MHz) δ (ppm): 1.20 (t, 3 H) 1.63 - 1.89 (m, 8 H) 1.98 - 2.10 (m, 1 H) 2.68- 2.79 (m, 5 H) 2.90 (s, 3 H) 3.91 (d, 2 H) 4.16 (s, 2 H) 6.86 (m, 2 H) 7.03 (s, 1 H) 7.10 (m, 2 H).

[0714] 실시예 24

[0715] (2S,3R)-3-히드록시-피롤리딘-2-카르복실산 {4-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시메틸]-시클로헥실}-아미드



[0716]

[0717] 이 화합물을 (2S,3R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3-히드록시피롤리딘-2-카르복실산을 사용하여 실시예 7과 유사하게 합성하는 것에 이어서 실시예 3 단계 B와 유사하게 Boc-탈보호하였다.

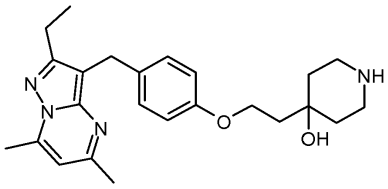
[0718] LC/MS: 0.88분 (4.6x50 mm, 선파이어 C18, 45℃에서 5um, 2 ml/분, 8분 내 구배 물 (+0.1% 트리플루오로아세트산) 중 5-100% 아세토니트릴 (+0.1% 트리플루오로아세트산);

MS (ESI): 507 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (MeOD, 500 MHz) δ (ppm): 6.89 - 7.03 (m, 3 H), 6.73 (d, 2 H), 4.63 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.92 (br. s, 1H), 3.74 (d, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.37 - 3.50 (m, 1H),) 3.32 (d, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.60 - 2.68 (m, 5H), 2.06 - 2.19 (m, 1H), 2.01(d, 1H), 2.01(d,1H), 1.82 (d, *J*=4.80 Hz, 1 H), 1.54 - 1.70 (m, 5 H), 1.46 (dd, 2 H), 1.08 (t, 3 H).

[0719]

[0720] 실시예 25

[0721] 4-{2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시]-에틸}-피페리딘-4-올



[0722]

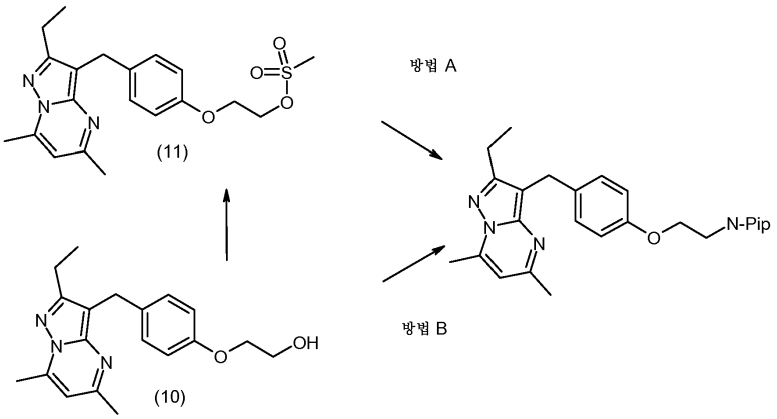
[0723] 이 화합물을 4-히드록시-4-(2-히드록시-에틸)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (41)을 사용하여 실시예 21과 유사하게 합성하는 것에 이어서 실시예 3 단계 B와 유사하게 Boc-탈보호하였다.

[0724] LC/MS: 1.83분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.8um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

MS (ESI): 409 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 8.61 (brs, 1H), 8.39 (brs, 1H) 7.08 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.66 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.84 (t, 3H), 1.60 - 1.77 (m, 4H), 1.13 (t, 3H).

[0725]

[0726] 반응식 19:

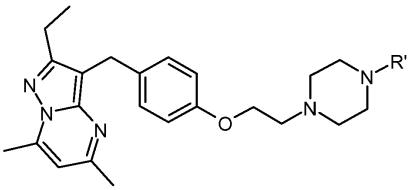


[0727]

[0728] (N-Pip는 피페라진 또는 피페리딘 모이어티를 나타낼 수 있음)

[0729] 실시예 26

[0730] 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(2-피페라진-1-일-에톡시)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (방법 A)



[0731]

[0732] (1) 단계 A: 4-{2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시]-에틸}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (R'=Boc)

[0733] 건조 DMF (4 ml) 중 2-(4-((2-에틸-5,7-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)메틸)페녹시)에틸 메탄술포네이트 (11) (90 mg, 0.223 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (41.5 mg, 0.223 mmol) 및 K_2CO_3 (92 mg,

0.669 mmol)의 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 물로 추출하고, NaCl-용액으로 세척하였다. 용매의 건조 (Na_2SO_4) 및 증발 후, 잔류물을 역상 크로마토그래피 (H_2O - CH_3CN 구배)에 의해 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.

[0734] MS (ESI): 494 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 7.15 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 2.73 (q, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.58 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.20 (t, 3H).

[0735] (2) 단계 B: 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(2-피페라진-1-일-에톡시)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (R'=H)

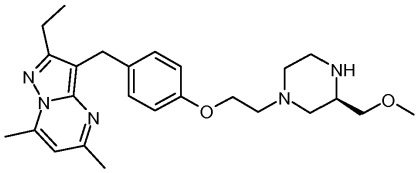
[0736] 이 화합물을 실시예 3 단계 B와 유사하게 단계 A로부터 합성하였다.

[0737] LC/MS: 1.75분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.7um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0738] MS (ESI): 394 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 11.76 (brs, 1H), 9.52 (brs, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.33 (t, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.57 (m, 10H), 2.66 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.13 (t, 3H).

[0739] 실시예 27

[0740] 2-에틸-3-{4-[2-((R)-3-메톡시메틸-피페라진-1-일)-에톡시]-벤질}-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (방법 B)

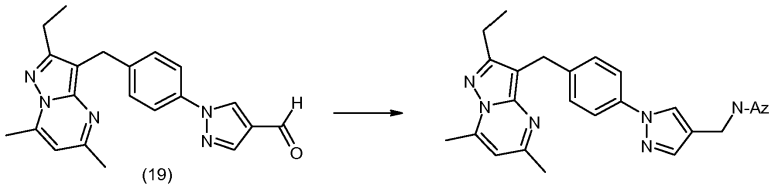
[0741] 

[0742] 이 화합물을 2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시]-에탄올 (반응식 3에 상기 기재된 중간체 (10)) 및 (R)-tert-부틸 2-(메톡시메틸) 피페라진-1-카르복실레이트를 사용하여 실시예 9 (이는 자라고자 시약을 사용한 알킬화 반응임)와 유사하게 단계 A로부터 합성하는 것에 이어서 실시예 3 단계 B와 유사하게 Boc-탈보호하였다.

[0743] LC/MS: 1.63분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.7um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0744] MS (ESI): 438 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ (ppm): 10.0-10.3 (br, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.68 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.14 (t, 3H).

[0745] 반응식 20:

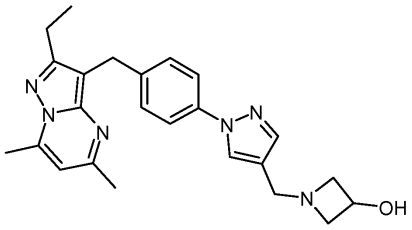
[0746] 
(19)

[0747] 반응식 20은 반응식 14 (방법 A)와 유사한 환원적 아미노화 절차를 기재하고 있다.

[0748] N-Az는 OH, NH_2 등에 의해 임의로 치환된 아제티딘 모이어티를 나타내고; N-Az는 또한 N-Pip일 수 있으며, 이에 따라 아미노, 히드록시메틸 등에 의해 임의로 치환된 피페리딘 또는 피페라진 모이어티를 나타낼 수 있다.

[0749] 실시예 28

[0750] 1-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-피라졸-4-일메틸}-아제티딘-3-올



[0751]

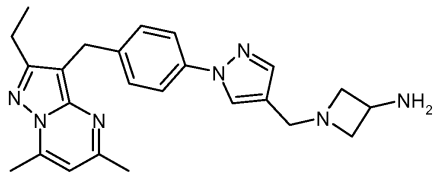
[0752] 이 화합물을 1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-3-메틸-1H-피라졸-4-카르브알데히드 (19) 및 아제티딘-3-올을 사용하여 실시예 9 단계 A와 유사하게 단계 A로부터 합성하였다.

[0753] LC/MS: 0.78분 (4.6x50 mm, 선파이어 C18, 45℃에서 5um, 2 ml/분, 8분 내 구배 물 (+0.1% 트리플루오로아세트산) 중 5-100% 아세토니트릴 (+0.1% 트리플루오로아세트산);

[0754] MS (ESI): 417 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR ($CDCL_3$, 400 MHz) δ (ppm): 7.79 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.46 (q, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.66 (dd, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.92 - 2.99 (m, 2H), 2.71 - 2.79 (m, 6H), 2.57 (s, 3H), 1.22 (t, 3H).

[0755] 실시예 29

[0756] 1-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-피라졸-4-일메틸}-아제티딘-3-일아민



[0757]

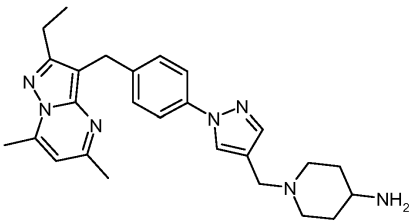
[0758] 이 화합물을 1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-3-메틸-1H-피라졸-4-카르브알데히드 (19) 및 tert-부틸 아제티딘-3-일카르바메이트를 사용하여 실시예 9 단계 A와 유사하게 단계 A로부터 합성하는 것에 이어서 실시예 3 단계 B와 유사하게 Boc-탈보호하였다.

[0759] LC/MS: 0.78분 (4.6x50 mm, 선파이어 C18, 45℃에서 5um, 2 ml/분, 8분 내 구배 물 (+0.1% 트리플루오로아세트산) 중 5-100% 아세토니트릴 (+0.1% 트리플루오로아세트산);

[0760] MS (ESI): 416 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (MeOD, 500 MHz) δ (ppm): 8.46 - 8.51 (m, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 7.63 -7.71 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.44 - 4.53 (m, 3 H), 4.31 - 4.44 (m, 1 H), 4.25 (s, 2H), 2.73 - 2.85 (m, 5 H), 2.66 (s, 3 H), 1.21 (t, 3H).

[0761] 실시예 30

[0762] 1-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-피라졸-4-일메틸}-피페리딘-4-일아민



[0763]

[0764] 이 화합물을 1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-3-메틸-1H-피라졸-4-카르브알데히드 (19) 및 피페리딘-4-일-카르밤산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 9 단계 A와 유사하게 단계 A로부터 합성하는 것에 이어서 실시예 3 단계 B와 유사하게 Boc-탈보호하였다.

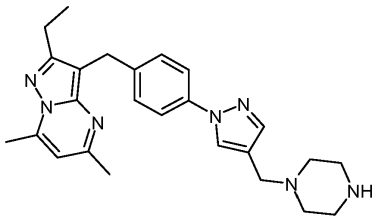
[0765] LC/MS: 0.59분 (4.6x50 mm, 선파이어 C18, 45℃에서 5um, 2 ml/분, 8분 내 구배 물 (+0.1% 트리플루오로아세트

산) 중 5-100% 아세토니트릴 (+0.1% 트리플루오로아세트산);

[0766] MS (ESI): 444 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (400 MHz, MeOD) δ (ppm): 8.52 (s, 1H), 7.90 (s,1H), 7.71 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.03 (s, 1,H), 4.37 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.63 - 3.74 (m, 2H), 3.50 (d, 1H), 3.17 (t, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.71 - 2.82 (m, 5H), 2.30 (d, 2H), 2.06 (t, 2H), 1.22 (t, 3H).

