



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0149688
(43) 공개일자 2022년11월08일

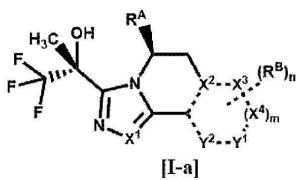
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/14 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) *A61P 9/04* (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01) *C07D 471/14* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/14 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7032125
- (22) 출원일자(국제) 2021년03월03일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년09월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2021/008055
- (87) 국제공개번호 WO 2021/177330
 국제공개일자 2021년09월10일
- (30) 우선권주장
 JP-P-2020-036931 2020년03월04일 일본(JP)
 JP-P-2021-001452 2021년01월07일 일본(JP)
- (71) 출원인
 니쁜 다바코 산교 가부시키가이샤
 일본국 도쿄도 미나토구 토라노동 4쵸메 1방 1고
- (72) 발명자
 스자와, 고이치
 일본 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1
 방 1고 니쁜 다바코 산교 가부시키가이샤 이야쿠
 소고 젠큐쇼 내
 후지시마, 유키
 일본 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1
 방 1고 니쁜 다바코 산교 가부시키가이샤 이야쿠
 소고 젠큐쇼 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 장수길, 이석재

전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 **축합 3환성 화합물 및 그의 의약 용도**

(57) 요 약

본 발명은 PDHK 저해 활성을 갖고, 당뇨병(1형 당뇨병, 2형 당뇨병 등), 인슐린 저항성 증후군, 대사 증후군, 고혈당증, 고락트산혈증, 당뇨병 합병증(당뇨병성 신경 장애, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신증, 백내장 등), 심부전(급성 심부전, 만성 심부전), 심근증, 심근허혈증, 심근경색, 협심증, 지질 이상증, 아테롬성 경화증, 말초 동맥 질환, 간헐성 과행, 만성 폐색성 폐질환, 뇌허혈증, 뇌졸중, 미토콘드리아병, 미토콘드리아 뇌근증, 암, 폐고혈압증, 알츠하이머병, 혈관성 인지증, 녹내장, 당뇨병 망막증, 미숙아 망막증, 망막 정맥 폐색증, 허혈성 시신경증 또는 만성 신장병의 치료 또는 예방을 위해 유용한 화합물을 제공한다. 본 발명은 식 [I-a]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.



[식 중의 각 기호는 명세서에 기재된 것과 동의이다.]

(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

A61P 25/28 (2018.01)

A61P 3/10 (2018.01)

A61P 9/04 (2018.01)

A61P 9/12 (2018.01)

C07D 471/14 (2013.01)

(72) 발명자

야마카와, 마키

일본 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1방

1고 니쁜 다바코 산교 가부시키가이샤 이야쿠 소고

제큐쇼 내

우에노, 히로시

일본 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1방

1고 니쁜 다바코 산교 가부시키가이샤 이야쿠 소고

제큐쇼 내

마나베, 도모유키

일본 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1방

1고 니쁜 다바코 산교 가부시키가이샤 이야쿠 소고

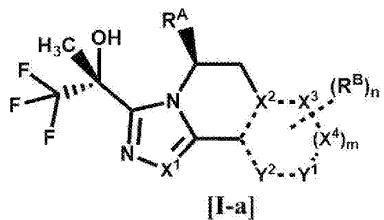
제큐쇼 내

명세서

청구범위

청구항 1

식 [I-a]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[식 중,

점선의 결합은 단결합 또는 이중 결합이고,

X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 C 또는 N이고, Y^1 및 Y^2 는 각각 독립적으로 C, N 또는 O이고(여기서, X^2 , X^3 , X^4 , Y^1 또는 Y^2 로서의 N 및 O의 총수는 0 내지 3이다),

R^A 는 C_{1-4} 알킬이고,

R^B 는,

(1) 할로겐,

(2) 시아노,

(3) 히드록시,

(4) 옥소,

(5) $-COR^1$ {여기서, R^1 은

(A) 수소,

(B) $-OH$,

(C) $-NR^2R^3$ (여기서, R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다), 또는

(D) 1개의 질소 원자를 갖는, 4 내지 6원의 포화 헤테로시클릴(여기서, 해당 포화 헤테로시클릴은 1 또는 2개의 할로겐으로 치환되어도 된다)이다},

(6) C_{1-8} 알킬{여기서, 해당 C_{1-8} 알킬은,

(A) 할로겐,

(B) 히드록시,

(C) 할로겐으로 치환되어도 되는 페닐,

(D) 할로 C_{1-4} 알킬로 치환되어도 되는 피리딜, 및

(E) $-OR^4$ (여기서, R^4 는,

(a) C_{1-4} 알킬,

- (b) 할로겐으로 치환되어도 되는 폐닐, 또는
- (c) C_{1-4} 알콕시로 치환되어도 되는 벤질이다)

로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 8개의 치환기로 치환되어도 되고},

- (7) C_{1-8} 알콕시{여기서, 해당 C_{1-8} 알콕시는,

- (A) 할로겐,
- (B) 시아노,
- (C) 히드록시,
- (D) 1 내지 3개의 할로겐으로 치환되어도 되는 C_{1-4} 알콕시,
- (E) C_{1-4} 알킬슬포닐,

(F) 시아노 및 시아노 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 치환기로 치환되어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬,

- (G) 시아노로 치환되어도 되는 폐닐,

(H) $-COCy^1$ (여기서, Cy^1 은 1개의 질소 원자를 갖는, 4 내지 6원의 포화 헤테로시클릴이고, 해당 포화 헤테로시클릴은 1 또는 2개의 할로겐으로 치환되어도 된다), 및

(I) 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는, 4 내지 6원의 포화 헤테로시클릴(여기서, 해당 포화 헤�테로시클릴은

- (a) C_{1-4} 알킬,
- (b) 옥소,
- (c) C_{1-4} 알킬카르보닐,
- (d) 할로겐으로 치환되어도 되는 벤조일, 및
- (e) C_{1-4} 알킬슬포닐

로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환되어도 되고, 해당 포화 헤�테로시클릴이 2개의 C_{1-4} 알킬로 치환되었을 때, 2개의 C_{1-4} 알킬은 서로 결합하여, 그것들이 결합하는 원자와 함께 가교환을 형성해도 된다)

로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 8개의 치환기로 치환되어도 된다},

- (8) $-Cy^2$ {여기서, Cy^2 는,

- (A) C_{3-6} 시클로알킬(여기서, 해당 C_{3-6} 시클로알킬은

- (a) 할로겐,
- (b) C_{1-4} 알킬,
- (c) 할로 C_{1-4} 알킬, 및
- (d) 할로겐으로 치환되어도 되는 폐닐

로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되어도 된다),

(B) 할로겐, 할로 C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되어도 되는 폐닐, 또는

(C) 1개의 질소 원자 또는 산소 원자를 갖는 4 내지 6원의 포화 헤�테로시클릴(여기서, 해당 포화 헤�테로시클릴

은 (a) 할로겐으로 치환되어도 되는 폐닐 및 (b) C_{1-4} 알킬카르보닐로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 치환기로 치환되어도 된다)이다}, 또는

(9) $-0Cy^3$ {여기서, Cy^3 은

(A) 1개의 질소 원자 또는 산소 원자를 갖는 4 내지 6원의 포화 헤테로시클릴(여기서, 해당 포화 헤테로시클릴은 (a) 할로겐으로 치환되어도 되는 벤조일 및 (b) C_{1-4} 알킬카르보닐로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 치환기로 치환되어도 된다), 또는

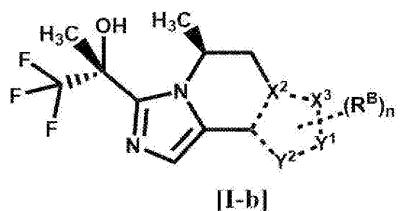
(B) 1 또는 2개의 질소 원자를 갖는 6원의 헤테로아릴(여기서, 해당 헤�테로아릴은 시아노, 할로 C_{1-4} 알킬, 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되어도 된다)이다}이고,

m 은 0 또는 1이고,

n 은 0, 1 또는 2이고, n 이 2일 때 각 R^B 는 동일 또는 상이해도 된다.].

청구항 2

제1항에 있어서, 식 [I-b]:

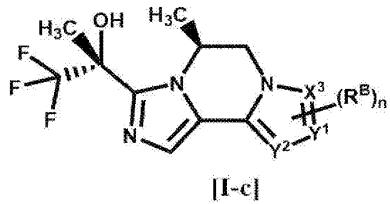


(식 중, 각 기호는 청구항 1과 동의이다.)

의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 식 [I-c]:



(식 중, 각 기호는 청구항 1과 동의이다.)

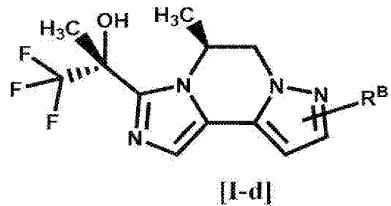
의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 1인, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 식 [I-d]:

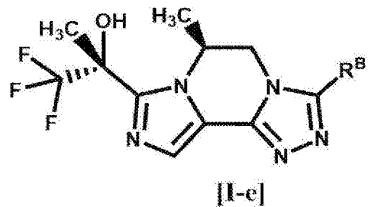


(식 중, 기호는 청구항 1과 동의이다.)

의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 식 [I-e]:



(식 중, 기호는 청구항 1과 동의이다.)

의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^B가,

(1) C₁₋₈ 알킬{여기서, 해당 C₁₋₈ 알킬은,

- (A) 할로겐,
- (B) 히드록시,
- (C) 할로겐으로 치환되어도 되는 페닐,
- (D) 할로 C₁₋₄ 알킬로 치환되어도 되는 피리딜, 및
- (E) -OR⁴(여기서, R⁴는,
 - (a) C₁₋₄ 알킬,
 - (b) 할로겐으로 치환되어도 되는 페닐, 또는
 - (c) C₁₋₄ 알콕시로 치환되어도 되는 벤질이다)

로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 8개의 치환기로 치환되어도 되고}, 또는

(2) C₁₋₈ 알콕시{여기서, 해당 C₁₋₈ 알콕시는,

- (A) 할로겐,
- (B) 시아노,
- (C) 히드록시,

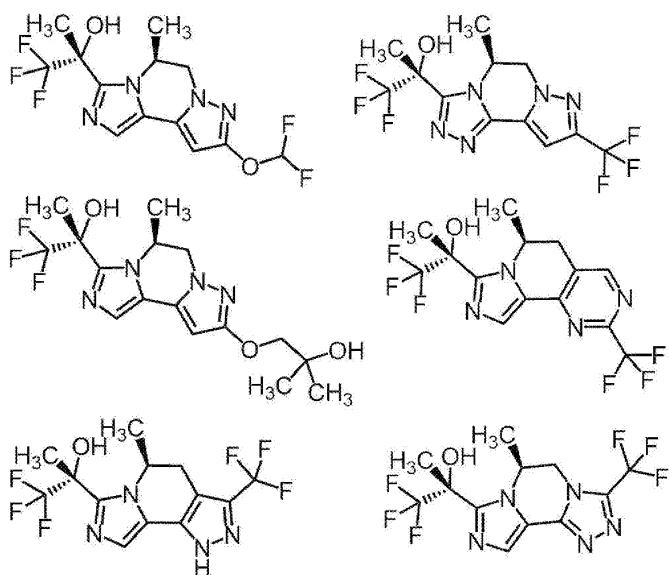
- (D) 1 내지 3개의 할로겐으로 치환되어도 되는 C₁₋₄ 알콕시,
- (E) C₁₋₄ 알킬су포닐,
- (F) 시아노 및 시아노 C₁₋₄ 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 치환기로 치환되어도 되는 C₃₋₆ 시클로알킬,
- (G) 시아노로 치환되어도 되는 페닐,
- (H) -COCy¹(여기서, Cy¹은 1개의 질소 원자를 갖는, 4 내지 6원의 포화 헤테로시클릴이고, 해당 포화 헤테로시클릴은 1 또는 2개의 할로겐으로 치환되어도 된다), 및
- (I) 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는, 4 내지 6원의 포화 헤테로시클릴(여기서, 해당 포화 헤테로시클릴은
- (a) C₁₋₄ 알킬,
- (b) 옥소,
- (c) C₁₋₄ 알킬카르보닐,
- (d) 할로겐으로 치환되어도 되는 벤조일, 및
- (e) C₁₋₄ 알킬су포닐

로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환되어도 되고, 해당 포화 헤테로시클릴이 2개의 C₁₋₄ 알킬로 치환되었을 때, 2개의 C₁₋₄ 알킬은 서로 결합하여, 그것들이 결합하는 원자와 함께 가교환을 형성해도 된다)

로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 8개의 치환기로 치환되어도 된다}인, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

하기 식:



로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 의약 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, PDHK 저해제.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, PDHK2 저해제.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 당뇨병, 인슐린 저항성 증후군, 대사 증후군, 고혈당증, 고락트산혈증, 당뇨병 합병증, 심부전, 심근증, 심근허혈증, 심근경색, 협심증, 지질 이상증, 아테롬성 경화증, 말초 동맥 질환, 간헐성 과행, 만성 폐색성 폐질환, 뇌허혈증, 뇌졸중, 미토콘드리아병, 미토콘드리아 뇌근증, 암, 폐고혈압증, 알츠하이머병, 혈관성 인지증, 녹내장, 당뇨병 망막증, 미숙아 망막증, 망막 정맥 폐색증, 허혈성 시신경증 또는 만성 신장병의 치료 또는 예방제.

청구항 13

제12항에 있어서, 당뇨병이 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병인, 치료 또는 예방제.

청구항 14

제12항에 있어서, 혈관성 인지증이 대혈관병형 또는 소혈관병형의 혈관성 인지증인, 치료 또는 예방제.

청구항 15

제12항에 있어서, 심부전이 급성 심부전 또는 만성 심부전인, 치료 또는 예방제.

청구항 16

제12항에 있어서, 폐고혈압증이 폐동맥성 폐고혈압증인, 치료 또는 예방제.

청구항 17

치료상 유효량의, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포유 동물에 투여하는 것을 포함하는, PDHK를 저해하는 방법.

청구항 18

치료상 유효량의, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포유 동물에 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병, 인슐린 저항성 증후군, 대사 증후군, 고혈당증, 고락트산혈증, 당뇨병 합병증, 심부전, 심근증, 심근허혈증, 심근경색, 협심증, 지질 이상증, 아테롬성 경화증, 말초 동맥 질환, 간헐성 과행, 만성 폐색성 폐질환, 뇌허혈증, 뇌졸중, 미토콘드리아병, 미토콘드리아 뇌근증, 암, 폐고혈압증, 알츠하이머병, 혈관성 인지증, 녹내장, 당뇨병 망막증, 미숙아 망막증, 망막 정맥 폐색증, 허혈성 시신경증 및 만성 신장병으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 당뇨병이 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병인, 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 혈관성 인지증이 대혈관병형 또는 소혈관병형의 혈관성 인지증인, 방법.

청구항 21

제18항에 있어서, 심부전이 급성 심부전 또는 만성 심부전인, 방법.

청구항 22

제18항에 있어서, 폐고혈압증이 폐동맥성 폐고혈압증인, 방법.

청구항 23

PDHK 저해제를 제조하기 위한 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 사용.