[0767] 실시예 31

[0768] 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(4-피페라진-1-일메틸-피라졸-1-일)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘

[0769] 

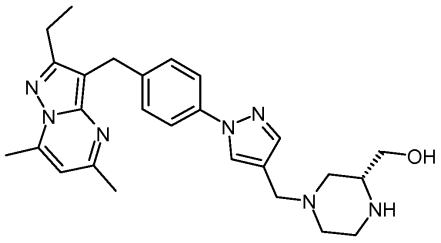
[0770] 이 화합물을 1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-3-메틸-1H-피라졸-4-카르브알데히드 (19) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트를 사용하여 실시예 9 단계 A와 유사하게 단계 A로부터 합성하는 것에 이어서 실시예 3 단계 B와 유사하게 Boc-탈보호하였다.

[0771] LC/MS: 0.73분 (4.6x50 mm, 선파이어 C18, 45℃에서 5um, 2 ml/분, 8분 내 구배 물 (+0.1% 트리플루오로아세트산) 중 5-100% 아세토니트릴 (+0.1% 트리플루오로아세트산);

[0772] MS (ESI): 430 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 7.85 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.53 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.60 (br. s., 2H), 3.27 (br s, 4H), 2.86 (br s, 3H), 2.70 - 2.78 (m, 5H), 2.57 (s, 3 H), 1.22 (t, 3H).

[0773] 실시예 32

[0774] ((R)-4-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-피라졸-4-일메틸}-피페라진-2-일)-메탄올

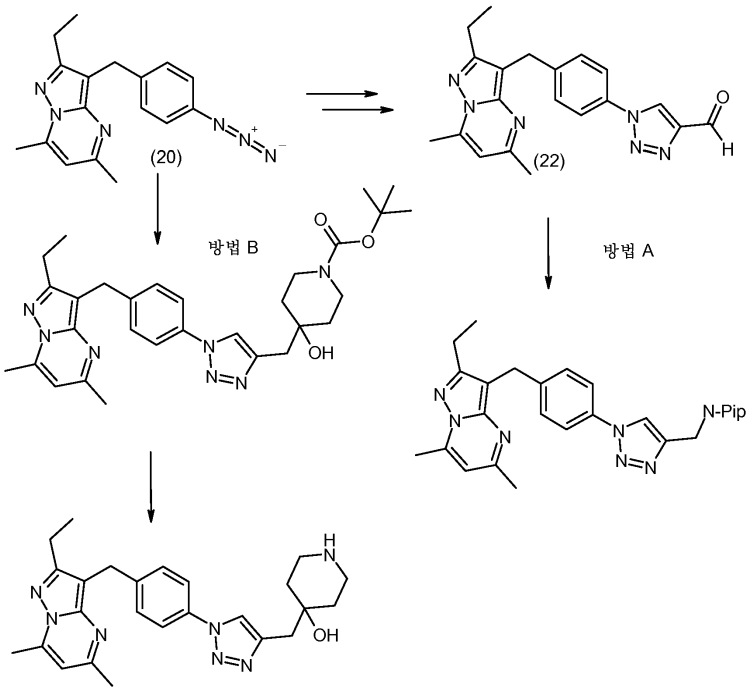
[0775] 

[0776] 이 화합물을 1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-3-메틸-1H-피라졸-4-카르브알데히드 (19) 및 (R)-tert-부틸 2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트를 사용하여 실시예 8 단계 A와 유사하게 단계 A로부터 합성하였다.

[0777] LC/MS: 1.60분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.7um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0778] MS (ESI): 460 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ (ppm): 8.26 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.51 (br, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.69 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.14 (t, 3H).

[0779] 반응식 21:



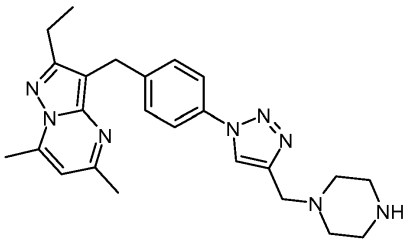
[0780]

[0781] 반응식 21은 트리아졸로-메틸렌 링커 "A"를 갖는 본 발명의 상기 화합물의 합성을 기재하고 있다. 아지드 중간체 (20)는 반응식 5에 기재되어 있다. 반응식 5는 또한 중간체 20의 중간체 22로의 전환을 기재하고 있다. 상기 중간체 (20)은 트리아졸로-메틸렌 링커 "A" 및 다양한 "R" 기, 예를 들어 1-피페리디닐- 또는 4-피페리디닐 기를 포함하는 본 발명의 화합물의 합성에 사용될 수 있다.

[0782] N-Pip는, 예를 들어 실시예 33에 나타낸 바와 같은 피페리딘 또는 피페라진 모이어티를 나타낼 수 있다.

[0783] 실시예 33

[0784] 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(4-피페라진-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (방법 A)



[0785]

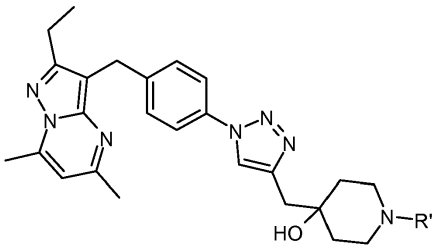
[0786] MeOH / AcOH (98:2) 6 ml 중 알데히드 22 (100 mg, 0.28 mmol) 및 피페라진 (47.8 mg, 0.56 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. $NaCNBH_3$ (26.2 mg, 0.416 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, HV 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (물 / 아세토니트릴 (0.1% TFA))에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하였다.

[0787] LC/MS: 0.70분 (4.6x50 mm, 선파이어 C18, 45℃에서 5um, 2 ml/분, 8분 내 구배 물 (+0.1% 트리플루오로아세트산) 중 5-100% 아세토니트릴 (+0.1% 트리플루오로아세트산);

[0788] MS (ESI) 431 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (360 MHz, MeOD) δ (ppm): 8.47 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.24 - 3.31 (m, 4H), 2.76 - 2.88 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.22 (t, 3H).

[0789] 실시예 34

[0790] 4-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸}-피페리딘-4-올 (방법 B) (R'=H)

[0791] 

[0792] (1) 단계 A: 4-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸}-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (R'=Boc)

[0793] 3-(4-아지도-벤질)-2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (20) (0.25 g, 0.81 mmol) 및 4-히드록시-4-프로프-2-이닐-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (43) (0.29g, 1.22 mmol)을 아세토니트릴 2ml 중에 용해시켰다. 아이오딘화구리(I) (0.186 g, 0.97 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각되도록 하고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중에 재용해시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고, 농축시켰다. 나머지 조 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 발포체로서 수득하였다.

[0794] MS (ESI): 546 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 1.21 - 1.25 (m, 3 H) 1.47 (s, 9 H) 1.61 (d, *J*=12.13 Hz, 4H) 2.58 (s, 3 H) 2.71 - 2.80 (m, 5 H) 2.94 (s, 2 H) 3.23 (t, *J*=9.22 Hz, 3 H) 3.83 (d, *J*=10.11 Hz, 2 H) 4.23 (s, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 7.40 (m, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.60 (m, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.77 (s, 1 H).

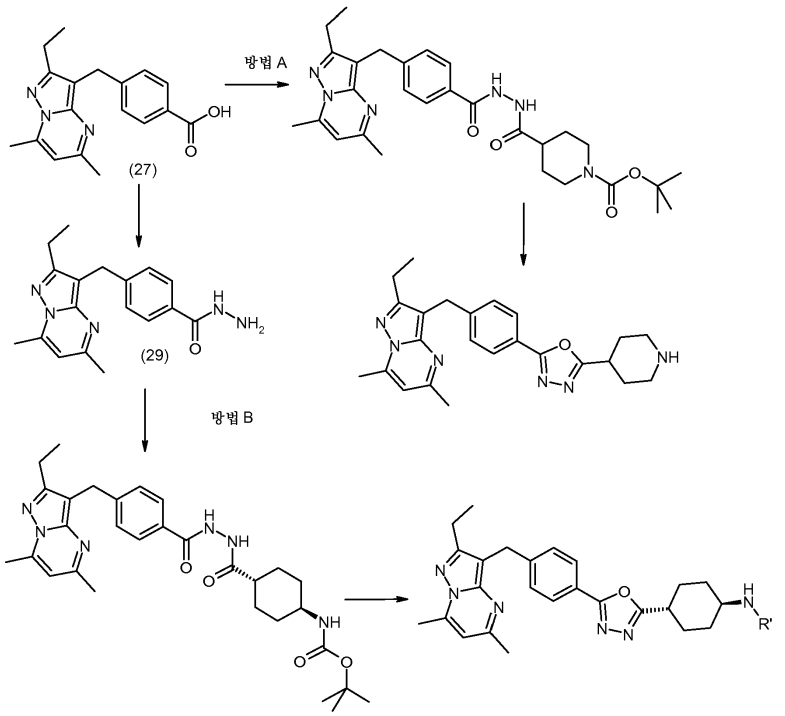
[0795] (2) 단계 B: 4-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸}-피페리딘-4-올 (R'=H)

[0796] 4-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸}-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (단계 A)를 Boc 탈보호를 위해 실시예 3 단계 B에 기재된 조건에 노출시켰다.

[0797] LC/MS: 0.70분 (4.6x50 mm, 선파이어 C18, 45℃에서 5um, 2 ml/분, 8분 내 구배 물 (+0.1% 트리플루오로아세트산) 중 5-100% 아세토니트릴 (+0.1% 트리플루오로아세트산);

[0798] MS (ESI): 446 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 7.79 (s, 1 H), 7.60 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.00 - 3.08 (m, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.89 (d, 2H), 2.71 - 2.79 (m, 5H), 2.58 (s, 3H), 1.63 (br s, 4H), 1.24 (t, 3H).

[0799] 반응식 22:

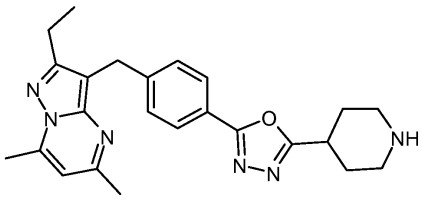


[0800]

[0801] 반응식 22는, 중심의 옥사디아졸 링커 "A"를 갖는 본 발명의 화합물이 제조될 수 있는 2가지 대안적 경로 (방법 A 및 B)를 기재하고 있다. 두 방법 모두에서, 옥사디아졸 링커는 염기의 존재 하에 히드라존 유도체를 적절한 탈수소화 반응물, 예를 들어 토실클로라이드와 반응시켜 목적하는 옥사디아졸을 제공함으로써 수득할 수 있다.

[0802] 실시예 35

[0803] 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(5-피페리딘-4-일-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (방법 A)



[0804]

[0805] (1) 단계 A: 4-{N'-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-벤조일]-히드라지노카르보닐}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[0806] 오버헤드 교반기 및 열전쌍이 구비된 500 ml 4구 플라스크에 질소 퍼징 하에 산 27 (10.0 g, 32.3 mmol, 1.0 당량), DMF 120 ml 및 2,4,6 트리메틸피리딘 (11.75 g, 96.9 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 23℃에서 30분 동안 교반한 후, 4-히드라지노카르보닐-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (9.4g, 38.7 mmol, 1.2당량), EDC (12.3 g, 64.3 mmol), HOBT (1.48 g, 9.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이것을 23℃에서 i-PrOAc/헵탄 (100 mL, 1:1)에 이어서 물 (250 ml)로 희석하였다. 현탁액을 23℃에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 50 ml로 세척하였다. 습윤 생성물을 40℃에서 12시간 동안 건조시켜 백색 고체를 수득하였다.

[0807] MS (ESI): 446 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.89 (d, 2 H), 7.36 (d, 2 H), 4.20 (s, 2 H), 4.06 - 4.15 (m, 2 H), 3.07 - 3.17 (m, 2 H), 2.97 (d, 2 H), 2.68 - 2.77 (m, 5 H), 2.55 (s, 3 H), 2.09 (dd, 2 H), 1.81 - 1.92 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H), 1.39 - 1.44 (m, 1 H), 1.20 (t, 3 H).