청구항 24

당뇨병, 인슐린 저항성 증후군, 대사 증후군, 고혈당증, 고락트산혈증, 당뇨병 합병증, 심부전, 심근증, 심근허혈증, 심근경색, 협심증, 지질 이상증, 아테롬성 경화증, 말초 동맥 질환, 간헐성 과행, 만성 폐색성 폐질환, 뇌허혈증, 뇌졸중, 미토콘드리아병, 미토콘드리아 뇌근증, 암, 폐고혈압증, 알츠하이머병, 혈관성 인지증, 녹내장, 당뇨병 망막증, 미숙아 망막증, 망막 정맥 폐색증, 허혈성 시신경증 및 만성 신장병으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료 또는 예방제를 제조하기 위한 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 사용.

청구항 25

제24항에 있어서, 당뇨병이 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병인, 사용.

청구항 26

제24항에 있어서, 혈관성 인지증이 대혈관병형 또는 소혈관병형의 혈관성 인지증인, 사용.

청구항 27

제24항에 있어서, 심부전이 급성 심부전 또는 만성 심부전인, 사용.

청구항 28

제24항에 있어서, 폐고혈압증이 폐동맥성 폐고혈압증인, 사용.

청구항 29

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 당뇨병, 인슐린 저항성 증후군, 대사 증후군, 고혈당증, 고락트산혈증, 당뇨병 합병증, 심부전, 심근증, 심근허혈증, 심근경색, 협심증, 지질 이상증, 아테롬성 경화증, 말초 동맥 질환, 간헐성 과행, 만성 폐색성 폐질환, 뇌허혈증, 뇌졸중, 미토콘드리아병, 미토콘드리아 뇌근증, 암, 폐고혈압증, 알츠하이머병, 혈관성 인지증, 녹내장, 당뇨병 망막증, 미숙아 망막증, 망막 정맥 폐색증, 허혈성 시신경증 및 만성 신장병으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 30

제29항에 있어서, 당뇨병이 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병인, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 31

제29항에 있어서, 혈관성 인지증이 대혈관병형 또는 소혈관병형의 혈관성 인지증인, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 32

제29항에 있어서, 심부전이 급성 심부전 또는 만성 심부전인, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 33

제29항에 있어서, 폐고혈압증이 폐동맥성 폐고혈압증인, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

발명의 설명**기술 분야**

본 발명은 축합 3환성 화합물 및 그의 의약 용도에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 피루브산데히드로게나아제

키나아제(이하, PDHK라고 약기함) 저해 활성을 갖는, 축합 3환성 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 그것들을 포함하는 의약 조성물, 및 당뇨병(1형 당뇨병, 2형 당뇨병 등), 인슐린 저항성 증후군, 대사 증후군, 고혈당증, 고락트산혈증, 당뇨병 합병증(당뇨병성 신경 장애, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신증, 백내장 등), 심부전(급성 심부전, 만성 심부전), 심근증, 심근허혈증, 심근경색, 협심증, 지질 이상증, 아테롬성 경화증, 말초 동맥 질환, 간헐성 과행, 만성 폐색성 폐질환, 뇌허혈증, 뇌출증, 미토콘드리아병, 미토콘드리아 뇌근증, 암, 폐고혈압증, 알츠하이머병, 혈관성 인지증, 녹내장, 당뇨병 망막증, 미숙아 망막증, 망막 정맥 폐색증, 혀혈성 시신경증 또는 만성 신장병의 치료 또는 예방제 등에 관한 것이다.

배경기술

- [0002] 조직 내에 있어서, 에너지를 사용하는 반응, 예를 들어 생합성, 능동 수송, 근육의 수축 등에서는 아데노신3인산(ATP)의 가수 분해에 의해 에너지가 공급된다. ATP는 글루코오스 또는 유리 지방산과 같은 에너지가 많은 대사 연료의 산화에 의해 생성된다. 근육과 같은 산화적 조직에 있어서, ATP의 대부분은 시트르산 사이클에 들어가는 아세틸 CoA로부터 생긴다. 아세틸 CoA는 해당 경로에 의한 글루코오스의 산화 또는 유리 지방산의 β 산화에 의해 생성된다. 글루코오스로부터의 아세틸 CoA 산생을 조절하는 사령적 역할을 하는 효소는 피루브산데히드로게나아제(이하, PDH라고 약기함)이다. PDH는 피루브산으로부터 아세틸 CoA 및 이산화탄소로의 산화와 동시에, 니코틴아미드아데닌디뉴클레오티드(NAD)의 NADH로의 환원을 촉매한다(예를 들어, 비특허문현 1, 2).
- [0003] PDH는, 미토콘드리아 매트릭스에 국재하는 3개의 효소 성분(E1, E2 및 E3)과 몇 개의 서브 유닛을 포함하는 다중 효소 복합체이다. E1, E2 및 E3은, 각각 피루브산의 탈탄산, 아세틸 CoA의 생성 및 NAD의 환원에 의한 NADH의 생성을 행한다.
- [0004] PDH에는, 조절적 역할을 갖는 2종류의 효소가 결합하고 있다. 하나는 PDHK이며, PDH에 특이성을 나타내는 단백질 키나아제이다. 그 역할은, PDH 복합체의 E1a 서브 유닛을 인산화하여 불활성화하는 것이다. 다른 하나는 PDH 포스파타아제이며, E1a 서브 유닛의 탈인산화를 통하여 PDH를 활성화하는 특이적인 단백질 포스파타아제이다. 활성(탈인산화) 상태의 PDH의 비율은, 키나아제 활성과 포스파타아제 활성의 밸런스에 의해 결정된다. 키나아제 활성은, 대사 기질의 상대 농도에 의해 조절을 받는다. 예를 들어, 키나아제 활성은, NADH/NAD, 아세틸 CoA/CoA 및 ATP/아데노신2인산(ADP)의 각 비율의 상승에 의해 활성화되고, 피루브산으로 저해된다(예를 들어, 비특허문현 3).
- [0005] 포유류의 조직에 있어서는 4종의 PDHK 아이소자임이 동정되어 있다. 그 중에서도 PDHK2는, 당 대사에 관여하는 간장, 골격근, 지방 조직을 포함하는 광범위한 조직에 발현하고 있다. 또한, PDHK2는, NADH/NAD나 아세틸 CoA/CoA의 상승에 의한 활성화 및 피루브산에 의한 저해에 대한 감수성이 비교적 높은 점에서, 단기적인 당대사 조절에 관여하는 것이 시사된다(예를 들어, 비특허문현 4).
- [0006] 또한, PDHK1은 심근, 골격근, 췌장 β 세포 등에 많이 발현하고 있다. 또한, PDHK1은, 혀혈 상태에 있어서, 저산소 유도 인자(HIF) 1의 활성화를 통하여 발현이 유도되는 점에서, 혀혈성 질환이나 암성 질환에 관여하는 것이 시사된다(예를 들어, 비특허문현 5).
- [0007] 인슐린 의존성(1형) 당뇨병 및 비인슐린 의존성(2형) 당뇨병 등의 질환에서는, 지질의 산화가 항진되고, 동시에 글루코오스의 이용이 저하된다. 이 글루코오스 이용 저하가 고혈당을 나타내는 한 요인이 된다. 1형 및 2형 당뇨병, 비만과 같은 산화적 글루코오스 대사가 저하된 상태에 있어서 PDH 활성은 저하되어 있는 점에서, 1형 및 2형 당뇨병에 있어서의 글루코오스 이용의 저하에는 PDH 활성의 저하가 관여하는 것이 시사된다(예를 들어, 비특허문현 6, 7).
- [0008] 또한, 1형 및 2형 당뇨병에서는 간장에 있어서의 당 신생이 항진되어 있고, 이것도 고혈당을 나타내는 한 요인이 된다. PDH 활성의 저하는 피루브산을 상승시키고, 그 결과, 간장에 있어서의 당 신생 기질로서의 락트산 이용능이 증대된다. 이 점에서, 1형 및 2형 당뇨병에 있어서의 당 신생의 항진에 PDH 활성의 저하가 관여할 가능성이 있다(예를 들어, 비특허문현 8, 9).
- [0009] PDHK 저해에 의해 PDH를 활성화하면, 글루코오스 산화 속도가 증가한다고 생각된다. 그 결과, 생체의 글루코오스 이용이 항진되고, 또한 간장에 있어서의 당 신생이 억제됨으로써, 1형 및 2형 당뇨병에 있어서의 고혈당을 개선할 수 있을 것으로 기대된다(예를 들어, 비특허문현 10, 11, 12).
- [0010] 당뇨병에 관여하는 다른 인자는 인슐린 분비 장애이며, 이것에는 췌장 β 세포에 있어서의 PDH 활성의 저하나 PDHK1, 2 및 4의 유도가 관여하는 것이 알려져 있다(예를 들어, 비특허문현 13, 14).

[0011]

또한, 당뇨병에 의한 지속적인 고혈당은 당뇨병성 신경 장애, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신증 등의 합병증을 일으키는 것이 알려져 있다. 티아민이나 α -리포산은 조효소로서 PDH의 활성화에 기여한다. 이들, 혹은 티아민 유도체나 α -리포산 유도체는 당뇨병 합병증의 치료에 유망한 효과를 갖는 것이 나타내어져 있다. 따라서, PDH의 활성화는, 당뇨병 합병증을 개선할 수 있을 것으로 기대된다(예를 들어, 비특허문헌 15, 16).

[0012]

허혈 상태에서는, 산소 공급이 한정되기 때문에, 글루코오스 및 지방산 양쪽의 산화가 저하되고, 조직에 있어서의 산화적 인산화에 의해 산생되는 ATP양이 감소한다. 충분한 산소가 없는 상태에서는, ATP 레벨을 유지하려고 하여 협기적 해당이 항진된다. 그 결과, 락트산의 증가 및 세포 내 pH의 저하가 일어난다. 세포는 에너지를 소비하여 이온의 항상성을 유지하려고 하지만, 비정상적으로 낮은 ATP 레벨 및 세포의 침투성 붕괴의 결과, 세포사가 일어난다. 더불어, 허혈 상태에서 활성화된 아데노신-인산 활성화 키나아제가 아세틸 CoA 카르복실라아제를 인산화에 의해 불활성화한다. 조직의 말로닐 CoA 레벨이 저하됨으로써, 카르니틴 팔미토일 트랜스페라아제-I 활성이 상승하고, 아실 CoA의 미토콘드리아 내로의 수송이 촉진되기 때문에, 지방산 산화가 글루코오스 산화보다 유리해진다. 글루코오스의 산화는, 지방산의 산화보다 소비되는 산소 1분자당 ATP 산생량이 높다. 따라서, 허혈 상태에서는, PDH를 활성화함으로써 에너지 대사를 글루코오스 산화 우위로 이행시키면, ATP 레벨을 유지하는 능력이 높아진다고 생각된다(예를 들어, 비특허문헌 17).

[0013]

또한, PDH를 활성화하면, 해당을 거쳐 생성된 피루브산이 산화되어, 락트산 산생이 저하되므로, 허혈 조직에 있어서의 프로톤 부하의 정미의 저하가 일어난다고 생각된다. 따라서, PDHK 저해에 의한 PDH의 활성화는, 허혈성 질환, 예를 들어 심근허혈에 있어서 보호적으로 작용할 것이 기대된다(예를 들어, 비특허문헌 18, 19).

[0014]

PDHK 저해에 의해 PDH를 활성화하는 약제는, 피루브산 대사를 항진시킴으로써, 락트산 산생을 감소시킨다고 생각된다. 따라서, 미토콘드리아병, 미토콘드리아 뇌근증 또는 폐혈증과 같은 고락트산혈증에 대한 치료에 유용하다고 생각된다(예를 들어, 비특허문헌 20).

[0015]

암 세포에서는, PDHK1 또는 2의 발현이 상승하고 있다. 또한, 암 세포에서는, 미토콘드리아에 있어서의 산화적 인산화에 의한 ATP 산생이 저하되고, 세포질에 있어서의 협기적 해당계를 통한 ATP 산생이 증가하고 있다. PDHK 저해에 의해 PDH를 활성화하면, 미토콘드리아 내에서의 산화적 인산화가 항진되고, 활성 산소의 산생이 높아짐으로써, 암 세포의 아포토시스가 유도될 것으로 기대된다. 따라서, PDHK 저해에 의한 PDH의 활성화는 암성 질환 치료에 유용하다고 생각된다(예를 들어, 비특허문헌 21).

[0016]

또한, 폐고혈압증은 폐동맥의 세포 증식이 항진되고, 폐동맥이 부분적으로 축소함으로써 혈압이 높아지는 것을 특징으로 하는 질환이다. 폐고혈압증에 있어서의 폐동맥 세포의 PDH를 활성화하면, 미토콘드리아 내에서의 산화적 인산화가 항진되고, 활성 산소의 산생이 높아짐으로써, 폐동맥 세포의 아포토시스를 유도할 것이 기대된다. 따라서, PDHK 저해에 의한 PDH의 활성화는, 폐고혈압증, 예를 들어 폐동맥성 폐고혈압증에 대한 치료에 유용하다고 생각된다(예를 들어, 비특허문헌 22).

[0017]

알츠하이머병에서는 대뇌에 있어서의 에너지 산생 및 글루코오스 대사가 저하되고, 또한 PDH 활성이 저하되어 있다. PDH 활성이 저하되면 아세틸 CoA의 산생이 저하된다. 아세틸 CoA는 시트르산 회로를 통하여 전자 전달계에서 ATP 산생에 이용된다. 또한, 아세틸 CoA는 신경 전달 물질의 하나인 아세틸콜린을 합성하는 원료이다. 따라서, 알츠하이머병에 있어서의 뇌 PDH 활성의 저하는, ATP 산생의 저하에 의해 신경 세포사를 야기한다고 생각된다. 또한, 콜린 작동성 신경에 있어서, 그 전달 물질인 아세틸콜린 합성이 억제되어, 기억력의 저하 등을 야기한다고 생각된다. 알츠하이머병에 있어서 뇌의 PDH를 활성화하면, 에너지 산생 및 아세틸콜린 합성의 항진이 기대된다. 따라서, PDHK 저해에 의한 PDH의 활성화는, 알츠하이머병에 대한 치료에 유용하다고 생각된다(예를 들어, 비특허문헌 23, 24).

[0018]

혈관성 인지증은 대혈관병형과 소혈관병형으로 크게 구별되는 질환이다. 대혈관병형에서는, 허혈 재관류를 포함한 뇌경색이 요인이 되어, 뇌내의 PDH 활성 저하에 의한 피루브산이나 락트산값의 증가, 및 에너지 산생의 저하로부터 신경 세포사가 유발된다. 또한, 소혈관병형에서는 뇌저관류에 의한 백질 병변이 요인이 되어, 만성의 당 대사 저하로부터 인지 기능 장애를 야기한다고 생각된다. 혈관성 인지증에 있어서 뇌의 PDH를 활성화하면, 대혈관병형에서는 락트산값 등의 저하 및 에너지 산생의 증가가, 또한 소혈관병형에서는 당 대사의 항진이 기대된다. 따라서, PDHK 저해약에 의한 PDH의 활성화는, 혈관성 인지증에 대한 치료에 유용하다고 생각된다(예를 들어, 비특허문헌 28, 29, 30).