[0808] (2) 단계 B: 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(5-피페리딘-4-일-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘

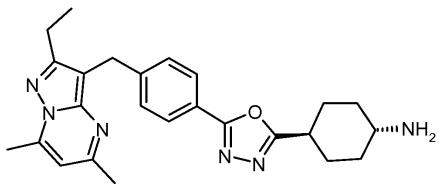
[0809] 오버헤드 교반기, 열전쌍 및 첨가 깔때기가 구비된 500 ml 4구 플라스크에 4-{N'-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-벤조일]-히드라지노카르보닐}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (단계 A) (10.0 g, 18.7 mmol), TsCl (3.92 g, 20.5 mmol) 및 CH_2Cl_2 150 ml를 채웠다. 배치 온도를 실온 미만으로 유지하면서 트리에틸 아민 (2.83 g 28.0 mol)을 10분에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 23℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, TFA (10.6 g, 93.6 mmol)를 첨가하고, 교반을 실온에서 추가로 6시간 동안 계속하였다. 반응이 완결된 후, ~30 mL의 최종 부피에 도달할 때까지 용매를 감압 하에 증발시켰다. 에틸 아세테이트 100 ml를 첨가하고, 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 이 절차를 1회 더 반복하여 모든 CH_2Cl_2를 확실히 제거하였다. 에틸 아세테이트 150 ml를 첨가하고, 0℃로 냉각시켰다. 배치 온도를 0℃에서 유지하면서 6 N NaOH (100 ml) 용액을 30분의 시간에 걸쳐 반응물에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 6 N NaOH에 이어서 물로 세척하였다. 유기 층을 ~50 ml의 최종 부피로 감압 하에 증발시키고, 헵탄으로부터 결정화하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트/헵탄 (20 ml, 1:3)으로 헹구었다. 습윤 생성물을 40℃에서 12시간 동안 건조시켜 백색 고체를 수득하였다.

[0810] LC/MS: 1.54분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.8um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0811] MS (ESI): 446 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.89 (d, 2 H), 7.36 (d, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 4.20 (s, 2 H), 3.16 - 3.22 (m, 2 H), 3.05 - 3.14 (m, 1 H), 2.68 - 2.80 (m, 7 H), 2.55 (s, 3 H), 2.04 - 2.13 (m, 2 H), 1.80 - 1.91 (m, 2 H), 1.20 (t, 3 H).

[0812] 실시예 36

[0813] 4-{5-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-시클로헥실아민 (방법 B)

[0814] 

[0815] (1) 단계 A: (4-{N'-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-벤조일]-히드라지노카르보닐}-시클로헥실)-카르밤산 tert-부틸 에스테르)

[0816] 4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-벤조산 히드라지드 (29) (200 mg, 0.618 mmol), 트랜스-4-(tert-부톡시카르보닐아미노) 시클로헥산카르복실산 (226 mg, 0.928 mmol), EDC (119 mg, 0.618 mmol), HOBT (95 mg, 0.618 mmol) 및 Et3N (0.086 ml, 0.618 mmol)을 DMF 2 ml 중에 용해시키고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, NaCl-용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 증발로 갈색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카 겔, 메탄올 / EtOAc)에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하였다.

[0817] MS (ESI): 549 $[M+H]^+$, ^1H-NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ (ppm): 10.15 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (br, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.67 (q, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.7-1.85 (m, 4H), 1.3-1.4 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.17 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

[0818] (2) 단계 B: 4-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸}-피페리딘-4-올 (R'=Boc)

[0819] (4-{N'-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-벤조일]-히드라지노카르보닐}-시클로헥실)-카르밤산 tert-부틸 에스테르) (단계 A) (110 mg, 0.200 mmol) 및 토실클로라이드 (57.3 mg, 0.301 mmol)를 CH_2Cl_2 2 ml 및 DMF 0.2 ml 중에 용해시켰다. 이어서, Et_3N (0.111 ml, 0.802 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$으로 켄칭하고, CH_2Cl_2로 2회 추출하였다. 유기 층을 H_2O로 세척하고, 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카 겔, 메

탄올 / EtOAc)에 의해 정제하였다.

[0820] MS (ESI): 531 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ (ppm): 7.86 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 6.82 (br, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.70 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.30 (m, 2H), 1.13 (t, 3H).

[0821] (3) 단계 C: 4-{5-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-시클로헥실아민 히드로클로라이드 (R'=H)

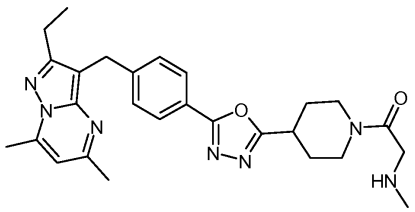
[0822] 4-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸}-피페리딘-4-올 (단계 B) (61 mg, 0.115 mmol)을 디옥산 1 ml 중에 용해시켰다. 이어서, 디옥산 중 4M HCl (0.287 ml, 1.150 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 디에틸에테르로 연화처리하고, 황색 고체를 여과하였다. 화합물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0823] LC/MS: 1.72분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.8um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0824] MS (ESI): 431 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ (ppm): 8.10 (br, 3H), 7.85 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.68 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

[0825] 실시예 37

[0826] 1-(4-{5-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-피페리딘-1-일)-2-메틸아미노-에타논

[0827] 

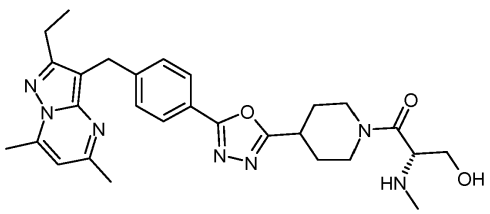
[0828] 이 화합물을 2-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)아세트산을 사용하여 실시예 8 단계 A와 유사하게 실시예 36으로부터 합성하는 것에 이어서 실시예 3 단계 B와 유사하게 Boc-탈보호하였다.

[0829] LC/MS: 1.55분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.8um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0830] MS (ESI): 488 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ (ppm): 7.85 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.67 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.11 (t, 3H).

[0831] 실시예 38

[0832] (S)-1-(4-{5-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-피페리딘-1-일)-3-히드록시-2-메틸아미노-프로판-1-온 히드로클로라이드

[0833] 

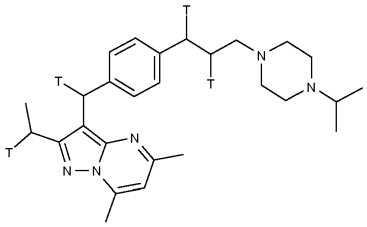
[0834] 이 화합물을 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)-3-히드록시프로판산을 사용하여 실시예 8 단계 A와 유사하게 실시예 36으로부터 합성하는 것에 이어서 실시예 3 단계 B와 유사하게 Boc-탈보호하였다.

[0835] LC/MS: 0.74분 (4.6x50 mm, 선파이어 C18, 45℃에서 5um, 2 ml/분, 8분 내 구배 물 (+0.1% 트리플루오로아세트산) 중 5-100% 아세토니트릴 (+0.1% 트리플루오로아세트산);

[0836] MS (ESI): 518 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ (ppm): 9.13 (br, 1H), 8.74 (br, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.6 (br, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.68 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.12 (t, 3H).

[0837] 실시예 39 (결합 검정을 위한 표지된 화합물)

[0838] $[^3H]_4$-2-에틸-3-{4-[3-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-프로필]-벤질}-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘

[0839] 

[0840] (1) 단계 A: 2-에틸-3-{4-[(E)-3-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-프로페닐]-벤질}-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘 디히드로클로라이드

[0841] 이 화합물을 1-이소프로필피페라진을 사용하여 실시예 10과 유사하게 합성하였다.

[0842] MS (ESI): 432 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ (ppm): 12.1 (br, 1H), 11.8 (br, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.29 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.4-3.8 (m, 9H), 2.66 (q, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.28 (d, 6H), 1.12 (t, 3H).

[0843] (2) 단계 B: 2-에틸-3-{4-[(E)-3-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-프로페닐]-벤질}-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘

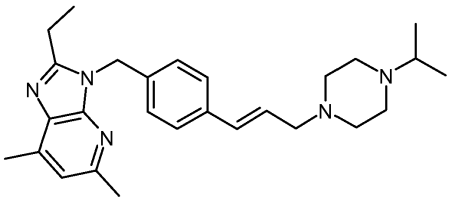
[0844] 2-에틸-3-{4-[(E)-3-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-프로페닐]-벤질}-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (단계 A) (70 mg, 0.13 mmol)을 메탄올 2 ml 중에 용해시키고, Pd/C (14 mg)의 첨가 후에, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 삼중수소로 수소화시켰다. 이어서, 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (메탄올 / 물)에 의해 정제하였다. 표제 화합물을 상기 보여지는 화학식에 나타낸 바와 같은 4개의 상이한 위치에서 (부분적으로) 삼중수소화시켰다.

[0845] LC/MS: 1.26분 (2.1x50 mm, 50℃에서 HSS T3 1.7um, 1.2 ml/분, 구배 물 (+0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc) 중 2-98% 아세토니트릴 (+0.04% 포름산);

[0846] MS (ESI): 434 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ (ppm): 11.0-11.8 (br, 2H), 7.12 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.35-3.8 (m, 9H), 3.10 (m, 2H), 2.66 (q, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.28 (d, 6H), 1.13 (t, 3H).

[0847] 실시예 40 (비교 실시예)

[0848] 2-에틸-3-{4-[(E)-3-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-프로페닐]-벤질}-5,7-디메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

[0849] 

[0850] 이 화합물은 WO 2009/144201, 실시예 번호 46에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0851] 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 본 발명의 화합물은, 예를 들어 하기 기재된 다양한 시험에 나타낸 바와 같은, GPR4 길항제로서 유익한 약리학적 특성을 나타낸다.

[0852] a) 인간 GPR4 결합 검정

[0853] 인간 GPR4 수용체를 발현하는 뮤린 전구-B 세포주 300.19 세포로부터 제조된 막에 대한 $[^3H]_4$(실시예 39) 결합을 측정하는 검정.

[0854] 막 제조: N-말단 c-myc 태그를 갖는 인간 GPR4를 안정하게 발현하는 뮤린 전구-B 세포주 300.19 클론으로부터 균질화 막을 제조하였다. 세포를 성장 배지 중 약 $1x10^6$개 세포/mL의 밀도로 T175 플라스크에서 성장시켰다. 세포를 원심분리 (4℃에서 30분 동안 3000 rpm)에 의해 수확하고, 펠릿을 빙냉 완충제 A (20 mM HEPES pH 7.8, 10 mM EDTA, 100 mM NaCl, 1 tab / 40 mL 프로테아제 억제제 컴플리트) 중에 재현탁시켰다. 세포 현탁액을 각 30초의 2 간격으로 속도 8에서 폴리트론(Polytron) 균질화기 (PT10/35)를 사용하여 얼음 상에서 균질화하였다. 균질물을 4℃에서 50분 동안 18000 rpm에서 원심분리하고, 막 단백질 펠릿을 냉각 완충제 A 중에 폴리트론을 사용하여 (2 x 20초) 재현탁시켰다. 바이오 라드(Bio Rad) 단백질 검정 및 표준물로서의 인간 IgG를 사용하여 단백질 농도를 결정하였다. 막 단백질 현탁액의 부피를 약 2 mg 단백질/mL의 최종 농도로 조정하였다. 이어서, 현탁액을 25000 rpm에서 20초 동안 얼음 상에서 다시 한번 균질화 (폴리트론)한 후에, 이를 분취하여 -80℃에서 보관하였다.

[0855] 방사성 리간드 결합 검정: 화합물 (10 mM DMSO 중 원액)의 연속 희석물을, 우선 화합물을 DMSO 중에 희석하는 것에 이어서 검정 완충제 (10 mM HEPES, pH 8.0, 100 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM $CaCl_2$, 0.5% 지방산-무함유 BSA, 0.05% 트윈(Tween)-20)로 1:50 희석함으로써 제조하였다. 방사성리간드 $[^3H]_4$(실시예 39) (비활성도 1500 GBq/mmol)를 사용하기 직전에 검정 완충제 중에 바로 희석하여 20 nM 용액을 수득하였다. 목적하는 양의 막 (20 μg/웰)을 검정 완충제로 희석하였다. 예비-희석된 화합물 50 μL 및 $[^3H]_4$(실시예 39) 50 μL를 96-웰 웰 플레이트의 저부에 두었다. 막-현탁액 100 μL를 첨가하고, 플레이트를 60분 동안 교반하였다. 세포 수확기를 사용하여 96-웰 GF/C 필터 플레이트의 필터 (0.25% PEI 중에 1시간 동안 침지됨)로 옮김으로써 반응을 정지시켰다. 필터 플레이트를 빙냉 세척 완충제로 5회 세척하고, 건조시키고, 저부에서 밀봉하였다. 이어서, 20 μL의 마이크로신트(Microscint) 40을 각 웰에 첨가하고, 플레이트의 상단을 밀봉하였다. 최종적으로, 플레이트를 탑카운트(TopCount) NXT 기기 (팩커드 인스트루먼츠(Packard Instruments))에서 2분/웰 동안 계수하였다. 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)™ 소프트웨어를 이용하여 데이터를 분석하였다.