[0019]

PDH 활성화 작용을 갖는 약제인 디클로로아세트산은, 당뇨병, 심근허혈, 심근경색, 협심증, 심부전, 고락트산혈증, 뇌허혈증, 뇌졸증, 말초 동맥 질환, 만성 폐색성 폐질환, 암성 질환, 폐고혈압증의 치료에 유망한 효과를

갖는 것이 나타내어져 있다(예를 들어, 비특허문헌 10, 18, 20, 22, 25, 26, 27).

[0020] PDHK 저해 작용을 갖는 화합물이 망막 허혈 재판류 장애에 대하여 신경 보호 효과를 갖는 것이 나타내어져 있다(비특허문헌 31). 망막 허혈 장애는 녹내장, 당뇨병 망막증, 미숙아 망막증, 망막 정맥 폐색증 등의 질환에 관여하고 있다.

[0021] 또한, 만성 신장병 유사의 신장 장애 및 신장 기능 저하를 나타내는 질환 모델 동물에 있어서, PDHK 저해 작용을 갖는 화합물이 그 질환의 중증도를 경감하는 것이 나타내어져 있다(특허문헌 1).

[0022] 이를 지견으로부터, PDHK 저해제는, 글루코오스 이용 장애에 관련된 질환, 예를 들어 당뇨병(1형 당뇨병, 2형 당뇨병 등), 인슐린 저항성 증후군, 대사 증후군, 고혈당증, 고락트산혈증, 당뇨병 합병증(당뇨병성 신경 장애, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신증, 백내장 등)의 치료 또는 예방에 유익하다고 생각된다. 또한, PDHK 저해제는, 조직으로의 에너지 기질 공급이 제한되는 질환, 예를 들어 심부전(급성 심부전, 만성 심부전), 심근증, 심근허혈증, 심근경색, 협심증, 지질 이상증, 아테롬성 경화증, 말초 동맥 질환, 간헐성 과행, 만성 폐색성 폐질환, 뇌허혈증, 뇌졸중, 알츠하이머병, 혈관성 인지증, 녹내장, 당뇨병 망막증, 미숙아 망막증, 망막 정맥 폐색증, 허혈성 시신경증 및 만성 신장병의 치료 또는 예방에 유익하다고 생각된다. 또한, PDHK 저해제는 미토콘드리아 병, 미토콘드리아 뇌근증, 암, 폐고혈압증 등의 치료 또는 예방에 유익하다고 생각된다.

[0023] 따라서, PDHK 저해제는 당뇨병(1형 당뇨병, 2형 당뇨병 등), 인슐린 저항성 증후군, 대사 증후군, 고혈당증, 고락트산혈증, 당뇨병 합병증(당뇨병성 신경 장애, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신증, 백내장 등), 심부전(급성 심부전, 만성 심부전), 심근증, 심근허혈증, 심근경색, 협심증, 지질 이상증, 아테롬성 경화증, 말초 동맥 질환, 간헐성 과행, 만성 폐색성 폐질환, 뇌허혈증, 뇌졸중, 미토콘드리아 병, 미토콘드리아 뇌근증, 암, 폐고혈압증, 알츠하이머병, 혈관성 인지증, 녹내장, 당뇨병 망막증, 미숙아 망막증, 망막 정맥 폐색증, 허혈성 시신경증 또는 만성 신장병의 치료 또는 예방에 유익하다고 생각된다.

선행기술문헌

특허문헌

[0024] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2020/054734호

비특허문헌

[0025] (비특허문헌 0001) Reed LJ, Hackert ML. Structure-function relationships in dihydrolipoamide acyltransferases. *J Biol Chem.* 1990 Jun 5; 265(16): 8971-4.

(비특허문헌 0002) Patel MS, Roche TE. Molecular biology and biochemistry of pyruvate dehydrogenase complexes. *FASEB J.* 1990 Nov; 4(14): 3224-33.

(비특허문헌 0003) Sugden MC, Holness MJ. Recent advances in mechanisms regulating glucose oxidation at the level of the pyruvate dehydrogenase complex by PDKs. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003 May; 284(5): E855-62.

(비특허문헌 0004) Bowker-Kinley MM, Davis WI, Wu P, Harris RA, Popov KM. Evidence for existence of tissue-specific regulation of the mammalian pyruvate dehydrogenase complex. *Biochem J.* 1998 Jan 1; 329(Pt 1): 191-6.

(비특허문헌 0005) Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab.* 2006 Mar; 3(3): 177-85.

(비특허문헌 0006) Morino K, Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Frattini J, Shatzkes N, et al. Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *J Clin Invest.* 2005 Dec; 115(12): 3587-93.

(비특허문헌 0007) Caterson ID, Fuller SJ, Randle PJ. Effect of the fatty acid oxidation inhibitor 2-tetradecylglycidic acid on pyruvate dehydrogenase complex activity in starved and alloxan-diabetic

rats. *Biochem J.* 1982 Oct 15; 208(1): 53-60.

(비특허문헌 0008) Boden G, Chen X, Stein TP. Gluconeogenesis in moderately and severely hyperglycemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001 Jan; 280(1): E23-30.

(비특허문헌 0009) Shangraw RE, Fisher DM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dichloroacetate in patients with cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther.* 1999 Oct; 66(4): 380-90.

(비특허문헌 0010) Stacpoole PW, Moore GW, Kornhauser DM. Metabolic effects of dichloroacetate in patients with diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia. *NEngl J Med.* 1978 Mar 9; 298(10): 526-30.

(비특허문헌 0011) Mayers RM, Leighton B, Kilgour E. PDH kinase inhibitors: a novel therapy for Type II diabetes? *Biochem Soc Trans.* 2005 Apr; 33(Pt 2): 367-70.

(비특허문헌 0012) Jeoung NH, Rahimi Y, Wu P, Lee WN, Harris RA. Fasting induces ketoacidosis and hypothermia in PDHK2/PDHK4-double-knockout mice. *Biochem J.* 2012 May 1; 443(3): 829-39.

(비특허문헌 0013) Zhou YP, Berggren PO, Grilli V. A fatty acid-induced decrease in pyruvate dehydrogenase activity is an important determinant of beta-cell dysfunction in the obese diabetic db/db mouse. *Diabetes.* 1996 May; 45(5): 580-6.

(비특허문헌 0014) Xu J, Han J, Epstein PN, Liu YQ. Regulation of PDK mRNA by high fatty acid and glucose in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Jun 9; 344(3): 827-33.

(비특허문헌 0015) Benfotiamine. Monograph. *Altern Med Rev.* 2006 Sep; 11(3): 238-42.

(비특허문헌 0016) Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-lipoic Acid and diabetic neuropathy. *Rev Diabet Stud.* 2009 Winter; 6(4): 230-6.

(비특허문헌 0017) Ussher JR, Lopaschuk GD. The malonyl CoA axis as a potential target for treating ischaemic heart disease. *Cardiovasc Res.* 2008 Jul 15; 79(2): 259-68.

(비특허문헌 0018) Wargovich TJ, MacDonald RG, Hill JA, Feldman RL, Stacpoole PW, Pepine CJ. Myocardial metabolic and hemodynamic effects of dichloroacetate in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1988 Jan 1; 61(1): 65-70.

(비특허문헌 0019) Taniguchi M, Wilson C, Hunter CA, Pehowich DJ, Clanachan AS, Lopaschuk GD. Dichloroacetate improves cardiac efficiency after ischemia independent of changes in mitochondrial proton leak. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001 Apr; 280(4): H1762-9.

(비특허문헌 0020) Stacpoole PW, Nagaraja NV, Hutson AD. Efficacy of dichloroacetate as a lactate-lowering drug. *J Clin Pharmacol.* 2003 Jul; 43(7): 683-91.

(비특허문헌 0021) Bonnet S, Archer SL, Allalunis-Turner J, Haromy A, Beaulieu C, Thompson R, et al. A mitochondria-K⁺ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth. *Cancer Cell.* 2007 Jan; 11(1): 37-51.

(비특허문헌 0022) McMurtry MS, Bonnet S, Wu X, Dyck JR, Haromy A, Hashimoto K, et al. Dichloroacetate prevents and reverses pulmonary hypertension by inducing pulmonary artery smooth muscle cell apoptosis. *Circ Res.* 2004 Oct 15; 95(8): 830-40.

(비특허문헌 0023) Saxena U. Bioenergetics breakdown in Alzheimer's disease: targets for new therapies. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2011; 3(2): 133-9.

(비특허문헌 0024) Stacpoole PW. The pyruvate dehydrogenase complex as a therapeutic target for age-related diseases. *Aging Cell.* 2012 Jun; 11(3): 371-7.

(비특허문헌 0025) Marangos PJ, Turkel CC, Dziewanowska ZE, Fox AW. Dichloroacetate and cerebral ischaemia therapeutics. *Expert Opin Investig Drugs.* 1999 Apr; 8(4): 373-82.

(비특허문헌 0026) Calvert LD, Shelley R, Singh SJ, Greenhaff PL, Bankart J, Morgan MD, et al. Dichloroacetate enhances performance and reduces blood lactate during maximal cycle exercise in

chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 May 15; 177(10): 1090-4.

(비특허문헌 0027) Flavin DF. Non-Hodgkin's Lymphoma Reversal with Dichloroacetate. *J Oncol.* Hindawi Publishing Corporation *Journal of Oncology* Volume 2010, Article ID 414726, 4 pages doi:10.1155/2010/414726.

(비특허문헌 0028) Froelich L, Goetz ME, Weinmueller M, Youdim MB, Barth N, Dirr A, Gsell W, Jellinger K, Beckmann H, Riederer P. (r)-, but not (s)-alpha lipoic acid stimulates deficient brain pyruvate dehydrogenase complex in vascular dementia, but not in Alzheimer dementia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2004 Mar; 111(3): 295-310.

(비특허문헌 0029) Parnetti L, Rebaldi GP, Gallai V. Cerebrospinal fluid pyruvate levels in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurology*. 2000 Feb 8; 54(3): 735-7.

(비특허문헌 0030) Pascual B, Prieto E, Arbizu J, Marti-Climent J, Olier J, Masdeu JC. Brain glucose metabolism in vascular white matter disease with dementia: differentiation from Alzheimer disease. *Stroke*. 2010 Dec; 41(12): 2889-93.

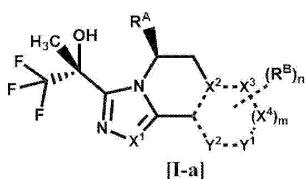
(비특허문헌 0031) Sato K, Mochida S, Tomimoto D, Konuma T, Kiyota N, Tsuda S, Shiga Y, Omodaka K, Nakazawa T. A pyruvate dehydrogenase kinase inhibitor prevents retinal cell death and improves energy metabolism in rat retinas after ischemia/reperfusion injury. *Experimental eye research* 2020 Apr; 193: 107997.

발명의 내용

과제의 해결 수단

본 발명은 이하와 같다.

[1] 식 $[-a]$ 의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



「실 주」

전서의 결함은 단결함 또는 이중 결함이고

X^1, X^2, X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 C 또는 N이고, Y^1 및 Y^2 는 각각 독립적으로 C, N 또는 0이고(여기서, X^2, X^3, X^4, Y^1 또는 Y^2 로서의 N 및 0의 총수는 0 내지 3이다).

R^A 는 $C_{1,4}$ 알킬이고

P^B ≤

(1) 학급 제

(2) 31σ₁

(2) 허드로신

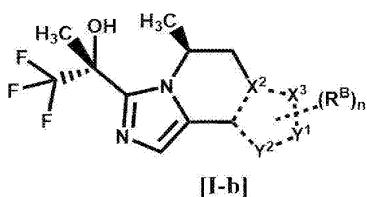
(4) 온수

$$(5) \quad \text{GDP}^1(\mathbf{g}, \mathbf{z}, \mathbf{u}) = \mathbf{P}^1 \mathbf{g}$$

- [0039] (A) 수소,
- [0040] (B) $-\text{OH}$,
- [0041] (C) $-\text{NR}^2\text{R}^3$ (여기서, R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다), 또는
- [0042] (D) 1개의 질소 원자를 갖는, 4 내지 6원의 포화 헤테로시클릴(여기서, 해당 포화 헤테로시클릴은 1 또는 2개의 할로겐으로 치환되어도 된다)이다},
- [0043] (6) C_{1-8} 알킬{여기서, 해당 C_{1-8} 알킬은,
- [0044] (A) 할로겐,
- [0045] (B) 히드록시,
- [0046] (C) 할로겐으로 치환되어도 되는 페닐,
- [0047] (D) 할로 C_{1-4} 알킬로 치환되어도 되는 피리딜, 및
- [0048] (E) $-\text{OR}^4$ (여기서, R^4 는,
- [0049] (a) C_{1-4} 알킬,
- [0050] (b) 할로겐으로 치환되어도 되는 페닐, 또는
- [0051] (c) C_{1-4} 알콕시로 치환되어도 되는 벤질이다)
- [0052] 로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 8개의 치환기로 치환되어도 되고},
- [0053] (7) C_{1-8} 알콕시{여기서, 해당 C_{1-8} 알콕시는,
- [0054] (A) 할로겐,
- [0055] (B) 시아노,
- [0056] (C) 히드록시,
- [0057] (D) 1 내지 3개의 할로겐으로 치환되어도 되는 C_{1-4} 알콕시,
- [0058] (E) C_{1-4} 알킬술포닐,
- [0059] (F) 시아노 및 시아노 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 치환기로 치환되어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬,
- [0060] (G) 시아노로 치환되어도 되는 페닐,
- [0061] (H) $-\text{COCy}^1$ (여기서, Cy^1 은 1개의 질소 원자를 갖는, 4 내지 6원의 포화 헤테로시클릴이고, 해당 포화 헤테로시클릴은 1 또는 2개의 할로겐으로 치환되어도 된다), 및
- [0062] (I) 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는, 4 내지 6원의 포화 헤테로시클릴(여기서, 해당 포화 헤�테로시클릴은
- [0063] (a) C_{1-4} 알킬,
- [0064] (b) 옥소,
- [0065] (c) C_{1-4} 알킬카르보닐,
- [0066] (d) 할로겐으로 치환되어도 되는 벤조일, 및
- [0067] (e) C_{1-4} 알킬술포닐
- [0068] 로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환되어도 되고, 해당 포화 헤테로시클릴이 2개의 C_{1-4} 알킬로 치환되었을 때, 2개의 C_{1-4} 알킬은 서로 결합하여, 그것들이 결합하는 원자와 함께 가교환을

형성해도 된다)

- [0069] 로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 8개의 치환기로 치환되어도 된다},
- [0070] (8) $-\text{Cy}^2$ {여기서, Cy^2 는,
- [0071] (A) C_{3-6} 시클로알킬(여기서, 해당 C_{3-6} 시클로알킬은
- [0072] (a) 할로겐,
- [0073] (b) C_{1-4} 알킬,
- [0074] (c) 할로 C_{1-4} 알킬, 및
- [0075] (d) 할로겐으로 치환되어도 되는 페닐
- [0076] 로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되어도 된다},
- [0077] (B) 할로겐, 할로 C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되어도 되는 페닐, 또는
- [0078] (C) 1개의 질소 원자 또는 산소 원자를 갖는 4 내지 6원의 포화 헤테로시클릴(여기서, 해당 포화 헤테로시클릴은 (a) 할로겐으로 치환되어도 되는 페닐 및 (b) C_{1-4} 알킬카르보닐로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 치환기로 치환되어도 된다}이다}, 또는
- [0079] (9) $-\text{OCy}^3$ {여기서, Cy^3 은
- [0080] (A) 1개의 질소 원자 또는 산소 원자를 갖는 4 내지 6원의 포화 헤테로시클릴(여기서, 해당 포화 헤테로시클릴은 (a) 할로겐으로 치환되어도 되는 벤조일 및 (b) C_{1-4} 알킬카르보닐로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 치환기로 치환되어도 된다}, 또는
- [0081] (B) 1 또는 2개의 질소 원자를 갖는 6원의 헤테로아릴(여기서, 해당 헤�테로아릴은 시아노, 할로 C_{1-4} 알킬, 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되어도 된다}이다}이고,
- [0082] m은 0 또는 1이고,
- [0083] n은 0, 1 또는 2이고, n이 2일 때 각 R^{B} 는 동일 또는 상이해도 된다.].
- [0084] [2] 식 [I-b]:



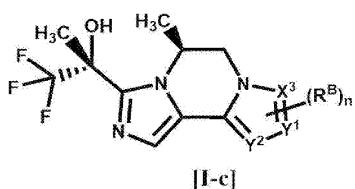
[0085]

[0086] (식 중, 각 기호는 [1]과 동의이다.)