[0856] 음성 대조군으로서, 모 (비-형질감염된) 뮤린 전구-B 세포주 300.19로부터 단리된 막을 사용하였다. 5 nM 방사성리간드 $[^3H]_4$(실시예 39)의 존재 하에, 배경 신호만을 관찰하였다. 본 실험으로 방사성리간드 실시예 39의 인간 GPR4 수용체와의 친화도를 확인하였다.

[0857] 상기 기재된 시험 절차에 기초하여, 본 발명의 화합물은 하기 IC_{50} 값을 나타내었다:

[0858]

실시예	GPR4 [nM]	실시예	GPR4 [nM]	실시예	GPR4 [nM]	실시예	GPR4 [nM]	실시예	GPR4 [nM]
1	45	9	19	17	30	25	110	33	38
2	34	10	33	18	81	26	44	34	77
3	44	11	38	19	54	27	59	35	74
4	47	12	33	20	nd	28	118	36	5
5	15	13	7	21	22	29	21	37	nd
6	24	14	10	22	19	30	26	38	15
7	34	15	51	23	35	31	43	39	13
8	28	16	35	24	54	32	nd	40	55

[0859] 유사한 방식으로, 추가의 인간 혈청 알부민 (4% HSA)을 사용하는 결합 검정을 확립하였다. 본 검정에서, 본 발명의 화합물은 하기 IC_{50} 값을 나타내었다:

[0860]

실시예	GPR4 4%HSA [nM]	실시예	GPR4 4%HSA [nM]	실시예	GPR4 4%HSA [nM]	실시예	GPR4 4%HSA [nM]	실시예	GPR4 4%HSA [nM]
1	25	9	6	17	78	25	63	33	nd
2	52	10	93	18	67	26	69	34	78
3	49	11	nd	19	28	27	81	35	51
4	nd	12	nd	20	nd	28	180	36	17
5	11	13	7	21	13	29	30	37	nd
6	18	14	12	22	12	30	18	38	29
7	56	15	44	23	19	31	61	39	nd
8	51	16	120	24	63	32	nd	40	512

[0861] b) 인간 GPR4 활성에 대한 세포-기반 검정

[0862] 세포를 인간 GPR4 코딩 서열을 함유하는 구축물로 형질감염시킴으로써, 인간 GPR4를 안정하게 발현하는 HeLa 세포를 확립하였다. 세포를 10% 소 태아 혈청 (FCS), 100 u/ml 페니실린, 100 μg/ml 스트렙토마이신 및 400 μg/ml G418 및 10 mM Hepes pH 8.0로 보충된 둘베코 변형 이글 배지 (DMEM) / 햄(HAM) 조직 배양 배지 F12 (햄 F12) 중에서 성장시켰다. pH-유도된 cAMP 형성을 시스바이오 인크.(CisBio Inc.)에 의해 제공된 바와 같은 균질 시간 분해 형광 (HTRF) 기술을 이용하여 결정하였다. 세포를 384-웰 플레이트에서 시딩하고, 37℃, 5% CO_2에서 24시간 동안 배양한 후에 검정을 수행하였다. 배지를 제거하고, 완충제 A (Hepes 완충 염수 (HBS), 10mM Hepes, pH 8, 2 mM 3-이소부틸-1-메틸크산틴 (IBMX)) 10 μl를 첨가하였다. 화합물 시험을 위해, 2x 농축된 화합물을 포함하는 완충제 A를 사용하였다. 세포를 실온에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 완충제 B (HBS, 30 mM Hepes, 특정 pH) 10 μl를 첨가하여 자극에 적절한 최종 pH (하기 참조)에 도달하도록 하고, 실온에서 15분 동안 인큐베이션을 계속하였다. 최종적으로, cAMP-XL 665 10 μl 및 항 cAMP-크립테이트 10 μl를 분배하고, 실온에서 60분 인큐베이션 후에 플레이트를 페라스타(Pherastar) 판독기 상에서 판독하였다. 데이터를 665nm/620nm 비로부터 계산하고, % 활성도를 최소 및 최대 GPR4 활성화의 값에 따라 표준화하였다. HBS: 130mM NaCl, 0.9mM NaH_2PO_4, 5.4mM KCl, 0.8mM $MgSO_4$, $CaCl_2$ 1.8 mM, 25mM 글루코스, 10-30 mM Hepes. HBS 완충제의 조정:

[0863] 완충제 A 완충제 B

[0864] 최종 자극 pH (1 부피 완충제 A + 1 부피 완충제 B)

[0865] pH 5.68 6.92

[0866] pH 6.19 6.98

[0867] pH 6.46 7.04

[0868] pH 6.86 7.19

[0869] pH 7.26 7.44

[0870] pH 7.62 7.70

[0871] pH 8.00 8.00

[0872] pH 8.19 8.14

[0873] 화합물을 DMSO 중 10 mM의 새로운 원액으로부터 2 mM로 희석한 다음, DMSO 중 연속 희석에 사용하였다. 2x 농축된 화합물 용액을 20, 6.33, 2, 0.63, 0.2, 0.063, 0.02, 0.0063 uM (마이크로 몰농도)의 최종 농도에 도달하도록 제조하였다.

[0874] 상기 기재된 시험 절차에 기초하여, 본 발명의 화합물은 하기 IC_{50} 값을 나타내었다:

[0875]

실시예	cAMP [nM]	실시예	cAMP [nM]	실시예	cAMP [nM]	실시예	cAMP [nM]	실시예	cAMP [nM]
1	37	9	59	17	21	25	52	33	31
2	55	10	54	18	43	26	96	34	58
3	31	11	46	19	44	27	64	35	50
4	50	12	27	20	79	28	49	36	51
5	17	13	68	21	12	29	36	37	40
6	19	14	55	22	13	30	29	38	45
7	33	15	56	23	21	31	53	39	18
8	34	16	41	24	70	32	61	40	114

[0876] 유사한 방식으로, 마우스 (m) 및 래트 (r) GPR4 수용체에 대한 검정을 확립하였다. GPR4 길항제의 종 특이성으로 인해, 본 발명의 화합물은 마우스 GPR4 검정에서는 0.07 내지 1.92 μM 및 래트 GPR4 검정에서는 0.18 내지 2.64 μM (마이크로몰농도)의 IC_{50}을 가졌다:

[0877]

실시예	m cAMP [nM]	실시예	m cAMP [nM]	실시예	m cAMP [nM]	실시예	m cAMP [nM]	실시예	m cAMP [nM]
1	265	9	890	17	86	25	635	33	872
2	632	10	401	18	1283	26	633	34	534
3	124	11	499	19	1924	27	507	35	982
4	125	12	233	20	366	28	687	36	284
5	70	13	388	21	96	29	211	37	nd
6	128	14	127	22	90	30	384	38	180
7	253	15	216	23	262	31	511	39	123
8	378	16	200	24	365	32	255	40	760

[0878]

실시예	r cAMP [nM]	실시예	r cAMP [nM]	실시예	r cAMP [nM]	실시예	r cAMP [nM]	실시예	r cAMP [nM]
1	931	9	1443	17	949	25	2087	33	616
2	989	10	1340	18	1795	26	2644	34	1227
3	338	11	2791	19	2580	27	2629	35	972
4	1171	12	181	20	1502	28	2303	36	2286
5	162	13	1694	21	489	29	430	37	nd
6	491	14	691	22	202	30	497	38	811
7	1724	15	634	23	1412	31	1333	39	274
8	670	16	837	24	792	32	1331	40	1290

[0879] c) 인간 H3 결합 검정

[0880] 섬광 근접 결합 검정 (SPA) 검정을 384-웰 폴리스티렌 플레이트에서 웰당 50 μL의 최종 부피로 수행하였다. 웰의 성분을 하기와 같이 첨가하였다:

[0881] - 1.5% DMSO/증류수 중 10 μL 시험 화합물

[0882] 전체 결합은 10 μL 물을 1.5% DMSO와 함께 첨가하여 결정하고, 비특이적 결합은 10 μL 클로벤프로핏 (10 μM 최종 농도)를 첨가하여 결정하였다.

[0883] - 검정 완충제 (50mM 트리스-HCl, 5mM EDTA, 1mM EDTA, pH 7.4) 중 20 μL [^{3}H]-R-알파-메틸히스타민 7.5 nM.

방사성리간드의 최종 농도는 3 nM이었다.

[0884] - 10 μg/웰의 막 최종 농도 및 200 μg/웰의 비드 최종 농도를 얻기 위해 검정 완충제 중 비드 20 μL (PVT-WGA 유형 A) 및 막 혼합된 현탁액. 예로서, 막 1471 μL (농도: 5.1 mg/mL) 및 비드 현탁액 1500 μL (농도: 100 mg/mL)를 검정 완충제 15 mL의 최종 농도로 희석하였다.

[0885] 플레이트를 밀봉하고, 실온에서 진탕시킨 다음, 실온에서 1시간 이상 정치되도록 하였다. 퍼킨 엘머 탑카운트 (Perkin Elmer TopCount) 판독기를 사용하여 각 웰을 1분 동안 계수하면서 플레이트를 계수하였다.

[0886]

실시예	h H3 [uM]	실시예	h H3 [uM]	실시예	h H3 [uM]	실시예	h H3 [uM]	실시예	h H3 [uM]
1	>30	9	18	17	>30	25	>30	33	>10
2	>10	10	>30	18	>30	26	>30	34	>30
3	>30	11	>30	19	>30	27	>30	35	>10
4	>10	12	>30	20	>30	28	20	36	>30
5	>30	13	4.9	21	25	29	>30	37	nd
6	nd	14	>30	22	>30	30	>30	38	>30
7	>30	15	26	23	>30	31	>30	39	0.17
8	>30	16	>30	24	>30	32	>30	40	0.9

[0887] d) 마우스 내 VEGF-유발 혈관신생에서의 GPR4 활성

[0888] GPR4의 기능적 활성을 혈관신생 성장 인자 이식 모델에서 결정하였다. 퍼플루오로-알콕시-테플론으로 만들어진 다공성 조직 챔버에 8 μg/ml 재조합 인간 VEGF로 보충되거나 또는 이것이 없는 0.8% 한천 및 20 U/ml 헤파린을 충전하였다. 충전 절차 전에 용액을 39℃에서 유지하였다. 3% 이소플루란 흡입을 이용하여 마우스를 마취시켰다. 피하 이식을 위해, 꼬리의 기부에 소형 피부 절개를 시행하여 이식 투관침의 삽입이 가능하도록 하였다. 무균성 조건 하에 소형 절개부를 통하여 챔버를 동물의 등에 이식하였다. 피부 절개부를 상처 클립에 의해 봉합하였다. 화합물을 챔버 이식일에 시작하여 30 mg/kg bid로 po 적용하였다.

[0889] 이식 후 4일째에, CO_2를 사용하여 동물을 희생시켰다. 챔버를 절개해 내고, 각 이식물 주위에 형성된 혈관화 섬유성 조직을 주의하여 제거하고, 칭량하고, △ 조직 중량% [((화합물/VEGF) - (화합물 없음/VEGF 없음)) / ((화합물 없음/VEGF) - (화합물 없음/VEGF 없음))x100]로 나타냈다. 체중을 이용하여 마우스의 전반적 상태를 모니터링하였다.