[0087] 의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인, [1]에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0088]

[3] 식 [I-c]:



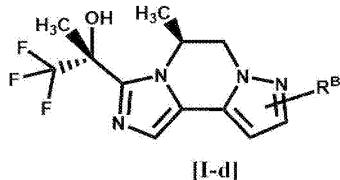
[0089]

[0090] (식 중, 각 기호는 [1]과 동의이다.)

[0091] 의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인, [1] 또는 [2]에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0092] [4] n이 1인, [1] 내지 [3] 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0093] [5] 식 [I-d]:



[0094]

[0095] (식 중, 기호는 [1]과 동의이다.)

[0096] 의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인, [1] 내지 [4] 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0097] [6] 식 [I-e]:



[0098]

[0099] (식 중, 기호는 [1]과 동의이다.)

[0100] 의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인, [1] 내지 [4] 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0101] [7] R^B가,

[0102] (1) C₁₋₈ 알킬{여기서, 해당 C₁₋₈ 알킬은,

[0103] (A) 할로겐,

[0104] (B) 히드록시,

[0105] (C) 할로겐으로 치환되어도 되는 페닐,

[0106] (D) 할로 C₁₋₄ 알킬로 치환되어도 되는 피리딜, 및

[0107] (E) -OR⁴(여기서, R⁴는,

[0108] (a) C₁₋₄ 알킬,

[0109] (b) 할로겐으로 치환되어도 되는 페닐, 또는

[0110] (c) C₁₋₄ 알콕시로 치환되어도 되는 벤질이다)

[0111] 로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 8개의 치환기로 치환되어도 되고}, 또는

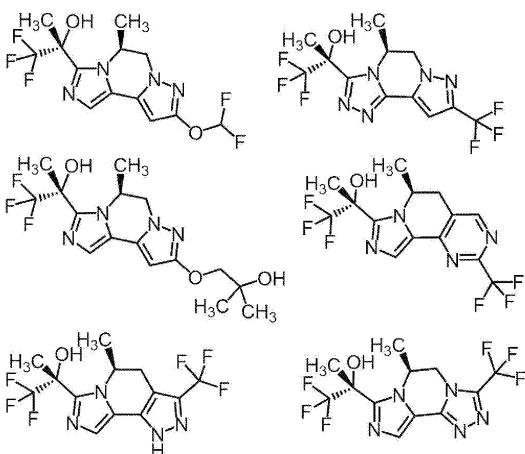
[0112] (2) C₁₋₈ 알콕시{여기서, 해당 C₁₋₈ 알콕시는,

[0113] (A) 할로겐,

[0114] (B) 시아노,

[0115] (C) 히드록시},

- [0116] (D) 1 내지 3개의 할로겐으로 치환되어도 되는 C₁₋₄ 알콕시,
- [0117] (E) C₁₋₄ 알킬술포닐,
- [0118] (F) 시아노 및 시아노 C₁₋₄ 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 치환기로 치환되어도 되는 C₃₋₆ 시클로알킬,
- [0119] (G) 시아노로 치환되어도 되는 페닐,
- [0120] (H) -COCy¹(여기서, Cy¹은 1개의 질소 원자를 갖는, 4 내지 6원의 포화 헤테로시클릴이고, 해당 포화 헤테로시클릴은 1 또는 2개의 할로겐으로 치환되어도 된다), 및
- [0121] (I) 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는, 4 내지 6원의 포화 헤테로시클릴(여기서, 해당 포화 헤테로시클릴은
- [0122] (a) C₁₋₄ 알킬,
- [0123] (b) 옥소,
- [0124] (c) C₁₋₄ 알킬카르보닐,
- [0125] (d) 할로겐으로 치환되어도 되는 벤조일, 및
- [0126] (e) C₁₋₄ 알킬술포닐
- [0127]로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환되어도 되고, 해당 포화 헤테로시클릴이 2개의 C₁₋₄ 알킬로 치환되었을 때, 2개의 C₁₋₄ 알킬은 서로 결합하여, 그것들이 결합하는 원자와 함께 가교환을 형성해도 된다)
- [0128]로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 8개의 치환기로 치환되어도 된다}인, [1] 내지 [6] 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0129] [8] 하기 식:



- [0130]
- [0131]로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0132] [9] [1] 내지 [8] 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 의약 조성물.
- [0133] [10] [1] 내지 [8] 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, PDHK 저해제.
- [0134] [11] [1] 내지 [8] 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, PDHK2 저해제.
- [0135] [12] [1] 내지 [8] 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 당뇨병, 인슐린 저항성 증후군, 대사 증후군, 고혈당증, 고락트산증, 당뇨병 합병증, 심부전, 심근증, 심근허혈증, 심근경색, 협심증, 지질 이상증, 아테로스clerosis, 경화증, 말초 동맥 질환, 간헐성 과행, 만성 폐색성 폐질환, 뇌허혈증, 뇌졸중, 미토콘드리아병, 미토콘드리아 뇌근증, 암, 폐고혈압증, 알츠하이머병, 혈관성 인지증, 녹내장, 당뇨병 망막증,

미숙아 망막증, 망막 정맥 폐색증, 허혈성 시신경증 또는 만성 신장병의 치료 또는 예방제.

- [0136] [13] 당뇨병이 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병인, [12]에 기재된 치료 또는 예방제.
- [0137] [14] 혈관성 인지증이 대혈관병형 또는 소혈관병형의 혈관성 인지증인, [12]에 기재된 치료 또는 예방제.
- [0138] [15] 심부전이 급성 심부전 또는 만성 심부전인, [12]에 기재된 치료 또는 예방제.
- [0139] [16] 폐고혈압증이 폐동맥성 폐고혈압증인, [12]에 기재된 치료 또는 예방제.
- [0140] [17] 치료상 유효량의, [1] 내지 [8] 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포유 동물에 투여하는 것을 포함하는, PDHK를 저해하는 방법.
- [0141] [18] 치료상 유효량의, [1] 내지 [8] 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포유 동물에 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병, 인슐린 저항성 증후군, 대사 증후군, 고혈당증, 고락트산혈증, 당뇨병 합병증, 심부전, 심근증, 심근허혈증, 심근경색, 협심증, 지질 이상증, 아테롬성 경화증, 말초 동맥 질환, 간혈성 과행, 만성 폐색성 폐질환, 뇌허혈증, 뇌졸중, 미토콘드리아병, 미토콘드리아 뇌근증, 암, 폐고혈압증, 알츠하이머병, 혈관성 인지증, 녹내장, 당뇨병 망막증, 미숙아 망막증, 망막 정맥 폐색증, 허혈성 시신경증 및 만성 신장병으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환을 치료 또는 예방하는 방법.
- [0142] [19] 당뇨병이 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병인, [18]에 기재된 방법.
- [0143] [20] 혈관성 인지증이 대혈관병형 또는 소혈관병형의 혈관성 인지증인, [18]에 기재된 방법.
- [0144] [21] 심부전이 급성 심부전 또는 만성 심부전인, [18]에 기재된 방법.
- [0145] [22] 폐고혈압증이 폐동맥성 폐고혈압증인, [18]에 기재된 방법.
- [0146] [23] PDHK 저해제를 제조하기 위한 [1] 내지 [8] 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 사용.
- [0147] [24] 당뇨병, 인슐린 저항성 증후군, 대사 증후군, 고혈당증, 고락트산혈증, 당뇨병 합병증, 심부전, 심근증, 심근허혈증, 심근경색, 협심증, 지질 이상증, 아테롬성 경화증, 말초 동맥 질환, 간혈성 과행, 만성 폐색성 폐질환, 뇌허혈증, 뇌졸중, 미토콘드리아병, 미토콘드리아 뇌근증, 암, 폐고혈압증, 알츠하이머병, 혈관성 인지증, 녹내장, 당뇨병 망막증, 미숙아 망막증, 망막 정맥 폐색증, 허혈성 시신경증 및 만성 신장병으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료 또는 예방제를 제조하기 위한 [1] 내지 [8] 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 사용.
- [0148] [25] 당뇨병이 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병인, [24]에 기재된 사용.
- [0149] [26] 혈관성 인지증이 대혈관병형 또는 소혈관병형의 혈관성 인지증인, [24]에 기재된 사용.
- [0150] [27] 심부전이 급성 심부전 또는 만성 심부전인, [24]에 기재된 사용.
- [0151] [28] 폐고혈압증이 폐동맥성 폐고혈압증인, [24]에 기재된 사용.
- [0152] [29] 당뇨병, 인슐린 저항성 증후군, 대사 증후군, 고혈당증, 고락트산혈증, 당뇨병 합병증, 심부전, 심근증, 심근허혈증, 심근경색, 협심증, 지질 이상증, 아테롬성 경화증, 말초 동맥 질환, 간혈성 과행, 만성 폐색성 폐질환, 뇌허혈증, 뇌졸중, 미토콘드리아병, 미토콘드리아 뇌근증, 암, 폐고혈압증, 알츠하이머병, 혈관성 인지증, 녹내장, 당뇨병 망막증, 미숙아 망막증, 망막 정맥 폐색증, 허혈성 시신경증 및 만성 신장병으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, [1] 내지 [8] 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0153] [30] 당뇨병이 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병인, [29]에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0154] [31] 혈관성 인지증이 대혈관병형 또는 소혈관병형의 혈관성 인지증인, [29]에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0155] [32] 심부전이 급성 심부전 또는 만성 심부전인, [29]에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0156] [33] 폐고혈압증이 폐동맥성 폐고혈압증인, [29]에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0157] [34] 치료상 유효량의, [1] 내지 [8] 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포유 동

물에 투여하는 것을 포함하는, PDHK2를 저해하는 방법.

[0158] [35] [9]에 기재된 의약 조성물과, 당해 의약 조성물을 당뇨병, 인슐린 저항성 증후군, 대사 증후군, 고혈당증, 고락트산혈증, 당뇨병 합병증, 심부전, 심근증, 심근허혈증, 심근경색, 협심증, 지질 이상증, 아테롬성 경화증, 말초 동맥 질환, 간헐성 과행, 만성 폐색성 폐질환, 뇌허혈증, 뇌졸중, 미토콘드리아병, 미토콘드리아 뇌근증, 암, 폐고혈압증, 알츠하이머병, 혈관성 인지증, 녹내장, 당뇨병 망막증, 미숙아 망막증, 망막 정맥 폐색증, 허혈성 시신경증 및 만성 신장병으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료 또는 예방에 사용할 수 있는 것을 기재한 당해 의약 조성물에 관한 기재물을 포함하는, 상업 패키지.

[0159] [36] [9]에 기재된 의약 조성물과, 당해 의약 조성물을 당뇨병, 인슐린 저항성 증후군, 대사 증후군, 고혈당증, 고락트산혈증, 당뇨병 합병증, 심부전, 심근증, 심근허혈증, 심근경색, 협심증, 지질 이상증, 아테롬성 경화증, 말초 동맥 질환, 간헐성 과행, 만성 폐색성 폐질환, 뇌허혈증, 뇌졸중, 미토콘드리아병, 미토콘드리아 뇌근증, 암, 폐고혈압증, 알츠하이머병, 혈관성 인지증, 녹내장, 당뇨병 망막증, 미숙아 망막증, 망막 정맥 폐색증, 허혈성 시신경증 및 만성 신장병으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료 또는 예방에 사용할 수 있는 것을 기재한 당해 의약 조성물에 관한 기재물을 포함하는, 키트.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0160] 본 발명에 있어서 사용하는 용어의 정의는 이하와 같다.

[0161] 「할로겐」이란, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오드이다. 「할로겐」으로서는, 플루오로 또는 클로로가 바람직하다.

[0162] 「C₁₋₄ 알킬」이란, 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄상의 알킬을 의미하며, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸을 들 수 있다. 「C₁₋₄ 알킬」로서는, 메틸이 바람직하다.

[0163] 「C₁₋₈ 알킬」이란, 탄소수 1 내지 8개를 갖는 직쇄 또는 분지쇄상의 알킬을 의미한다. 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 1,1-디메틸프로필, 1-에틸-프로필, 1-메틸-1-에틸-프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 1-메틸-1-프로필-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸 등을 들 수 있다.

[0164] 「C₁₋₄ 알킬카르보닐」이란, 알킬 부분이 상기 정의되는 「C₁₋₄ 알킬」인 알킬-카르보닐을 의미하며, 아세틸, 프로파노일, 부타노일, 2-메틸프로파노일, 펜타노일, 3-메틸부타노일, 2-메틸부타노일 및 2,2-디메틸프로파노일을 들 수 있다. 「C₁₋₄ 알킬카르보닐」로서는, 아세틸이 바람직하다.

[0165] 「C₁₋₄ 알킬술포닐」이란, 알킬 부분이 상기 정의되는 「C₁₋₄ 알킬」인 알킬-술포닐을 의미하며, 메탄술포닐, 에틸술포닐, 프로필술포닐, 이소프로필술포닐, 부틸술포닐, 이소부틸술포닐, sec-부틸술포닐 및 tert-부틸술포닐을 들 수 있다. 「C₁₋₄ 알킬술포닐」로서는, 메탄술포닐이 바람직하다.

[0166] 「할로 C₁₋₄ 알킬」이란, 상기 정의되는 「할로겐」으로 1 내지 5개 치환된, 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄상의 알킬을 의미한다. 알킬이 복수개의 할로겐으로 치환되는 경우, 할로겐은 서로 동일해도 되고 상이해도 된다. 「할로 C₁₋₄ 알킬」로서는, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1-플루오로-1-메틸에틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 1,1-디플루오로프로필, 1,1-디플루오로-2-메틸프로필 등을 들 수 있다. 「할로 C₁₋₄ 알킬」로서는, 1 내지 3개의 플루오로로 치환된 C₁₋₄ 알킬이 바람직하고, 트리플루오로메틸이 보다 바람직하다.

[0167] 「시아노 C₁₋₄ 알킬」이란, 1개의 시아노로 치환된 상기 정의의 「C₁₋₄ 알킬」을 의미한다. 예를 들어, 시아노메틸, 2-시아노에틸, 1-시아노-1-메틸에틸, 3-시아노프로필, 4-시아노부틸 등을 들 수 있다.

[0168] 「C₁₋₄ 알콕시」란, 알킬 부분이 상기 정의되는 「C₁₋₄ 알킬」인 알킬-옥시를 의미하며, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 이소프로포시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시 및 tert-부톡시를 들 수 있다. 「C₁₋₄ 알콕시」로서는, 메톡시가 바람직하다.

[0169] 「C₁₋₈ 알콕시」란, 알킬 부분이 상기 정의의 「C₁₋₈ 알킬」인 알콕시를 의미한다. 예를 들어, 메톡시, 에톡시,

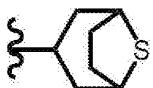
프로록시, 이소프로록시, 부록시, 이소부록시, sec-부록시, tert-부록시, 펜틸록시, 이소펜틸록시, 네오펜틸록시, 1,2-디메틸프로필록시, 1-에틸프로필록시, 헥실록시, 이소헥실록시, 1,2,2-트리메틸프로필록시, 1,1-디메틸부틸록시, 2,2-디메틸부틸록시, 3,3-디메틸부틸록시, 2-에틸부틸록시 등을 들 수 있다.

[0170] 「C₃₋₆ 시클로알킬」 이란, 3 내지 6원의 단환식 탄화수소환기를 의미하며, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 들 수 있다. 「C₃₋₆ 시클로알킬」로서는, 시클로프로필이 바람직하다.

[0171] 「1개의 질소 원자를 갖는, 4 내지 6원의 포화 헤테로시클릴」 이란, 탄소 원자 이외에 1개의 질소 원자를 갖는, 4 내지 6원의 단환식 포화 헤테로환기를 의미한다. 해당 포화 헤테로시클릴로서는, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐을 들 수 있다.

[0172] 「질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는, 4 내지 6원의 포화 헤테로시클릴」 이란, 탄소 원자 이외에 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 헤�테로 원자를 갖는, 4 내지 6원의 단환식 포화 헤�테로환기를 의미한다. 해당 포화 헤�테로시클릴로서는, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로티오피라닐, 이소티아졸리디닐 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로티오피라닐, 이소티아졸리디닐이다.

[0173] 「포화 헤�테로시클릴이 2개의 C₁₋₄ 알킬로 치환되었을 때, 2개의 C₁₋₄ 알킬은 서로 결합하여, 그것들이 결합하는 원자와 함께 가교환을 형성해도 된다」 란, 예를 들어 해당 포화 헤�테로시클릴이 이하의 기인 것을 의미한다.

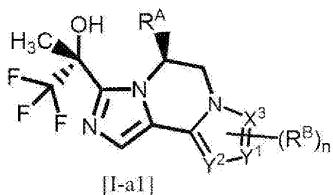


[0174] 「1개의 질소 원자 또는 산소 원자를 갖는 4 내지 6원의 포화 헤�테로시클릴」 이란, 탄소 원자 이외에 질소 원자 및 산소 원자로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1개의 헤�테로 원자를 갖는, 4 내지 6원의 단환식 포화 헤테로환기를 의미한다. 해당 포화 헤�테로시클릴로서는, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로티오피라닐, 이소티아졸리디닐이다.

[0175] 「1 또는 2개의 질소 원자를 갖는 6원의 헤테로아릴」 이란, 탄소 원자 이외에 1개 또는 2개의 질소 원자를 갖는, 6원의 단환식 헤테로아릴을 의미한다. 해당 헤테로아릴로서는, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐을 들 수 있다.

[0176] 식 [I-a]의 화합물의 바람직한 양태를 이하에 설명한다.

[0177] 식 [I-a]의 바람직한 양태의 하나는, 식 [I-a1]:

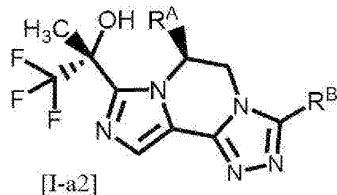


[0178]

[0179] (식 중, 각 기호는 상기 식 [I-a]와 동의이다.)

[0180]로 표시되는 화합물이다.

[0182] 식 [I-a]의 다른 바람직한 양태의 하나는, 식 [I-a2]:



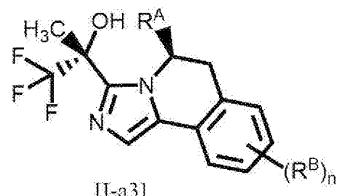
[0183]

[0184] (식 중, 각 기호는 상기 식 [I-a]와 동의이다.)

[0185]로 표시되는 화합물이다.

[0186]

식 [I-a]의 다른 바람직한 양태의 하나는, 식 [I-a3]:



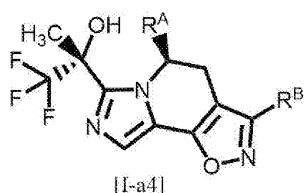
[0187]

[0188] (식 중, 각 기호는 상기 식 [I-a]와 동의이다.)

[0189]으로 표시되는 화합물이다.

[0190]

식 [I-a]의 다른 바람직한 양태의 하나는, 식 [I-a4]:



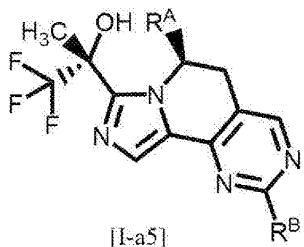
[0191]

[0192] (식 중, 각 기호는 상기 식 [I-a]와 동의이다.)

[0193]로 표시되는 화합물이다.

[0194]

식 [I-a]의 다른 바람직한 양태의 하나는, 식 [I-a5]:

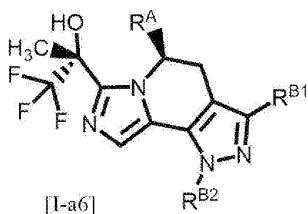


[0195]

[0196] (식 중, 각 기호는 상기 식 [I-a]와 동의이다.)

[0197]로 표시되는 화합물이다.

[0198] 식 [I-a]의 다른 바람직한 양태의 하나는, 식 [I-a6]:



[0199]

[0200] (식 중, R^{B1} 및 R^{B2}는 각각 독립적으로 상기 식 [I-a]에 있어서의 R^B와 동의이고;

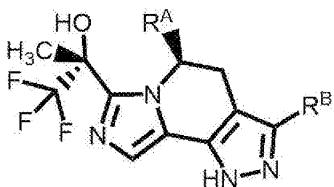
[0201] 그 밖의 기호는 상기 식 [I-a]와 동의이다.)

[0202]

으로 표시되는 화합물이다.

[0203]

식 [I-a]의 다른 바람직한 양태의 하나는, 식 [I-a7]:



[I-a7]

[0204]

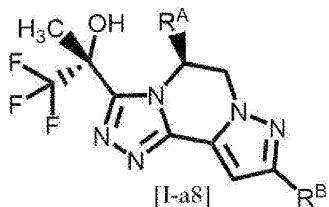
[0205] (식 중, 각 기호는 상기 식 [I-a]와 동의이다.)

[0206]

로 표시되는 화합물이다.

[0207]

식 [I-a]의 다른 바람직한 양태의 하나는, 식 [I-a8]:



[0208]

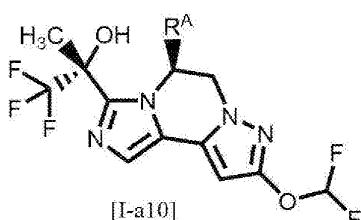
[0209] (식 중, 각 기호는 상기 식 [I-a]와 동의이다.)

[0210]

로 표시되는 화합물이다.

[0211]

식 [I-a]의 다른 바람직한 양태의 하나는, 식 [I-a10]:



[0212]

[0213] (식 중, 기호는 상기 식 [I-a]와 동의이다.)

[0214]

으로 표시되는 화합물이다.

[0215]

상기 식 [I-a] 및 [I-a1] 내지 [I-a8]에 있어서, R^A는 바람직하게는 메틸이다.

- [0216] 상기 식 [I-a], [I-a1] 및 [I-a3]에 있어서, n은 바람직하게는 1이다.
- [0217] 「제약상 허용되는 염」이란, 당기술 분야에서 알려져 있는 과도한 독성을 수반하지 않는 염이면 어떠한 염이어도 된다. 구체적으로는, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 무기 염기와의 염, 유기 염기와의 염 등을 들 수 있다. 여러 가지 형태의 제약상 허용되는 염이 당분야에서 주지이며, 예를 들어 이하의 참고 문헌에 기재되어 있다:
- [0218] (a) Berge 등, *J. Pharm. Sci.*, 66, p1-19(1977),
- [0219] (b) Stahl 등, 「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002),
- [0220] (c) Paulekuhn 등, *J. Med. Chem.*, 50, p6665-6672(2007).
- [0221] 자체 공지된 방법에 따라 식 [I-a]의 화합물과, 무기산, 유기산, 무기 염기 또는 유기 염기를 반응시킴으로써, 그의 제약상 허용되는 염을 각각 얻을 수 있다. 식 [I-a]의 화합물의 제약상 허용되는 염은, 식 [I-a]의 화합물 1분자에 대하여, 2분의 1분자, 1분자 혹은 2분자 이상의 산 또는 염기와 형성되어 있어도 된다.
- [0222] 무기산과의 염으로서는, 불화수소산, 염화수소산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 인산 또는 황산과의 염이 예시된다.
- [0223] 유기산과의 염으로서는, 아세트산, 아디프산, 알긴산, 4-아미노살리실산, 안히드로메틸렌시트르산, 벤조산, 벤젠술폰산, 에데트산칼슘, 캄포산, 캄파-10-술폰산, 탄산, 시트르산, 에데트산, 에탄-1,2-디술폰산, 도데실황산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루코헵تون산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글리콜릴아르사닐산, 헥실레소르신산, 히드록시-나프토산, 2-히드록시-1-에탄술폰산, 락트산, 락토비온산, 말산, 말레산, 만넬산, 메탄술폰산, 메틸황산, 메틸질산, 메틸렌비스(살리실산), 갈락타르산, 나프탈렌-2-술폰산, 2-나프토산, 1,5-나프탈렌디술폰산, 올레산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 펙틴산, 피크르산, 프로피온산, 폴리갈락투론산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 탄닌산, 타르타르산, 테오클산, 티오시안산, 트리플루오로아세트산, p-톨루엔술폰산, 윤데칸산, 아스파르트산 또는 글루탐산과의 염이 예시된다.
- [0224] 무기 염기와의 염으로서는, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 바륨, 알루미늄, 아연, 비스무트 또는 암모늄과의 염이 예시된다.
- [0225] 유기 염기와의 염으로서는, 아레콜린, 베타인, 콜린, 클레미졸, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, N-벤질페네틸아민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 아르기닌 또는 리신과의 염이 예시된다.
- [0226] 「제약상 허용되는 염」의 바람직한 양태는 이하와 같다.
- [0227] 무기산과의 염으로서는, 염화수소산, 질산, 황산, 인산 또는 브롬화수소산과의 염이 예시된다.
- [0228] 유기산과의 염으로서는, 옥살산, 말레산, 시트르산, 푸마르산, 락트산, 말산, 숙신산, 타르타르산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 벤조산, 글루쿠론산, 올레산, 파모산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 또는 2-히드록시-1-에탄술폰산과의 염이 예시된다.
- [0229] 무기 염기와의 염으로서는, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 또는 아연과의 염이 예시된다.
- [0230] 유기 염기와의 염으로서는, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, N-메틸글루카민 또는 리신과의 염이 예시된다.
- [0231] 식 [I-a]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 용매화물로서 존재하는 경우가 있다. 「용매화물」이란, 식 [I-a]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에, 용매의 분자가 배위된 것이며, 수화물도 포함된다. 용매화물은, 제약상 허용되는 용매화물이 바람직하며, 식 [I-a]의 화합물 또는 그의 의약상 허용되는 염의 수화물, 에탄올화물, 디메틸су 폭시드화물 등을 들 수 있다.
- [0232] 구체적으로는, 식 [I-a]의 화합물의 반수화물, 1수화물, 2수화물 또는 1에탄올화물, 혹은 식 [I-a]의 화합물의 염산염의 1수화물 또는 염산염의 2수화물 등을 들 수 있다. 공지된 방법에 따라, 그의 용매화물을 얻을 수 있다.
- [0233] 식 [I-a]의 화합물은, 시스/트랜스 이성체로서 인식해야 할 입체 이성체가 존재하는 경우가 있다. 그 경우, 식 [I-a]의 화합물은, 시스체, 트랜스체, 또는 시스체와 트랜스체의 혼합물로서 존재할 수 있다.
- [0234] 식 [I-a]의 화합물은, 호변 이성체로서 존재하는 경우가 있다. 그 경우, 식 [I-a]의 화합물은, 개개의 호변 이

성체 또는 호변 이성체의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0235] 식 [I-a]의 화합물은, 1 또는 그 이상의 비대칭 탄소를 갖는 경우가 있다. 그 경우, 식 [I-a]의 화합물은, 단일의 에난티오머, 단일의 디아스테레오머, 에난티오머의 혼합물 또는 디아스테레오머의 혼합물로서 존재하는 경우가 있다.

[0236] 식 [I-a]의 화합물은, 아트로프 이성체로서 존재하는 경우가 있다. 그 경우, 식 [I-a]의 화합물은, 개개의 아트로프 이성체 또는 아트로프 이성체의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0237] 식 [I-a]의 화합물은, 상기 이성체를 발생시키는 구조 상의 특징을 동시에 복수 포함하는 경우가 있다. 또한, 식 [I-a]의 화합물은, 상기 이성체를 모든 비율로 포함할 수 있다.

[0238] 본 명세서에 입체 화학을 특정하지 않고 표기한 식, 화학 구조 혹은 화합물명은, 달리 주석 등의 언급이 없는 한, 존재할 수 있는 상기 이성체 모두를 포함한다.

[0239] 디아스테레오머 혼합물은, 크로마토그래피나 결정화 등의 관용되고 있는 방법에 의해, 각각의 디아스테레오머로 분리할 수 있다. 또한, 입체 화학적으로 단일인 출발 물질을 사용함으로써, 또는 입체 선택적인 반응을 이용하는 합성 방법에 의해 각각의 디아스테레오머를 만들 수도 있다.

[0240] 에난티오머의 혼합물로부터의 각각의 단일의 에난티오머로의 분리는, 당분야에서 잘 알려진 방법으로 행할 수 있다.

[0241] 예를 들어, 에난티오머의 혼합물과, 실질적으로 순수한 에난티오머이며 키랄 보조제(chiral auxiliary)로서 알려져 있는 화합물을 반응시켜 형성시킨 디아스테레오머 혼합물로부터, 분별 결정화나 크로마토그래피와 같은 표준적인 방법으로, 이성체 비율을 높인 혹은 실질적으로 순수한 단일의 디아스테레오머를 분리할 수 있다. 분리된 디아스테레오머를, 부가된 키랄 보조제를 개별로 제거함으로써, 목적의 에난티오머로 변환할 수 있다.

[0242] 또한, 당분야에서 잘 알려진, 키랄 고정상을 사용하는 크로마토그래피법에 의해, 에난티오머의 혼합물을 직접 분리할 수도 있다. 혹은, 어느 한쪽의 에난티오머를, 실질적으로 순수한 광학 활성 출발 원료를 사용함으로써, 또는 프로키랄(prochiral)의 중간체에 대하여 키랄 보조제나 비대칭 촉매를 사용한 입체 선택적 합성(비대칭 유도)을 행함으로써 얻을 수도 있다.