[0890]

화합물 실시예 번호	용량 [mg/kg]	Δ조직 중량 [%]
9	30 (bid)	44
35	30 (bid)	49

[0891] e) 래트 항원-유발 관절염 모델에서의 GPR4 활성

[0892] 암컷 루이스(Lewis) 래트를 제-21일 및 제-14일에 등의 2개 부위에서, 완전 프로인트 아주반트로 1:1 균질화된 메틸화 소 혈청 알부민 (mBSA) (1 mg/ml mBSA를 함유하는 0.1 ml)에 피내 감작화시켰다. 제0일에, 우측 무릎에 5% 글루코스 용액 중 10mg/ml mBSA의 50ml를 투여하는 한편 (항원 주사된 무릎), 좌측 무릎에는 5% 글루코스 용액 50ml만을 투여하였다 (비히클 주사된 무릎). 이어서, 관절내 주사 직후에 그리고 제2, 4 및 7일에 다시 캘리퍼를 사용하여 좌측 및 우측 무릎의 직경을 측정하였다. 본 발명의 화합물을 경구 위관영양에 의해 1일 2회 투여하였고; 5ml/kg의 비히클 (염수) 및 0.3mg/kg의 덱사메타손을 대조군으로서 제공하였다. 우측 무릎 종창을 좌측 무릎 종창에 대한 비로서 계산하고, R/L 무릎 종창 비를 시간에 대해 플롯팅하여 대조군 및 치료군에 대한 곡선하 면적 (AUC) 그래프를 얻었다. 개별 치료군 AUC의 억제 백분율을 대조군 AUC (0% 억제)에 대해 계산하였다.

실시예	용량 [mg/kg]	종창의 억제	실시예	용량 [mg/kg]	종창의 억제
8	90 (bid)	30	**35**	30 (bid)	26
17	30 (bid)	36	**35**	60 (bid)	34
23	30 (bid)	24	**35**	90 (bid)	40
28	90 (bid)	25			
31	30 (bid)	24			
31	60 (bid)	38			

[0893]

[0894] f) 확립된 래트 통각과민 모델

[0895] 각 발의 배측 표면 상에 놓이는 압력 자극의 증가를 이용하여 양쪽 후족의 나이브 회피 역치를 결정하였다. 이어서, 완전 프로인트 아주반트 (CFA) 25 μl를 한쪽 후족에 발바닥내 주사하고 대측 발은 대조군으로서 작용하면서, 지연된 염증성 통증이 유발되었다. 3일 후, 본 발명의 화합물 (3, 10 및 30 mg/kg) 또는 대조군으로서의 디클로페낙 (30 mg/kg) 또는 비히클을 메틸셀룰로스 5 % 중 현탁액으로서 위관영양에 의해 투여하였다. 1시간 후, 동측 (CFA-주사) 및 대측 (비주사) 발 양쪽에서 발 회피 역치를 재측정하였으며; 투여 후 3시간 및 6시간에 측정을 반복하였다. 통각과민의 역전을 하기 화학식을 사용하여 계산하였다: 역전 (%) = 100 x (투여후 동측 역치 - 투여전 동측 역치) / (나이브 동측 역치 - 투여전 동측 역치).

실시예	용량 [mg/kg]	통각과민의 역전%		
		1h	3h	6h
비히클		5	3	3
디클로페낙	30	58	60	30
17	3	28	18	3
17	10	36	29	7
17	30	55	32	15
35	3	36	25	5
35	10	43	36	15
35	30	62	47	25
40	3	23	11	0
40	10	48	40	0
40	30	55	45	8

[0896]

[0897] 본 발명의 화합물은 GPR4 조절, 예컨대 억제가 소정의 역할을 하는 치료, 예를 들어 양성자 항상성이 불균형화되는 치료에 특히 유용하며, 이에 따라 골다공증 (노령 또는 코르티코스테로이드 요법 또는 무활동에 의해 유발된 소아, 폐경, 폐경후, 외상후 골다공증), 치은염, 치주염, 파제트병, 악성종양의 고칼슘혈증, 종양 유발 고칼슘혈증, 대사 골 질환, 암, 고형 종양, 심혈관 장애, 아테롬성동맥경화증, 심근경색, 사지 질환, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 안질환, 당뇨병성 망막병증, 황반 변성, 포도막염, 관절염, 류마티스 관절염, 골관절염, 상처 치유, 피부 질환, 염증성 및 폐쇄성 기도 질환, 천식, 내인성 및 외인성 천식, 경도 천식, 중등도 천식, 중증 천식, 기관지염성 천식, 운동 유발 천식, 직업성 천식 및 박테리아 감염 후 유발된 천식, 급성 폐 손상, 급성/성인 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐 기도 또는 폐 질환, 만성 기관지염, 이와 연관된 호흡곤란, 기종, 다른 약물 요법에 따른 기도 과민증의 악화, 기관지염, 급성 아라키드성, 카타르성, 크루프성, 만성 또는 프티노이드 기관지염, 진폐증, 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석폐증, 첩모탈락증, 철침착증, 규폐증, 연초폐증, 면폐증, 호산구증가증, 기관지폐성 아스페르길루스증, 결절성 다발동맥염, 호산구성 육아종 및 약물 반응에 의해 야기되는 기도에 침범하는 호산구-관련 장애, 유기체, 예컨대 뉴모시스티스 카리니이(pneumocystis carinii), 트리파노소마 크루지(trypanosoma cruzi), 트리파노소마 브루세이(trypanosoma brucei), 크리티디아 푸스쿨라타(crithidia fusculata)에 의한 감염, 기생충성 질환, 예컨대 주혈흡충증 및 말라리아, 사르코이드증 및 다른 육아종성 염증, 종양 침습 및 전이, 이염성 백질이영양증, 근육 이영양증, 근위축증, 자가면역 질환, 호흡기 질환, 면역매개 질환, 이식 거부, 염증성 통증, 내장통, 급성 및 만성 통증, 종양 통증, 신경병증성 통증, 신장 질환, 신세관성 산증 및 산-염기 및 대사의 다른 장애, 크론병, 염증성 장 질환, 과민 반응으로 이루어진 군으로부터 선택된 의학 상태에 유용할 수 있다.

[0898] GPR4 감수성 질환 또는 장애는 전형적으로 골다공증 (노령 또는 코르티코스테로이드 요법 또는 무활동에 의해

유발된 소아, 폐경, 폐경후, 외상후 골다공증), 치은염, 치주염, 파제트병, 악성종양의 고칼슘혈증, 종양 유발 고칼슘혈증, 대사 골 질환, 암, 고형 종양, 심혈관 장애, 아테롬성동맥경화증, 심근경색, 사지 질환, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 안질환, 당뇨병성 망막병증, 황반 변성, 포도막염, 관절염, 류마티스 관절염, 골관절염, 상처 치유, 피부 질환, 염증성 및 폐쇄성 기도 질환, 천식, 내인성 및 외인성 천식, 경도 천식, 중등도 천식, 중증 천식, 기관지염성 천식, 운동 유발 천식, 직업성 천식 및 박테리아 감염 후 유발된 천식, 급성 폐 손상, 급성/성인 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐 기도 또는 폐 질환, 만성 기관지염, 이와 연관된 호흡곤란, 기종, 다른 약물 요법에 따른 기도 과민증의 악화, 기관지염, 급성 아라키드성, 카타르성, 크루프성, 만성 또는 프티노이드 기관지염, 진폐증, 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석폐증, 첩모탈락증, 철침착증, 규폐증, 연초폐증, 면폐증, 호산구증가증, 기관지폐성 아스페르길루스증, 결절성 다발동맥염, 호산구성 육아종 및 약물 반응에 의해 야기되는 기도에 침범하는 호산구-관련 장애, 유기체, 예컨대 뉴모시스티스 카리니이, 트리파노소마 크루지, 트리파노소마 브루세이, 크리티디아 푸스쿨라타에 의한 감염, 기생충성 질환, 예컨대 주혈흡충증 및 말라리아, 사르코이드증 및 다른 육아종성 염증, 종양 침습 및 전이, 이염성 백질이영양증, 근육 이영양증, 근위축증, 자가면역 질환, 호흡기 질환, 면역 매개 질환, 이식 거부, 염증성 통증, 내장통, 급성 및 만성 통증, 종양 통증, 신경병증성 통증, 신장 질환, 신세관성 산증 및 산-염기 및 대사의 다른 장애, 크론병, 염증성 장 질환, 과민 반응으로부터 선택된 질환 또는 장애를 지칭할 수 있다.

[0899] 약제로서 사용하기 위한, 특히 GPR4 수용체에 의해, 특히 GPR4의 억제에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 추가로 제공된다.

[0900] 본원에 사용된 용어 GPR4 수용체에 의한 "매개" 또는 그의 "조절"은 특히 본 발명의 화합물에 의한 GPR4 수용체의 억제를 다룬다.

[0901] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 치료 유효량의 본 발명에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 GPR4 수용체 활성을 조절하는 방법, 특히 GPR4 수용체에 의해 매개되는 상기 대상체에서의 장애 또는 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0902] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 선행 단락에 따른, GPR4 수용체에 의해 매개되거나 또는 GPR4 수용체의 활성을 특징으로 하는 대상체에서의 장애 또는 질환의 치료 방법 또는 용도를 제공한다.

[0903] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

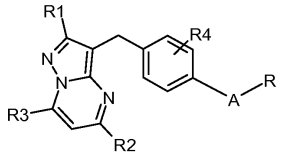
[0904] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 하기 부류의 작용제: 항 IL-1 작용제, 예를 들어 아나킨라; 항 시토카인 및 항-시토카인 수용체 작용제, 예를 들어 항 IL-6 R Ab, 항 IL-15 Ab, 항 IL-17 Ab, 항 IL-12 Ab; B-세포 및 T-세포 조절 약물, 예를 들어 항 CD20 Ab; CTL4-Ig, 질환-조정 항류마티스제 (DMARD), 예를 들어 메토트렉세이트, 레플루나미드, 술파살라진; 비제한적으로 비스테로이드성 항염증제 (비-선택적 및 선택적 COX2 억제제 포함) 및 살리실산 유도체, 아세트아미노펜을 비롯한 항침해수용성 및 진통 작용제; 천연 및 합성 오피오드; 면역 세포의 이동을 조절하는 작용제, 예를 들어 케모카인 수용체 길항제; 부착 분자의 조절제, 예를 들어 LFA-1, VLA-4의 억제제; 항종양제, 예를 들어 VEGF-억제제 또는 PDGFR-억제제; 및 또한 세포독성 및 항유사분열 작용제로부터 비제한적으로 선택될 수 있는 하나 이상의 다른 적합한 활성제와 함께 포함하는 조합물을 제공한다.

[0905] 본 발명의 또 다른 실시양태는 a) 본 발명의 화합물 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제, 및 b) 하나 이상의 공동-작용제, 예를 들어 면역억제제, 면역조절제, 항염증제, 화학요법제 또는 항감염제를 포함하는, 조합물, 예를 들어 제약 조합물 또는 키트를 기재한다.

[0906] 발명의 개요:

[0907] 실시양태 1은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0908] <화학식 I>

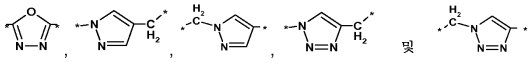
[0909] 

[0910] 상기 식에서,

[0911] R1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0912] R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0913] A는

[0914] -CH=CH-, -CH=CH-CH_2-, -CH_2-CH=CH-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -CH=CH-C(O)-, -C(O)-CH=CH-, -CH_2-CH_2-C(O)-, -C(O)-CH_2-CH_2-, -C(O)-NH-CH_2-, -CH_2-NH-C(O)-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-O-,  (여기서 *은 연결 (또는 부착 위치)을 나타냄)

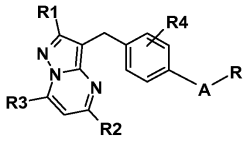
[0915] 로 이루어진 군으로부터 선택된 2가 연결기이고;

[0916] R은 헤테로시클릴 또는 시클로알킬을 나타내고, 이들 각각은 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

[0917] R4는 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, 할로겐, 히드록시, 시아노 또는 트리플루오로메틸이다.