[0243] 절대 입체 배치는 결정성의 생성물 또는 중간체의 X선 결정 해석에 의해 결정할 수 있다. 그때, 필요에 따라서는 입체 배치가 기지인 비대칭 중심을 갖는 시약으로 유도화된 결정성의 생성물 또는 중간체를 사용해도 된다.

[0244] 식 [I-a]의 화합물은, 동위체 원소(^2H , ^3H , ^{14}C , ^{35}S 등)로 표지되어 있어도 된다.

[0245] 식 [I-a]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 실질적으로 정제된, 식 [I-a]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다. 더욱 바람직하게는, 80% 이상의 순도로 정제된, 식 [I-a]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0246] 본 발명의 의약 조성물은, 의약 제제의 기술 분야에 있어서 공지된 방법에 따라, 식 [I-a]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 적어도 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 등과 적절하게 적량 혼합하거나 함으로써 제조해도 된다. 해당 의약 조성물 중의 식 [I-a]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 함량은, 제형, 투여량 등에 따라 다르지만, 예를 들어 조성물 전체의 0.1 내지 100중량%이다.

[0247] 식 [I-a]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제형에는, 정제, 캡슐제, 과립제, 산제, 트로키제, 시럽제, 유제, 혼탁제 등의 경구제, 혹은 외용제, 좌제, 주사제, 점안제, 경비제, 경폐제 등의 비경구제를 들 수 있다.

[0248] 「제약상 허용되는 담체」로서는, 제제 소재로서 관용의 각종 유기 또는 무기 담체 물질을 들 수 있으며, 고형 제제에 있어서의 부형제, 봉괴제, 결합제, 유동화제, 활택제 등, 액상 제제에 있어서의 용제, 용해 보조제, 혼탁화제, 등장화제, 완충제, 무통화제 등 및 반고형 제재에 있어서의 기제, 유화제, 습윤제, 안정제, 안정화제, 분산제, 가소제, pH 조절제, 흡수 촉진제, 겔화제, 방부제, 충전제, 용해제, 용해 보조제, 혼탁화제 등을 들 수 있다. 또한 필요에 따라, 보존제, 항산화제, 착색제, 감미제 등의 첨가물을 사용해도 된다.

[0249] 「부형제」로서는, 유당, 백당, D-만니톨, D-소르비톨, 옥수수 전분, 텍스트린, 미결정 셀룰로오스, 결정 셀룰로오스, 카르멜로오스, 카르멜로오스칼슘, 카르복시메틸스타치나트륨, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 아라비아 고무 등을 들 수 있다.

[0250] 「봉괴제」로서는, 카르멜로오스, 카르멜로오스칼슘, 카르멜로오스나트륨, 카르복시메틸스타치나트륨, 크로스카

르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 결정 셀룰로오스 등을 들 수 있다.

- [0251] 「결합제」로서는, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 포비돈, 결정 셀룰로오스, 백당, 엑스트란, 전분, 젤라틴, 카르멜로오스나트륨, 아라비아 고무 등을 들 수 있다.
- [0252] 「유동화제」로서는, 경질 무수 규산, 스테아르산마그네슘 등을 들 수 있다.
- [0253] 「활택제」로서는, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 탈크 등을 들 수 있다.
- [0254] 「용제」로서는, 정제수, 에탄올, 프로필렌글리콜, 마크로골, 참깨유, 옥수수유, 올리브유 등을 들 수 있다.
- [0255] 「용해 보조제」로서는, 프로필렌글리콜, D-만니톨, 벤조산벤질, 에탄올, 트리에탄올아민, 탄산나트륨, 시트르산나트륨 등을 들 수 있다.
- [0256] 「현탁화제」로서는, 염화벤잘코늄, 카르멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 프로필렌글리콜, 포비돈, 메틸셀룰로오스, 모노스테아르산글리세린 등을 들 수 있다.
- [0257] 「등장화제」로서는, 포도당, D-소르비톨, 염화나트륨, D-만니톨 등을 들 수 있다.
- [0258] 「완충제」로서는, 인산수소나트륨, 아세트산나트륨, 탄산나트륨, 시트르산나트륨 등을 들 수 있다.
- [0259] 「무통화제」로서는, 벤질알코올 등을 들 수 있다.
- [0260] 「기제」로서는, 물, 동식물유(올리브유, 옥수수유, 땅콩유, 참깨유, 피마자유 등), 저급 알코올류(에탄올, 프로판올, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 페놀 등), 고급 지방산 및 그의 에스테르, 왁스류, 고급 알코올, 다가 알코올, 탄화수소류(백색 바셀린, 유동 파라핀, 파라핀 등), 친수 바셀린, 정제 라놀린, 흡수 연고, 가수 라놀린, 친수 연고, 전분, 폴루란, 아라비아 검, 트라가칸트 검, 젤라틴, 엑스트란, 셀룰로오스 유도체(메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 등), 합성 고분자(카르복시비닐 폴리머, 폴리아크릴산나트륨, 폴리비닐알코올, 폴리비닐파롤리돈 등), 프로필렌글리콜, 마크로골(마크로골 200 내지 600 등), 및 그들의 2종 이상의 조합을 들 수 있다.
- [0261] 「보존제」로서는, 파라옥시벤조산에틸, 클로로부탄올, 벤질알코올, 데히드로아세트산나트륨, 소르브산 등을 들 수 있다.
- [0262] 「항산화제」로서는, 아황산나트륨, 아스코르브산 등을 들 수 있다.
- [0263] 「착색제」로서는, 식용 색소(식용 적색 2호 또는 3호, 식용 황색 4호 또는 5호 등), β-카로틴 등을 들 수 있다.
- [0264] 「감미제」로서는, 사카린나트륨, 글리시리진산2칼륨, 아스파탐 등을 들 수 있다.
- [0265] 본 발명의 의약 조성물은, 인간 이외의 포유 동물(마우스, 래트, 햄스터, 모르모트, 토끼, 고양이, 개, 돼지, 소, 말, 양, 원숭이 등) 및 인간에 대해서도, 경구적 또는 비경구적(국소, 직장, 정맥 투여, 근육 내, 피하 등)으로 투여할 수 있다. 투여량은, 투여 대상, 질환, 증상, 제형, 투여 루트 등에 따라 다르지만, 예를 들어 성인 환자에 경구 투여하는 경우의 투여량은, 유효 성분인 식 [I-a]의 화합물로서, 1일당, 통상 약 0.01mg 내지 1g의 범위이다. 이를 양을 1회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있다.
- [0266] 식 [I-a]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, PDHK 저해 작용을 갖는 점에서, PDHK 활성의 조절에 의해 개선이 기대될 수 있는 각종 질환 또는 상태의 치료 및/또는 예방에 유용하다. PDHK 활성의 조절에 의해 개선이 기대될 수 있는 각종 질환 또는 상태로서는, 예를 들어 당뇨병(1형 당뇨병, 2형 당뇨병), 인슐린 저항성 증후군, 대사 증후군, 고혈당증, 고락트산혈증, 당뇨병 합병증(당뇨병성 신경 장애, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신증, 백내장), 심부전(급성 심부전, 만성 심부전), 심근증, 심근허혈증, 심근경색, 협심증, 지질 이상증, 아테로스 경화증, 말초 동맥 질환, 간헐성 과행, 만성 폐색성 폐질환, 뇌허혈증, 뇌졸중, 미토콘드리아병, 미토콘드리아 뇌근증, 암, 폐고혈압증(폐동맥성 폐고혈압증), 알츠하이머병, 혈관성 인지증(대혈관병형 또는 소혈관병형의 혈관성 인지증), 녹내장, 당뇨병 망막증, 미숙아 망막증, 망막 정맥 폐색증, 협혈성 시신경증, 만성 신장병 등의 질환을 들 수 있다.
- [0267] 알츠하이머병의 증상으로서는, 인지 기능 저하, 정신 증상 및 행동 장애 등을 들 수 있다.
- [0268] 「PDHK를 저해한다」란, PDHK의 기능을 저해함으로써 그 활성을 소실 혹은 감약하는 것을 의미하며, 예를 들어

후술하는 시험에 1의 조건에 기초하여, PDHK의 기능을 저해하는 것을 의미한다. 「PDHK를 저해한다」로서, 바람직하게는 「인간 PDHK를 저해한다」이다. 또한 「PDHK를 저해한다」로서, 바람직하게는 「PDHK2를 저해한다」이다.

[0269] 「PDHK 저해제」란, PDHK에 결합하여 PDHK의 기능을 저해하는 물질을 의미한다. 「PDHK 저해제」로서, 바람직하게는 「인간 PDHK 저해제」이다. 또한 「PDHK 저해제」로서, 바람직하게는 「PDHK2의 저해제」이다.

[0270] 본 명세서에 있어서 「치료」란, 증상의 개선, 중증화의 방지, 관해의 유지, 재연의 방지, 나아가 재발의 방지도 포함한다.

[0271] 본 명세서에 있어서 「예방」이란, 증상의 발증을 억제하는 것을 의미한다.

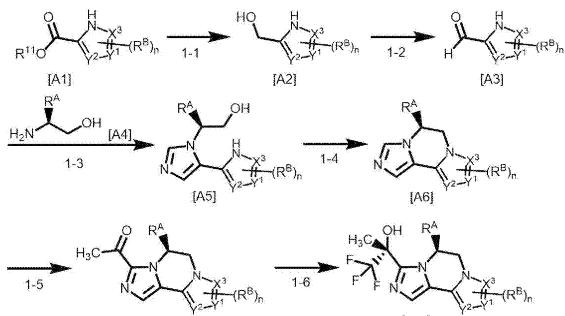
[0272] 본 명세서에 있어서, 본 발명의 화합물, 방법, 사용 및 조성물의 바람직한 양태 및 선택지의 제시는, 이들이 조합 가능하고 모순이 없는 한, 당해 바람직한 양태 및 선택지의 조합의 제시도 포함한다.

[0273] 식 [I-a]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법을 이하에 설명한다. 그러나, 식 [I-a]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법은, 이를 제조 방법에 한정되는 것은 아니다.

[0274] 각 공정에서 얻어지는 화합물은, 필요에 따라 중류, 재결정, 칼럼 크로마토그래피 등의 공지된 방법으로 단리 또는 정제할 수 있지만, 경우에 따라서는 단리 또는 정제하지 않고 다음 공정으로 진행해도 된다. 각 공정에서 행하는 반응이 무수 반응인 경우에는, 아르곤이나 질소 등의 불활성 가스 분위기 하에서 행하는 것이 바람직하다.

[0275] [제조 방법 1]

[0276] 식 [I-a1]의 화합물은, 이하의 반응식으로 나타내어지는 제조 방법 1에 의해 얻을 수 있다.



[0277]

[0278] (식 중, R¹¹은 C₁₋₄ 알킬이고;

[0279] 그 밖의 각 기호는 상기 식 [I-a]와 동의이다.)

[0280] 공정 1-1

[0281] 화합물 [A1]의 에스테르기의 환원에 의해, 화합물 [A2]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [A1]을 용매 중, -40°C 내지 실온에서 환원제와 반응시킴으로써, 화합물 [A2]를 얻을 수 있다.

[0282] 환원제로서는, 수소화알루미늄리튬, 수소화디이소부틸알루미늄 및 수소화붕소리튬을 들 수 있다.

[0283] 용매로서는, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르 및 시클로펜틸메틸에테르를 들 수 있다.

[0284] 화합물 [A1]은 시판품이어도 되고, 또는 시판품을 적절하게 당업자에게 주지된 방법으로 변환하여 얻어지는 것 이어도 된다.

[0285] 공정 1-2

[0286] 화합물 [A2]의 히드록시기의 산화에 의해, 화합물 [A3]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [A2]를 용매 중, 빙랭 하 내지 실온에서 산화제와 반응시킴으로써 화합물 [A3]을 얻을 수 있다.

[0287] 산화제로서는, 이산화망간, 데스·마틴 퍼요오디난 및 삼산화황-피리딘 착체를 들 수 있다.

[0288] 용매로서는, 테트라히드로푸란, 디메톡시에탄, 틀루엔, 디메틸су폴시드, 클로로포름 및 디클로로메탄을 들 수

있다.

[0289] 공정 1-3

[0290] 화합물 [A3]과 화합물 [A4]의 이미노화 반응, 및 p-톨루엔술포닐메틸이소시아니드를 사용한 환화 반응에 의해, 화합물 [A5]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [A3] 및 화합물 [A4]를 용매 중, 실온 내지 60°C에서 이미노화 반응을 행한다. 계속해서 생성물을 용매 중, 염기의 존재 하, 빙랭 하 내지 실온에서 p-톨루엔술포닐메틸이소시아니드와 반응시킴으로써, 화합물 [A5]를 얻을 수 있다.

[0291] 이미노화 반응의 용매로서는, 메탄을 및 디메틸포름아미드를 들 수 있다.

[0292] 염기로서는, 탄산칼륨을 들 수 있다.

[0293] 환화 반응의 용매로서는, 디메톡시에탄을 들 수 있다.

[0294] 화합물 [A3] 및 [A4]는 시판품이어도 되고, 또는 시판품을 적절하게 당업자에게 주지된 방법으로 변환하여 얻어지는 것이어도 된다.

[0295] 공정 1-4

[0296] 화합물 [A5]의 분자 내 미츠노부 반응에 의해, 화합물 [A6]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [A5]를 용매 중, 실온 내지 100°C에서, 포스핀 및 아조디카르복실산디에스테르와 반응시킴으로써, 화합물 [A6]을 얻을 수 있다.

[0297] 포스핀으로서는, 트리옥틸포스핀, 트리부틸포스핀 및 트리페닐포스핀을 들 수 있다.

[0298] 아조디카르복실산디에스테르로서는, 아조디카르복실산디이소프로필 및 아조디카르복실산디-tert-부틸을 들 수 있다.

[0299] 용매로서는, 툴루엔, 테트라하이드로푸란 및 2-메틸테트라하이드로푸란을 들 수 있다.

[0300] 공정 1-5

[0301] 화합물 [A6]과 N-메톡시-N-메틸아세트아미드의 반응에 의해, 화합물 [A7]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [A6]을 용매 중, -78°C 내지 실온에서, 염기의 존재 하, N-메톡시-N-메틸아세트아미드와 반응시킴으로써, 화합물 [A7]을 얻을 수 있다.

[0302] 염기로서는, n-부틸리튬 및 리튬디이소프로필아미드를 들 수 있다.

[0303] 용매로서는, 시클로펜틸메틸에테르, 테트라하이드로푸란 및 툴루엔을 들 수 있다.

[0304] 공정 1-6

[0305] 화합물 [A7]과 (트리플루오로메틸)트리메틸실란의 반응에 의해 화합물 [I-a1]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [A7]을 용매 중, 첨가제의 존재 하, 빙랭 하 내지 실온에서 (트리플루오로메틸)트리메틸실란과 반응시킴으로써 화합물 [I-a1]을 얻을 수 있다.

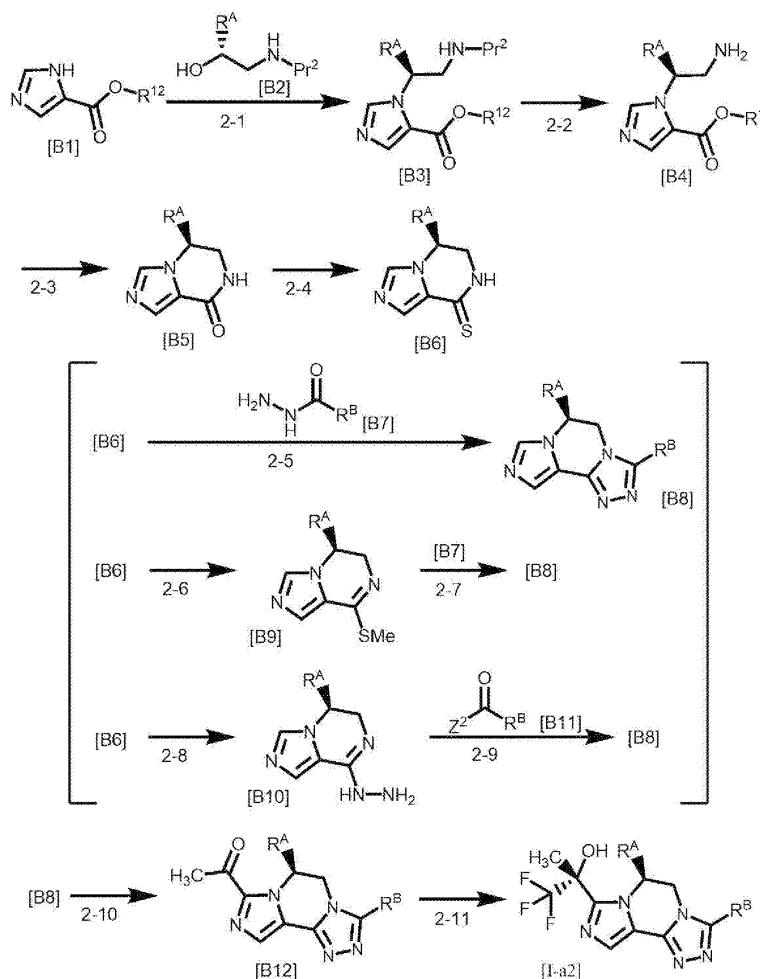
[0306] 첨가제로서는, 불화테트라-n-부틸암모늄, 아세트산리튬, 탄산칼륨 및 불화세슘을 들 수 있다.

[0307] 용매로서는, 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드 및 디메틸아세트아미드를 들 수 있다.

[0308] 화합물 [A7]의 R^A 기가 입체 장해로 되어, 디아스테레오 선택적으로 반응이 진행된다. 화합물 [I-a1]의 입체 배치는 이 반응 기구로부터 추정할 수 있고, 또한 X선 결정 구조 해석에 의해 확인할 수 있다.

[제조 방법 2]

[0310] 식 [I-a2]의 화합물은, 이하의 반응식으로 나타내어지는 제조 방법 2에 의해 얻을 수 있다.



[0311]

[0312] (식 중, R¹²는 C₁₋₄ 알킬이고;

[0313] Pr²는 tert-부톡시카르보닐 등의 아미노기의 보호기이고;

[0314] Z²는 R^BC(O)O- 또는 클로로이고;

[0315] 그 밖의 각 기호는 상기 식 [I-a]와 동의이다.)

[0316] 공정 2-1

[0317] 화합물 [B1]과 화합물 [B2]의 미츠노부 반응에 의해, 화합물 [B3]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [B1]을 용매 중, 실온 내지 100°C에서, 화합물 [B2], 포스핀 및 아조디카르복실산디에스테르와 반응시킴으로써, 화합물 [B3]을 얻을 수 있다.

[0318] 포스핀으로서는, 트리옥틸포스핀, 트리부틸포스핀 및 트리페닐포스핀을 들 수 있다.

[0319] 아조디카르복실산디에스테르로서는, 아조디카르복실산디이소프로필이나 아조디카르복실산디-tert-부틸을 들 수 있다.

[0320] 용매로서는, 툴루엔 및 테트라하이드로푸란을 들 수 있다.

[0321] 화합물 [B1] 및 화합물 [B2]는 시판품이어도 되고, 또는 시판품을 적절하게 당업자에게 주지된 방법으로 변환하여 얻어지는 것이어도 된다.

[0322] 공정 2-2

[0323] 화합물 [B3]의 아미노기의 탈보호에 의해, 화합물 [B4]를 얻을 수 있다. 예를 들어, Pr²가 tert-부톡시카르보

닐일 때, 화합물 [B3]을 용매 중, 빙랭 하 내지 실온에서, 산으로 처리함으로써 화합물 [B4]를 얻을 수 있다. 화합물 [B4]는 이 반응에서 사용한 산과의 염으로서 얻어도 된다.

[0324] 산으로서는, 트리플루오로아세트산 및 염산을 들 수 있다.

[0325] 용매로서는, 테트라히드로푸란 및 아세트산에틸을 들 수 있다.

[0326] 공정 2-3

[0327] 화합물 [B4]의 락탐화에 의해, 화합물 [B5]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [B4]를 용매 중, 빙랭 하 내지 실온에서 염기와 반응시킴으로써, 화합물 [B5]를 얻을 수 있다.

[0328] 염기로서는, 탄산수소나트륨을 들 수 있다.

[0329] 용매로서는, 메탄올 및 물을 들 수 있다.

[0330] 공정 2-4

[0331] 화합물 [B5]와 황 시약의 반응에 의해, 화합물 [B6]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [B5]를 용매 중, 실온 내지 110°C에서 황 시약과 반응시킴으로써, 화합물 [B6]을 얻을 수 있다.

[0332] 황 시약으로서는, Lawesson 시약(2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디솔피드)을 들 수 있다.

[0333] 용매로서는, 툴루엔 및 피리딘을 들 수 있다.

[0334] 공정 2-5

[0335] 화합물 [B6]과 화합물 [B7]을 사용한 환화 반응에 의해, 화합물 [B8]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [B6]을 용매 중, 100°C 내지 200°C에서 화합물 [B7]과 반응시킴으로써, 화합물 [B8]을 얻을 수 있다. 필요에 따라 마이크로웨이브 장치를 사용해도 된다.

[0336] 용매로서는, n-부탄올 및 N-메틸피롤리돈을 들 수 있다.

[0337] 화합물 [B7]은 시판품이어도 되고, 또는 시판품을 적절하게 당업자에게 주지된 방법으로 변환하여 얻어지는 것 이어도 된다.

[0338] 공정 2-6 및 2-7

[0339] 화합물 [B6]의 메틸화에 의해 화합물 [B9]를 얻은 후, 화합물 [B9]와 화합물 [B7]을 반응시킴으로써도, 화합물 [B8]을 얻을 수 있다. 화합물 [B6]의 메틸화는, 예를 들어 화합물 [B6]을 용매 중, 빙랭 하 내지 실온에서 메틸화제와 반응시킴으로써 행할 수 있다. 화합물 [B9]는 요오드화수소염 등의 염으로서 얻어도 된다.

[0340] 메틸화제로서는, 요오드화메틸을 들 수 있다.

[0341] 용매로서는, 디메틸포름아미드 및 아세톤을 들 수 있다.

[0342] 화합물 [B9]와 화합물 [B7]의 반응은, 예를 들어 공정 2-5와 마찬가지의 조작에 의해 행할 수 있다.

[0343] 화합물 [B7]은 시판품이어도 되고, 또는 시판품을 적절하게 당업자에게 주지된 방법으로 변환하여 얻어지는 것 이어도 된다.

[0344] 공정 2-8 및 2-9

[0345] 화합물 [B6]과 히드라진의 반응에 의해 화합물 [B10]을 얻은 후, 화합물 [B10]과 화합물 [B11]을 반응시킴으로써도, 화합물 [B8]을 얻을 수 있다. 화합물 [B6]과 히드라진의 반응은, 예를 들어 화합물 [B6]을 용매 중, 실온 내지 80°C에서 히드라진과 반응시킴으로써 행할 수 있다.

[0346] 용매로서는, 에탄올 및 이소프로판올을 들 수 있다.

[0347] 화합물 [B10]과 화합물 [B11]의 반응은, 화합물 [B10]을 용매 중, 산의 존재 하, 빙랭 하 내지 실온에서 화합물 [B11]과 반응시킴으로써 행할 수 있다.

[0348] 산으로서는, 트리플루오로아세트산을 들 수 있다.

[0349] 용매로서는, 클로로포름을 들 수 있다.

[0350] 화합물 [B11]은 시판품이어도 되고, 또는 시판품을 적절하게 당업자에게 주지된 방법으로 변환하여 얻어지는 것 이어도 된다.

[0351] 공정 2-10

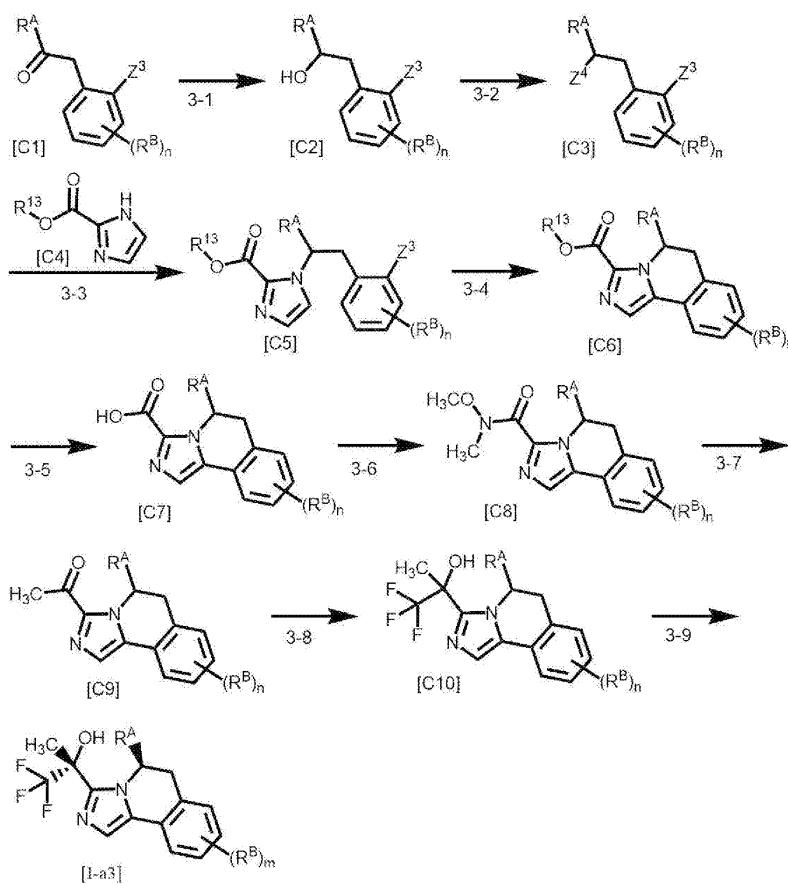
[0352] 화합물 [B8]과 N-메톡시-N-메틸아세트아미드의 반응에 의해, 화합물 [B12]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 1-5와 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [B12]를 얻을 수 있다.

[0353] 공정 2-11

[0354] 화합물 [B12]와 (트리플루오로메틸)트리메틸실란의 반응에 의해, 화합물 [I-a2]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 1-6과 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [I-a2]를 얻을 수 있다.

[0355] [제조 방법 3]

[0356] 식 [I-a3]의 화합물은, 이하의 반응식으로 나타내어지는 제조 방법 3에 의해 얻을 수 있다.



[0357]

[0358] (식 중, R¹³은 C₁₋₄ 알킬이고;

[0359] Z³은 브로모, 요오드, 트리플루오로메탄솔포닐옥시 등의 탈리기이고;

[0360] Z⁴는 클로로, 브로모, 메탄솔포닐옥시 등의 탈리기이고;

[0361] 그 밖의 각 기호는 상기 식 [I-a]와 동의이다.)

[0362] 공정 3-1

[0363] 화합물 [C1]의 카르보닐기의 환원에 의해, 화합물 [C2]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [C1]을 용매 중, 빙랭 하 내지 실온에서 환원제와 반응시킴으로써 화합물 [C2]를 얻을 수 있다.

[0364] 환원제로서는, 수소화붕소나트륨을 들 수 있다.

[0365] 용매로서는, 테트라히드로푸란 및 메탄올을 들 수 있다.

- [0366] 화합물 [C1]은 시판품이어도 되고, 또는 시판품을 적절하게 당업자에게 주지된 방법으로 변환하여 얻어지는 것 이어도 된다.
- [0367] 공정 3-2
- [0368] 화합물 [C2]의 히드록시기를 탈리기로 변환하여 화합물 [C3]을 얻을 수 있다. 예를 들어 Z^4 가 메탄솔포닐옥시 일 때, 화합물 [C2]를 용매 중, 염기의 존재 하, 빙랭 하에서 메탄솔폰산 무수물과 반응시킴으로써, 화합물 [C3]을 얻을 수 있다.
- [0369] 염기로서는, 트리에틸아민을 들 수 있다.
- [0370] 용매로서는, 테트라히드로푸란, 클로로포름 및 디클로로메탄을 들 수 있다.
- [0371] 공정 3-3
- [0372] 화합물 [C3]과 화합물 [C4]의 반응에 의해, 화합물 [C5]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [C3]을 용매 중, 염기의 존재 하, 실온 내지 80°C 에서 화합물 [C4]와 반응시킴으로써, 화합물 [C5]를 얻을 수 있다.
- [0373] 염기로서는, 탄산세슘을 들 수 있다.
- [0374] 용매로서는, 디메틸포름아미드를 들 수 있다.
- [0375] 화합물 [C4]는 시판품이어도 되고, 또는 시판품을 적절하게 당업자에게 주지된 방법으로 변환하여 얻어지는 것 이어도 된다.
- [0376] 공정 3-4
- [0377] 화합물 [C5]의 분자 내 환화 반응에 의해, 화합물 [C6]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [C5]를 용매 중, 금속 촉매, 배위자 및 염기의 존재 하, 120°C 에서 반응시킴으로써 화합물 [C6]을 얻을 수 있다.
- [0378] 금속 촉매로서는, 아세트산팔라듐(II)를 들 수 있다.
- [0379] 배위자로서는, 디-1-아다만틸-n-부틸포스핀 및 2-디시클로헥실포스피노-2', 6'-디메톡시비페닐을 들 수 있다.
- [0380] 염기로서는, 탄산칼륨을 들 수 있다.
- [0381] 용매로서는, 디메틸아세트아미드를 들 수 있다.
- [0382] 공정 3-5
- [0383] 화합물 [C6]의 에스테르기의 가수 분해에 의해, 화합물 [C7]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [C6]을 용매 중, 빙랭 하 내지 60°C 에서, 알칼리로 처리함으로써, 화합물 [C7]을 얻을 수 있다.
- [0384] 알칼리로서는, 수산화리튬 및 수산화나트륨을 들 수 있다.
- [0385] 용매로서는, 메탄올, 에탄올 및 물을 들 수 있다.
- [0386] 공정 3-6
- [0387] 화합물 [C7]과 N,O-디메틸히드록실아민의 아미드화 반응에 의해, 화합물 [C8]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [C7]을 용매 중, 염기 및 촉합제의 존재 하, 빙랭 하 내지 실온에서 N,O-디메틸히드록실아민과 반응시킴으로써, 화합물 [C8]을 얻을 수 있다.
- [0388] 염기로서는, 디이소프로필에틸아민 및 트리에틸아민을 들 수 있다.
- [0389] 촉합제로서는, HATU를 들 수 있다.
- [0390] 용매로서는, 디메틸포름아미드를 들 수 있다.
- [0391] 공정 3-7
- [0392] 화합물 [C8]과 메틸마그네슘할라이드의 반응에 의해, 화합물 [C9]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [C8]을 용매 중, 0°C 내지 실온에서 메틸마그네슘할라이드와 반응시킴으로써 화합물 [C9]를 얻을 수 있다.
- [0393] 메틸마그네슘할라이드로서는, 브롬화메틸마그네슘을 들 수 있다.