[0918] 실시양태 2는 하기 화학식 I'의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0919] <화학식 I'>

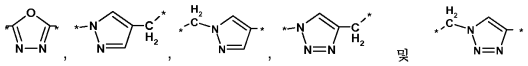
[0920] 

[0921] 상기 식에서,

[0922] R1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0923] R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0924] A는

[0925] -CH=CH-, -CH=CH-CH_2-, -CH_2-CH=CH-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -CH=CH-C(O)-, -C(O)-CH=CH-, -CH_2-CH_2-C(O)-, -C(O)-CH_2-CH_2-, -C(O)-NH-CH_2-, -CH_2-NH-C(O)-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-O-,  (여기서 *은 연결 (또는 부착 위치)을 나타냄)

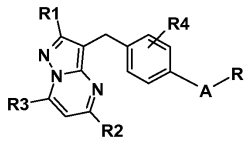
[0926] 로 이루어진 군으로부터 선택된 2가 연결기이고;

[0927] R은 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 시클로헥산 또는 시클로펜탄을 나타내고, 이들 각각은 옥소(=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6알콕시카르보닐 또는 트리-C_1-C_6알킬 실릴옥시에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸; 히드록시피롤리딘-카르보닐 기; 히드록시피롤리딘-아미노카르보닐 기 또는 히드록시피롤리딘-카르보닐아미노 기에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

[0928] R4는 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, 할로겐, 히드록시, 시아노 또는 트리플루오로메틸이다.

[0929] 실시양태 3은 하기 화학식 I"의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0930] <화학식 I">



[0931]

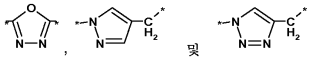
[0932] 상기 식에서,

[0933] R1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0934] R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0935] A는

[0936] -CH=CH-, -CH=CH-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -CH=CH-C(O)-, -CH_2-CH_2-C(O)-, -C(O)-NH-CH_2-, -O-CH_2-, -O-CH_2-CH_2-,



(여기서 *은 연결 (또는 부착 위치)을 나타냄)

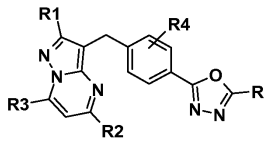
[0937] 로 이루어진 군으로부터 선택된 2가 연결기이고;

[0938] R은 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 시클로헥산 또는 시클로펜탄을 나타내고, 이들 각각은 옥소(=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6알콕시카르보닐 또는 트리-C_1-C_6알킬 실릴옥시에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸; 히드록시피롤리딘-카르보닐 기; 히드록시피롤리딘-아미노카르보닐 기 또는 히드록시피롤리딘-카르보닐아미노 기에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

[0939] R4는 H 또는 C_1-C_6알킬이다.

[0940] 실시양태 4는 하기 화학식 II의 화합물인 실시양태 1의 정의에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0941] <화학식 II>



[0942]

[0943] 상기 식에서,

[0944] R1은 H 또는 C_1-C_6알킬, 특히 에틸이고;

[0945] R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬, 특히 H 또는 메틸이고;

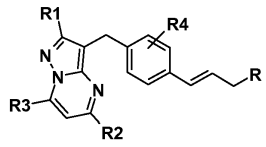
[0946] R은 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 1 내지 4개의 고리 원자는 헤테로원자이고 (따라서 나머지 고리 원자는 탄소임), 이는 히드록실, 티올, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬이미노, C_1-C_4-알킬, C_1-C_4-알케닐, C_1-C_4-알키닐, C_1-C_4-알콕시, C_1-C_4-티오알킬, C_1-C_4-알케닐옥시, C_1-C_4-알키닐옥시, 할로겐, C_1-C_4-알킬카르보닐, 카르복시, C_1-C_4-알콕시카르보닐, 아미노, C_1-C_4-알킬아미노, 디-C_1-C_4-알킬아미노, C_1-C_4-알킬아미노카르보닐, 디-C_1-C_4-알킬아미노카르보닐, C_1-C_4-알킬카르보닐아미노, C_1-C_4-알킬카르보닐(C_1-C_4-알킬)아미노, 히드록시피롤리디닐-카르보닐, 예를 들어 3-히드록시피롤리딘-2-일-카르보닐, C_1-C_4-알킬-1H-테트라졸릴, 예를 들어 1-메틸-1H-테트라졸-5-일, 술포닐, 술파모일, 알킬술파모일, C_1-C_4-알킬아미노술포닐에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 상기 언급된 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 잔기)는 각 경우에 아미노, C_1-C_4-알킬아미노, 디-C_1-C_4-알킬아미노, C_1-C_4-알킬카르보닐아미노, C_1-C_4-알킬카르보

닐, 할로겐, 히드록실 또는 C_1-C_4-알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 잔기에 의해 추가 치환될 수 있고;

[0947] R4는 H 또는 C_1-C_6알킬이다.

[0948] 실시양태 5는 하기 화학식 III의 화합물인 실시양태 1의 정의에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0949] <화학식 III>

[0950] 

[0951] 상기 식에서,

[0952] R1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

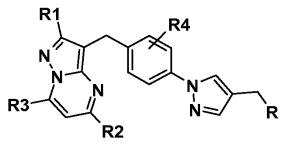
[0953] R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0954] R은 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 시클로헥산 또는 시클로펜탄을 나타내고, 이들 각각은 옥소(=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시 또는 C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸; 히드록시피롤리딘-카르보닐기; 히드록시피롤리딘-아미노카르보닐 기 또는 히드록시피롤리딘-카르보닐아미노 기에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

[0955] R4는 H 또는 C_1-C_6알킬이다.

[0956] 실시양태 6은 하기 화학식 IV의 화합물인 실시양태 1의 정의에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0957] <화학식 IV>

[0958] 

[0959] 상기 식에서,

[0960] R1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

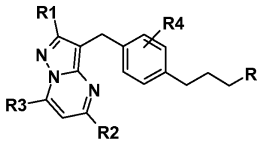
[0961] R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0962] R은 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 시클로헥산 또는 시클로펜탄을 나타내고, 이들 각각은 옥소(=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시 또는 C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸; 히드록시피롤리딘-카르보닐기; 히드록시피롤리딘-아미노카르보닐 기 또는 히드록시피롤리딘-카르보닐아미노 기에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

[0963] R4는 H 또는 C_1-C_6알킬이다.

[0964] 실시양태 7은 하기 화학식 V의 화합물인 실시양태 1의 정의에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0965] <화학식 V>



[0966]

[0967] 상기 식에서,

[0968] R1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0969] R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0970] R은 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 시클로헥산 또는 시클로펜탄을 나타내고, 이들 각각은 옥소(=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시 또는 C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸; 히드록시피롤리딘-카르보닐기; 히드록시피롤리딘-아미노카르보닐 기 또는 히드록시피롤리딘-카르보닐아미노 기에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

[0971] R4는 H 또는 C_1-C_6알킬이다.

[0972] 실시양태 8은

[0973] R1이 C_1-C_2알킬이고;

[0974] R2 및 R3이 서로 독립적으로 메틸이고;

[0975] R이 피페리딘 또는 피페라진을 나타내고, 이것이 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노 또는 C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬에 의해 1 내지 2회 임의로 치환될 수 있고;

[0976] R4가 H인

[0977] 실시양태 1 내지 6 중 어느 한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0978] 실시양태 9는

[0979] R1이 에틸이고;

[0980] R2 및 R3이 서로 독립적으로 메틸이고;

[0981] R이 4-피페리디닐 또는 1-피페라지닐을 나타내고, 이것이 히드록시, 옥소(=O) 또는 모노 C_1-C_6알킬-아미노에 의해 1 - 3회 임의로 치환된 C_1-C_6알킬에 의해 1 내지 2회 임의로 치환될 수 있고, 단 치환기 C_1-C_6알킬은 C_1-C_6알킬이 N-원자에 부착되는 경우에 비치환될 수 없고;

[0982] R4가 H인

[0983] 실시양태 1 내지 7 중 어느 한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0984] 실시양태 10은

[0985] 4-{(E)-2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-비닐}-피페리딘-4-올,

[0986] 4-{(E)-2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-비닐}-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[0987] 3-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-아제티딘-3-올,

[0988] 3-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-3-히드록시-아제티딘-1-카르

복실산 tert-부틸 에스테르,

[0989] 4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페리딘-4-올,

[0990] 4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[0991] 4-{3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-프로필}-피페리딘-4-올,

[0992] 4-{3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-프로필}-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[0993] (2S,4S)-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-2-메틸-피페리딘-4-올,

[0994] 1-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-2-온,

[0995] (R)-3-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-4-히드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1,2-디올,

[0996] 1-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-4-히드록시-피페리딘-1-일)-2-메틸아미노-에타논,

[0997] [2-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-4-히드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-메틸-카르밤산 tert-부틸 에스테르,

[0998] ((S)-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-2-일)-메탄올,

[0999] (S)-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-2-히드록시메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[1000] 2-에틸-5,7-디메틸-3-{4-[(E)-3-((S)-3-메틸-피페라진-1-일)-프로페닐]-벤질}-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[1001] 2-에틸-3-{4-[(E)-3-((S)-3-메톡시메틸-피페라진-1-일)-프로페닐]-벤질}-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[1002] 2-아미노-1-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-에타논,

[1003] 2-에틸-5,7-디메틸-3-(4-{(E)-3-[4-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-피페리딘-1-일]-프로페닐}-벤질)-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[1004] ((S)-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-2-일메틸)-디메틸-아민,

[1005] (R)-2-디메틸카르바모일-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[1006] (S)-2-디메틸아미노메틸-4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[1007] 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-((E)-3-피페라진-1-일-프로페닐)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[1008] (S)-1-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-3-히드록시-2-메틸아미노-프로판-1-온,

[1009] (4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-((2S,3R)-3-히드록시-피롤리딘-2-일)-메타논,

[1010] (R)-3-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-프로판-1,2-디올,

[1011] (R)-1-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-3-(4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-알릴}-피페라진-1-일)-프로판-2-올,

[1012] (E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1-피페라진-1-일-프로페논,

[1013] 4-{(E)-3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-아크릴로일}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[1014] 3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1-피페라진-1-일-프로판-1-온,

[1015] 4-{3-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-프로피오닐}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[1016] 4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-N-피페리딘-4-일메틸-벤즈아미드,

[1017] 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(피페리딘-4-일메톡시)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[1018] 4-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[1019] {4-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시메틸]-피페리딘-1-일}-((2S,3R)-3-히드록시-피롤리딘-2-일)-메타논,

[1020] 4-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시메틸]-시클로헥실아민,

[1021] (2S,3R)-3-히드록시-피롤리딘-2-카르복실산 {4-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시메틸]-시클로헥실}-아미드,

[1022] 4-{2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시]-에틸}-피페리딘-4-올,

[1023] 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(2-피페라진-1-일-에톡시)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[1024] 4-{2-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페녹시]-에틸}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[1025] 2-에틸-3-{4-[2-((R)-3-메톡시메틸-피페라진-1-일)-에톡시]-벤질}-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[1026] 1-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-피라졸-4-일메틸}-아제티딘-3-올,

[1027] 1-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-피라졸-4-일메틸}-아제티딘-3-일아민,

[1028] 1-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-피라졸-4-일메틸}-피페리딘-4-일아민,

[1029] 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(4-피페라진-1-일메틸-피라졸-1-일)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[1030] ((R)-4-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-피라졸-4-일메틸}-피페라진-2-일)-메탄올,

[1031] 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(4-피페라진-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[1032] 4-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸}-피페리딘-4-올,

[1033] 4-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸}-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[1034] 2-에틸-5,7-디메틸-3-[4-(5-피페리딘-4-일-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-벤질]-피라졸로[1,5-a]피리미딘,

[1035] 4-{N'-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-벤조일]-히드라지노카르보닐}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[1036] 4-{5-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-시클로헥실아민,

[1037] 4-{N'-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-벤조일]-히드라지노카르보닐}-시클로헥실)-카르밤산 tert-부틸 에스테르,

[1038] 4-{1-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸}-피페리딘-4-올,

[1039] 1-(4-{5-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-피페리딘-1-일)-2-메틸아미노-에타논 및

[1040] (S)-1-(4-{5-[4-(2-에틸-5,7-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일메틸)-페닐]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-피페리딘-1-일)-3-히드록시-2-메틸아미노-프로판-1-온

[1041] 으로부터 선택된, 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[1042] 실시양태 11은 의약으로서 사용하기 위한, 특히 GPR4 감수성 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 실시양태 1 내지 10 중 어느 한 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[1043] 실시양태 12는 유효량의 실시양태 1 내지 11 중 어느 한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 골다공증 (노령 또는 코르티코스테로이드 요법 또는 무활동에 의해 유발된 소아, 폐경, 폐경후, 외상후 골다공증), 치은염, 치주염, 파제트병, 악성종양의 고칼슘혈증, 종양 유발 고칼슘혈증, 대사 골 질환, 암, 고형 종양, 심혈관 장애, 아테롬성동맥경화증, 심근경색, 사지 질환, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 안질환, 당뇨병성 망막병증, 황반 변성, 포도막염, 관절염, 류마티스 관절염, 골관절염, 상처 치유, 피부 질환, 염증성 및 폐쇄성 기도 질환, 천식, 내인성 및 외인성 천식, 경도 천식, 중등도 천식, 중증 천식, 기관지염성 천식, 운동 유발 천식, 직업성 천식 및 박테리아 감염 후 유발된 천식, 급성 폐 손상, 급성/성인 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐 기도 또는 폐 질환, 만성 기관지염, 이와 연관된 호흡곤란, 기종, 다른 약물 요법에 따른 기도 과민증의 악화, 기관지염, 급성 아라키드성, 카타르성, 크루프성, 만성 또는 프티노이드 기관지염, 진폐증, 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석폐증, 첩모탈락증, 철침착증, 규폐증, 연초폐증, 면폐증, 호산구증가증, 기관지폐성 아스페르길루스증, 결절성 다발동맥염, 호산구성 육아종 및 약물 반응에 의해 야기되는 기도에 침범하는 호산구-관련 장애, 유기체, 예컨대 뉴모시스티스 카리니이, 트리파노소마 크루지, 트리파노소마 브루세이, 크리티디아 푸스쿨라타에 의한 감염, 기생충성 질환, 예컨대 주혈흡충증 및 말라리아, 종양 침습 및 전이, 이염성 백질이영양증, 근육 이영양증, 근위축증, 자가면역 질환, 호흡기 질환, 면역 매개 질환, 이식 거부, 염증성 통증, 내장통, 만성 통증, 종양 통증, 신세관성 산증, 크론병 및 염증성 장 질환으로부터 선택된 질환 또는 상태를 치료하는 것을 포함하는, GPR4 조절에 감수성인 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

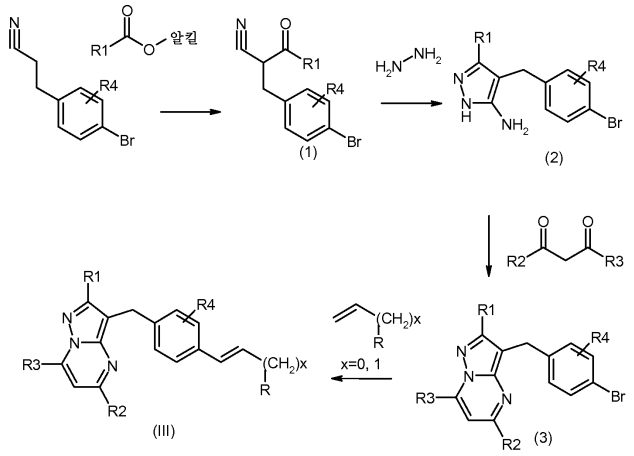
[1044] 실시양태 13은 실시양태 1 내지 11 중 어느 한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[1045] 실시양태 14는 a) 실시양태 1 내지 11 중 어느 한 실시양태의 화합물 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제, 및 b) 하나 이상의 공동-작용제, 예를 들어 면역억제제, 면역조절제, 항염증제, 화학요법제 또는 항감염제를 포함하는, 조합물, 예를 들어 제약 조합물 또는 키트에 관한 것이다.

[1046] 실시양태 15는

[1047] (a) R4에 의해 임의로 치환된 4-브로모-페닐 프로피오니트릴을 예를 들어 염기, 예를 들어 나트륨 t-부틸레이트, 칼륨 t-펜틸레이트 등 및 용매, 예를 들어 THF의 존재 하에 에스테르 $R1COOC_{1-6}$알킬과 반응시켜 중간체 (1)을 형성하고, 이를 예를 들어 가열 하에 히드라진과 반응시켜 아미노피라졸 중간체 (2)를 형성하고, 이를 하기 반응식에 나타낸 바와 같은 적절히 치환된 디케톤과 반응시켜 중간체 (3)을 형성하며;

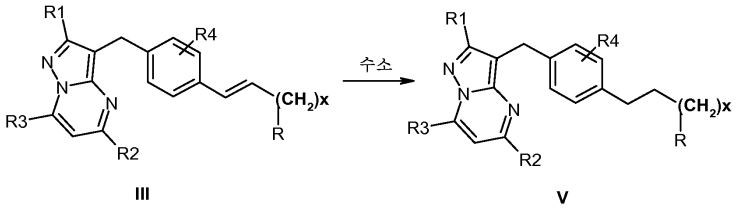
[1048] 상기 중간체 (3)을 용이하게 화학식 CH_2=CH-(CH_2)$_x$-R의 화합물과 임의로 촉매, 예를 들어 Pd(t-Bu_3P)$_2$의 존재 하에 반응시켜, 본 발명의 화합물, 예컨대 예를 들어 중심의 트리아졸로-, 옥사디아졸로-, 이미다조 메틸렌-, 비닐- 또는 알릴- 링커 (x=1인 경우)를 갖는 화학식 III에 따른 화합물을 형성할 수 있으며; 여기서 x는 0 또는 1이고, 다른 가변기는 실시양태 3 내지 6 중 어느 한 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 단계;



[1049]

[1050] 또는

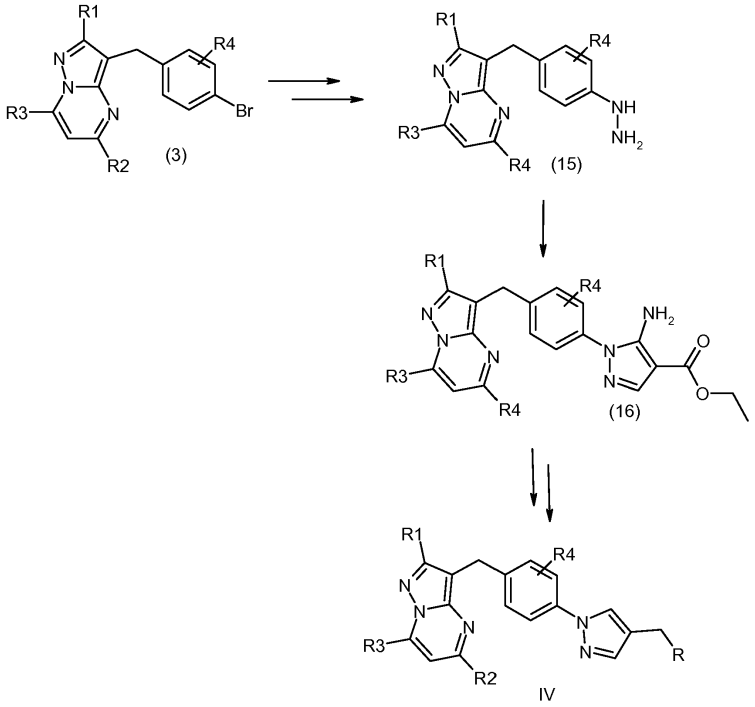
[1051] (b) 화학식 III의 화합물을 예를 들어 촉매의 부재 또는 존재 하에, 예를 들어 수소와 반응시켜 화학식 V의 화합물 (여기서 가변기는 상기 단락에 제공된 바와 같음)을 수득하는 단계;



[1052]

[1053] 또는

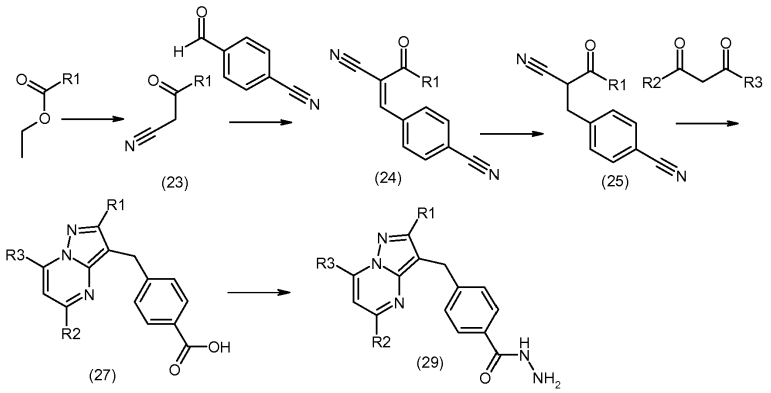
[1054] (c) 중간체 (3)을 또한 예를 들어 4 단계로 (i) 염기, 예컨대 나트륨 t-부톡시드의 존재 하에 디페닐메탄이민과 반응시키고, 이어서 (ii) 진한 HCl과 반응시켜 1급 아민을 제공할 수 있고, 이를 (iii) 예를 들어 이소펜틸니트라이트와 반응시켜 디아조늄 염을 수득할 수 있고, 이를 (iv) 강산, 예를 들어 HCl 중에서, 예를 들어 염화주석(II)과 반응시켜 히드라진 중간체 (15) (하기 반응식 참조)를 수득할 수 있고, 상기 중간체 (15)를 예를 들어 아크릴레이트, 예컨대 (E)-에틸 2-시아노-3-에톡시아크릴레이트와 반응시켜 이미다졸 중간체 (16)을 형성한 다음, 이를 예를 들어 이소아밀니트라이트와 반응시켜 중간체 (17)을 형성할 수 있고, 이를 예를 들어 DIBAH 및 이산화망가니즈와 반응시켜 반응식 4에 나타낸 바와 같은 알데히드 중간체 (19)를 수득할 수 있고, 상기 알데히드 (19)를 예를 들어 환원적 아미노화 조건 하에 (예를 들어 반응식 20에 따라), 예를 들어 피페리딘-, 피페라진-, 피롤리딘- 또는 아제티딘-유도체의 유리 아미노 기와 반응시켜 화학식 IV에 따른 화합물을 수득하는 단계;



[1055]

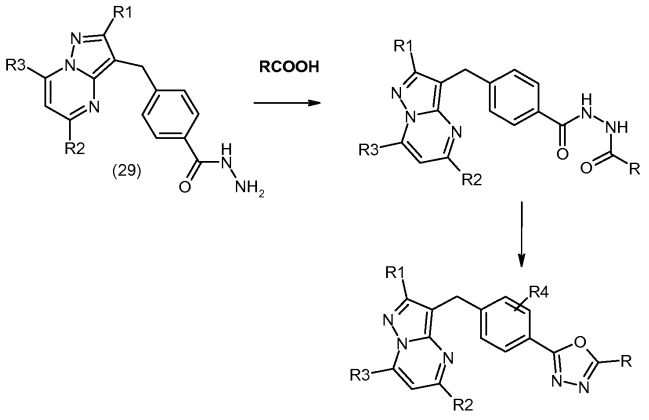
[1056] 또는

[1057] (d) 시아노케톤 (23)을 표준 축합 반응 조건, 예를 들어 메탄올 중 수산화나트륨 하에 임의로 치환된 시아노벤즈알데히드와 반응시켜 니트릴 (24)를 수득하고, 이를 수소화 반응시켜 케토니트릴 (25)를 수득하고, 이를 적절한 디케톤 R2-CO-CH_2-CO-R3과 반응시켜 폐환 중간체 (27)을 제공하고, 이를 용이하게 히드라지드 유도체 (29)로 전환시킬 수 있으며;



[1058]

[1059] 이후에 중간체 (29)를 예를 들어 펩티드 커플링 조건 하에, 예를 들어 HOBT/EDC를 사용하여 화학식 RCOOH (여기서 R은 제1항의 정의를 나타냄)에 따른 카르복실산과 반응시켜 커플링된 히드라존을 제공한 다음, 이를 예를 들어 유기 염기의 존재 하에, 예를 들어 토실클로라이드와 반응시켜 폐환 화합물, 즉 화학식 II에 따른 본 발명의 옥사디아졸 화합물을 생성하는 단계



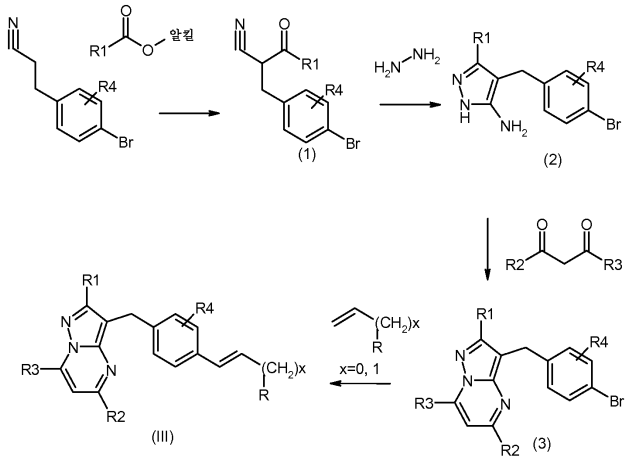
[1060]

[1061] 를 포함하는, 실시양태 3 내지 6 중 어느 한 실시양태에 정의된 바와 같은 화학식 II, III, IV 또는 V의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

[1062] 실시양태 16은

[1063] (a) R4에 의해 임의로 치환된 4-브로모-페닐 프로피오니트릴을 염기, 예를 들어 나트륨 t-부틸레이트, 칼륨 t-펜틸레이트 등 및 용매, 예를 들어 THF의 존재 하에 에스테르 $R1COOC_{1-6}$알킬과 반응시켜 중간체 (1)을 형성하고, 이를 예를 들어 가열 하에 히드라진과 반응시켜 아미노피라졸 중간체 (2)를 형성하고, 이를 하기 반응식에 나타낸 바와 같은 적절히 치환된 디케톤과 반응시켜 중간체 (3)을 형성하며;

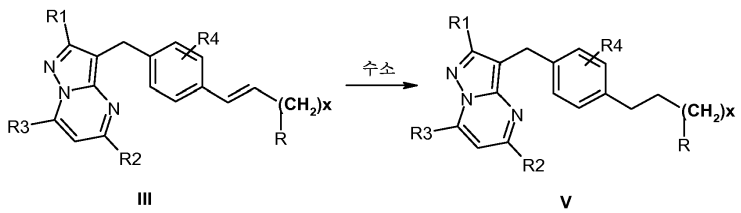
[1064] 상기 중간체 (3)을 용이하게 화학식 $CH_2=CH-(CH_2)_x-R$의 화합물과 임의로 촉매, 예를 들어 $Pd(t-Bu_3P)_2$의 존재 하에 반응시켜, 예컨대 예를 들어 중심의 트리아졸로-, 옥사디아졸로-, 이미다조 메틸렌-, 비닐- 또는 알릴- 링커 (x=1인 경우)를 갖는 화학식 III에 따른 화합물을 형성할 수 있으며; 여기서 x는 0 또는 1이고, 다른 가변기는 실시양태 3 내지 6 중 어느 한 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 단계;



[1065]

[1066] 또는

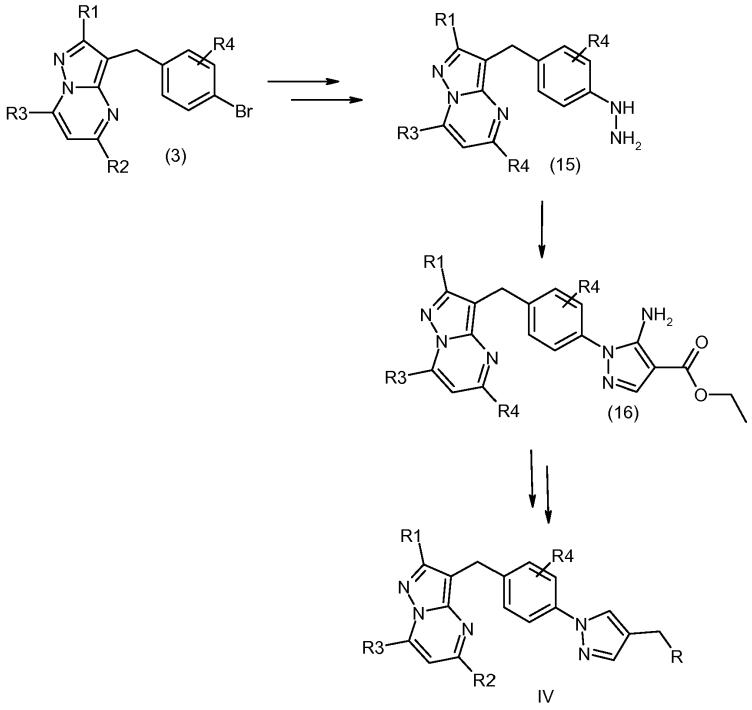
[1067] (b) 화학식 III의 화합물을 예를 들어 촉매의 부재 또는 존재 하에, 예를 들어 수소와 반응시켜 화학식 V의 화합물 (여기서 가변기는 상기 단락에 제공된 바와 같음)을 수득하는 단계;



[1068]

[1069] 또는

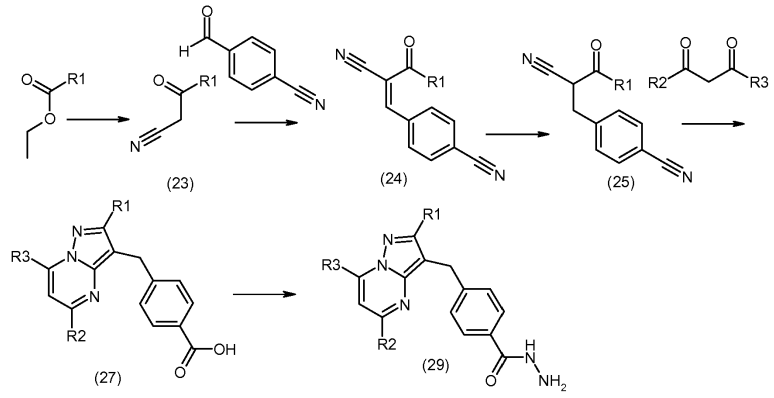
[1070] (c) 중간체 (3)을 또한 예를 들어 4 단계로 (i) 염기, 예컨대 나트륨 t-부톡시드의 존재 하에 디페닐메탄이민과 반응시키고, 이어서 (ii) 진한 HCl과 반응시켜 1급 아민을 제공할 수 있고, 이를 (iii) 예를 들어 이소펜틸니트라이트와 반응시켜 디아조늄 염을 수득할 수 있고, 이를 (iv) 강산, 예를 들어 HCl 중에서, 예를 들어 염화주석(II)과 반응시켜 히드라진 중간체 (15) (하기 반응식 참조)를 수득할 수 있고, 상기 중간체 (15)를 예를 들어 아크릴레이트, 예컨대 (E)-에틸 2-시아노-3-에톡시아크릴레이트와 반응시켜 이미다졸 중간체 (16)을 형성한 다음, 이를 예를 들어 이소아밀니트라이트와 반응시켜 중간체 (17)을 형성할 수 있고, 이를 예를 들어 DIBAH 및 이산화망가니즈와 반응시켜 반응식 4에 나타낸 바와 같은 알데히드 중간체 (19)를 수득할 수 있고, 상기 알데히드 (19)를 예를 들어 환원적 아미노화 조건 하에 (예를 들어 반응식 20에 따라), 예를 들어 피페리딘-, 피페라진-, 피롤리딘- 또는 아제티딘-유도체의 유리 아미노 기와 반응시켜 화학식 IV에 따른 화합물을 수득하는 단계;



[1071]

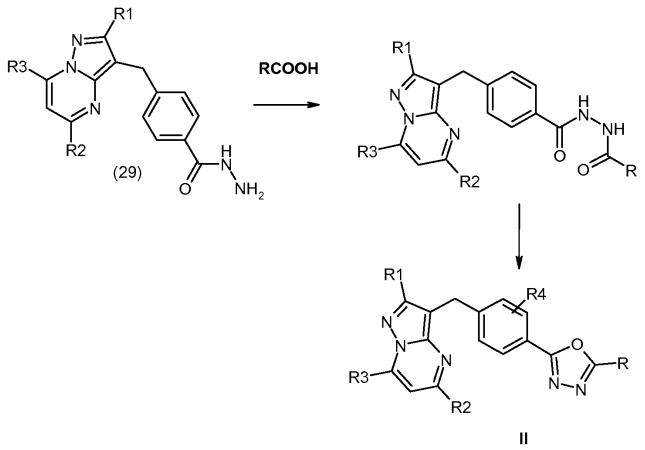
[1072] 또는

[1073] (d) 시아노케톤 (23)을 표준 축합 반응 조건, 예를 들어 메탄올 중 수산화나트륨 하에 임의로 치환된 시아노벤즈알데히드와 반응시켜 니트릴 (24)를 수득하고, 이를 수소화 반응시켜 케토니트릴 (25)를 수득하고, 이를 적절한 디케톤 R2-CO-CH_2-CO-R3과 반응시켜 폐환 중간체 (27)을 제공하고, 이를 용이하게 히드라지드 유도체 (29)로 전환시킬 수 있으며;



[1074]

[1075] 이후에 중간체 (29)를 예를 들어 펩티드 커플링 조건 하에, 예를 들어 HOBT/EDC를 사용하여 화학식 RCOOH (여기서 R은 제1항의 정의를 나타냄)에 따른 카르복실산과 반응시켜 커플링된 히드라존을 제공한 다음, 이를 예를 들어 유기 염기의 존재 하에, 예를 들어 토실클로라이드와 반응시켜 폐환 화합물, 즉 화학식 II에 따른 본 발명의 옥사디아졸 화합물을 생성하는 단계



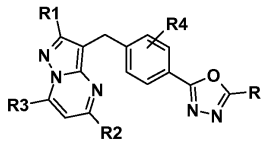
II

[1076]

[1077] 를 포함하는,

[1078] 하기 화학식 II의 화합물의 합성 방법

[1079] <화학식 II>



[1080]

[1081] (상기 식에서,

[1082] R1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

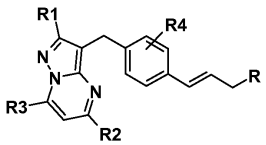
[1083] R2 및 R3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[1084] R은 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 시클로헥산 또는 시클로펜탄을 나타내고, 이들 각각은 옥소(=O); 히드록시; 히드록시, 옥소(=O), C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 아미노, C_1-C_6알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환된 모노 C_1-C_6알킬-아미노, 디-C_1-C_6알킬-아미노, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6알콕시카르보닐 또는 트리-C_1-C_6알킬 실릴옥시에 의해 1회 이상 임의로 치환된 C_1-C_6알킬; C_1-C_6알킬에 의해 임의로 치환된 테트라졸; 히드록시피롤리딘-카르보닐 기; 히드록시피롤리딘-아미노카르보닐 기 또는 히드록시피롤리딘-카르보닐아미노 기에 의해 1 내지 4회 임의로 치환될 수 있고;

[1085] R4는 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, 할로겐, 히드록시, 시아노 또는 트리플루오로메틸임)

[1086] 또는 하기 화학식 III의 화합물의 합성 방법

[1087] <화학식 III>

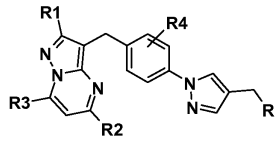


[1088]

[1089] (상기 식에서, 가변기는 상기 정의된 바와 같음)

[1090] 또는 하기 화학식 IV의 화합물의 합성 방법

[1091] <화학식 IV>

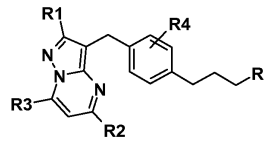


[1092]

[1093] (상기 식에서, 가변기는 상기 정의된 바와 같음)

[1094] 또는 하기 화학식 V의 화합물의 합성 방법

[1095] <화학식 V>



[1096]

[1097] (상기 식에서, 가변기는 상기 정의된 바와 같음)

[1098] 에 관한 것이다.