[0394] 용매로서는, 테트라하이드로푸란 및 디에틸에테르를 들 수 있다.

[0395] 공정 3-8

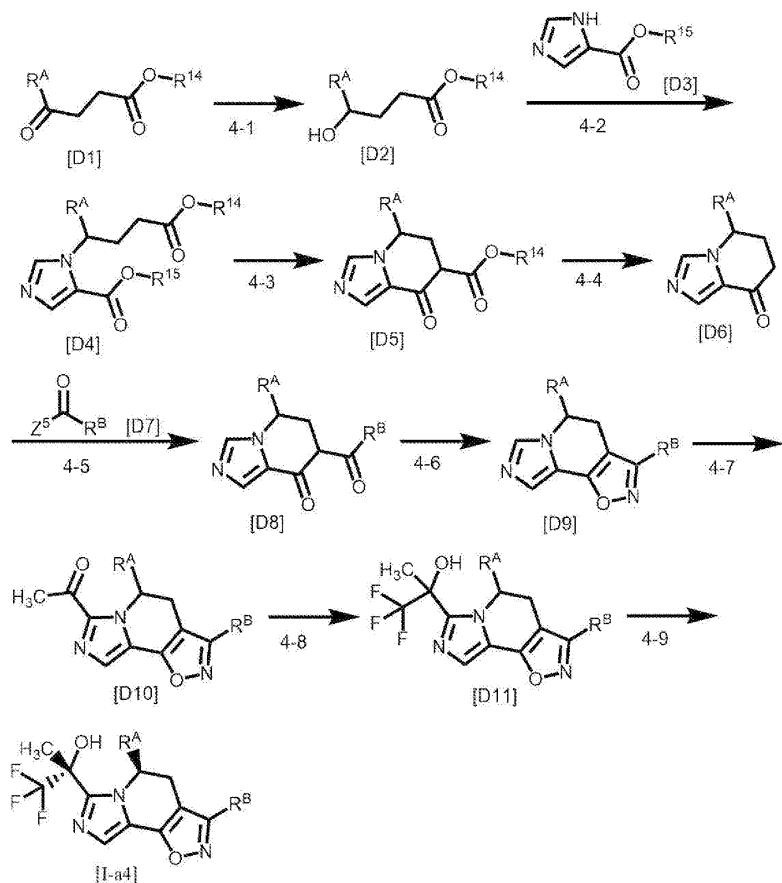
[0396] 화합물 [C9]와 (트리플루오로메틸)트리메틸실란의 반응에 의해, 화합물 [C10]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 1-6과 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [C10]을 얻을 수 있다.

[0397] 공정 3-9

[0398] 화합물 [C10]을 키랄 칼럼 크로마토그래피로 정제함으로써, 화합물 [I-a3]을 얻을 수 있다. 화합물 [I-a3]의 입체 배치는, 예를 들어 X선 결정 구조 해석에 의해 결정할 수 있다.

[0399] [제조 방법 4]

[0400] 식 [I-a4]의 화합물은, 이하의 반응식으로 나타내어지는 제조 방법 4에 의해 얻을 수 있다.



[0401]

[0402] (식 중, R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 독립적으로 C₁₋₄ 알킬이고;

[0403] Z⁵는 C₁₋₄ 알콕시 또는 클로로이고;

[0404] 그 밖의 각 기호는 상기 식 [I-a]와 동의이다.)

[0405] 공정 4-1

[0406] 화합물 [D1]의 카르보닐기의 환원에 의해, 화합물 [D2]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [D1]을 용매 중, -78°C 내지 실온에서 환원제와 반응시킴으로써 화합물 [D2]를 얻을 수 있다.

[0407] 환원제로서는, 수소화붕소나트륨을 들 수 있다.

[0408] 용매로서는, 메탄올 및 테트라하이드로푸란을 들 수 있다.

[0409] 화합물 [D1]은 시판품이어도 되고, 또는 시판품을 적절하게 당업자에게 주지된 방법으로 변환하여 얻어지는 것

이어도 된다.

[0410] 공정 4-2

화합물 [D2]와 화합물 [D3]의 미츠노부 반응에 의해, 화합물 [D4]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 2-1과 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [D4]를 얻을 수 있다.

화합물 [D3]은 시판품이어도 되고, 또는 시판품을 적절하게 당업자에게 주지된 방법으로 변환하여 얻어지는 것 이어도 된다.

[0413] 공정 4-3

화합물 [D4]의 분자 내 클라이젠 축합에 의해, 화합물 [D5]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [D4]를 용매 중, 실온 내지 110°C에서, 염기로 처리함으로써, 화합물 [D5]를 얻을 수 있다.

[0415] 염기로서는, 칼륨tert-부톡시드를 들 수 있다.

[0416] 용매로서는, 툴루엔 및 테트라히드로푸란을 들 수 있다.

[0417] 공정 4-4

화합물 [D5]의 에스테르기의 탈탄산에 의해, 화합물 [D6]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [D5]를 용매 중, 100°C 내지 160°C에서, 산 또는 염화나트륨으로 처리함으로써, 화합물 [D6]을 얻을 수 있다.

[0419] 산으로서는, 염산을 들 수 있다.

[0420] 용매로서는, 물 및 디메틸су 폴리시드를 들 수 있다.

[0421] 공정 4-5 및 4-6

화합물 [D6]과 화합물 [D7]의 반응에 의해, 화합물 [D8]을 얻은 후, 화합물 [D8]과 히드록실아민의 환화 반응에 의해, 화합물 [D9]를 얻을 수 있다. 화합물 [D8]은, 예를 들어 화합물 [D6]을 용매 중, 염기의 존재 하, 0°C 내지 70°C에서 화합물 [D7]과 반응시킴으로써 얻을 수 있다.

[0423] 염기로서는, 수소화나트륨 및 리튬비스(트리메틸실릴)아미드를 들 수 있다.

[0424] 용매로서는, 테트라히드로푸란을 들 수 있다.

[0425] 화합물 [D7]은 시판품이어도 되고, 또는 시판품을 적절하게 당업자에게 주지된 방법으로 변환하여 얻어지는 것 이어도 된다.

[0426] 화합물 [D9]는, 예를 들어 화합물 [D8]을 용매 중, 70°C 내지 110°C에서 히드록실아민과 반응시킴으로써 얻을 수 있다. 필요에 따라 산을 사용해도 된다.

[0427] 산으로서는, 농황산을 들 수 있다.

[0428] 용매로서는, 아세트산 및 메탄올을 들 수 있다.

[0429] 공정 4-7

[0430] 화합물 [D9]와 N-메톡시-N-메틸아세트아미드의 반응에 의해, 화합물 [D10]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 1-5과 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [D10]을 얻을 수 있다.

[0431] 공정 4-8

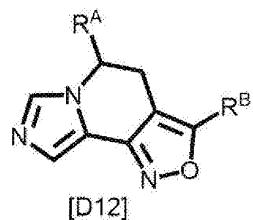
[0432] 화합물 [D10]과 (트리플루오로메틸)트리메틸실란의 반응에 의해, 화합물 [D11]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 1-6과 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [D11]을 얻을 수 있다.

[0433] 공정 4-9

[0434] 화합물 [D11]을 키랄 칼륨 크로마토그래피로 정제함으로써, 화합물 [I-a4]를 얻을 수 있다. 화합물 [I-a4]의 입체 배치는, 예를 들어 X선 결정 구조 해석에 의해 결정할 수 있다.

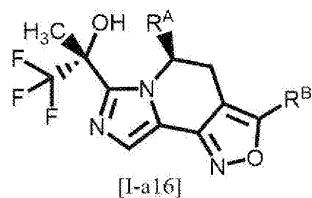
[0435] [제조 방법 4-a]

[0436] 제조 방법 4의 공정 4-6에 있어서, 화합물 [D9]와 함께 식:



[0437]

[0438] 로 표시되는 화합물 [D12]를 얻을 수 있다. 화합물 [D12]를 사용하여 공정 4-7 내지 공정 4-9와 마찬가지의 반응을 행함으로써, 식:

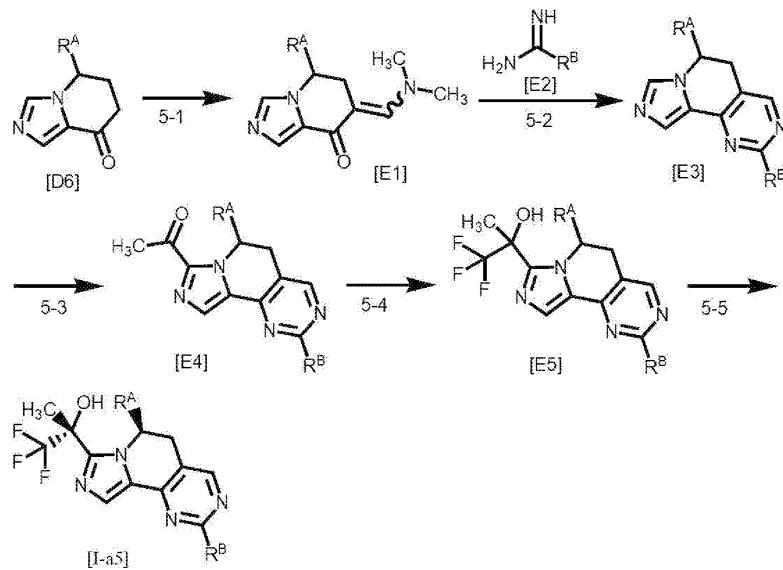


[0439]

[0440] 으로 표시되는 화합물 [I-a16]을 얻을 수 있다. 화합물 [I-a16]의 입체 배치는, 예를 들어 X선 결정 구조 해석에 의해 결정할 수 있다.

[0441] [제조 방법 5]

[0442] 식 [I-a5]의 화합물은, 이하의 반응식으로 나타내어지는 제조 방법 5에 의해 얻을 수 있다.



[0443]

[0444] (식 중, 각 기호는 상기 식 [I-a]와 동의이다.)

[0445] 공정 5-1

[0446]

화합물 [D6]을 tert-부톡시비스(디메틸아미노)메탄과 반응시킴으로써, 화합물 [E1]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [D6]을 용매 중, 실온 내지 110°C에서 tert-부톡시비스(디메틸아미노)메탄과 반응시킴으로써, 화합물 [E1]을 얻을 수 있다.

[0447]

용매로서는, 디옥산을 들 수 있다.

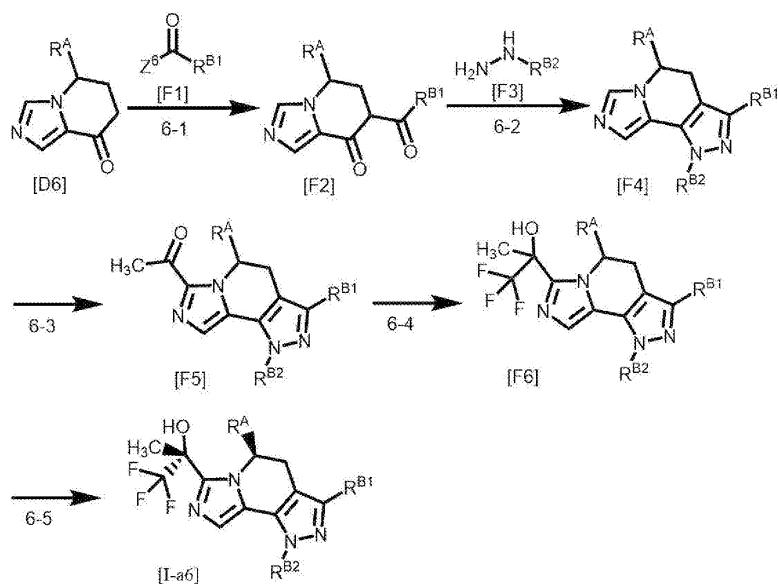
[0448]

공정 5-2

[0449]

화합물 [E1]과 화합물 [E2]의 환화 반응에 의해, 화합물 [E3]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [E1]을 용매 중, 염기의 존재 하, 실온 내지 78°C에서 화합물 [E2]와 반응시킴으로써, 화합물 [E3]을 얻을 수 있다.

- [0450] 염기로서는, 나트륨에톡시드를 들 수 있다.
- [0451] 용매로서는, 에탄올을 들 수 있다.
- [0452] 화합물 [E2]는 시판품이어도 되고, 또는 시판품을 적절하게 당업자에게 주지된 방법으로 변환하여 얻어지는 것 이어도 된다.
- [0453] 공정 5-3
- [0454] 화합물 [E3]과 N-메톡시-N-메틸아세트아미드의 반응에 의해, 화합물 [E4]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 1-5와 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [E4]를 얻을 수 있다.
- [0455] 공정 5-4
- [0456] 화합물 [E4]와 (트리플루오로메틸)트리메틸실란의 반응에 의해, 화합물 [E5]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 1-6과 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [E5]를 얻을 수 있다.
- [0457] 공정 5-5
- [0458] 화합물 [E5]를 키랄 칼럼 크로마토그래피로 정제함으로써, 화합물 [I-a5]를 얻을 수 있다. 화합물 [I-a5]의 입체 배치는, 예를 들어 X선 결정 구조 해석에 의해 결정할 수 있다.
- [0459] [제조 방법 6]
- [0460] 식 [I-a6]의 화합물은, 이하의 반응식으로 나타내어지는 제조 방법 6에 의해 얻을 수 있다.



- [0461]
- [0462] (식 중, R^{B1} 및 R^{B2}는 각각 독립적으로 상기 식 [I-a]에 있어서의 R^B와 동의이고;
- [0463] Z⁶은 C₁₋₄ 알콕시 또는 클로로이고;
- [0464] 그 밖의 각 기호는 상기 식 [I-a]와 동의이다.)
- [0465] 공정 6-1
- [0466] 화합물 [D6]과 화합물 [F1]의 반응에 의해, 화합물 [F2]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 4-5와 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [F2]를 얻을 수 있다.
- [0467] 화합물 [F1]은 시판품이어도 되고, 또는 시판품을 적절하게 당업자에게 주지된 방법으로 변환하여 얻어지는 것 이어도 된다.
- [0468] 공정 6-2
- [0469] 화합물 [F2]와 화합물 [F3]에 의한 피라졸 환화 반응에 의해, 화합물 [F4]를 얻을 수 있다. 예를 들어 화합물

[F2]를 용매 중, 실온 내지 100°C에서 화합물 [F3]과 반응시킴으로써, 화합물 [F4]를 얻을 수 있다.

[0470] 용매로서는, 아세트산 및 에탄올을 들 수 있다.

[0471] 화합물 [F3]은 시판품이어도 되고, 또는 시판품을 적절하게 당업자에게 주지된 방법으로 변환하여 얻어지는 것 이어도 된다.

[0472] 공정 6-3

[0473] 화합물 [F4]와 N-메톡시-N-메틸아세트아미드의 반응에 의해, 화합물 [F5]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 1-5와 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [F5]를 얻을 수 있다.

[0474] 공정 6-4

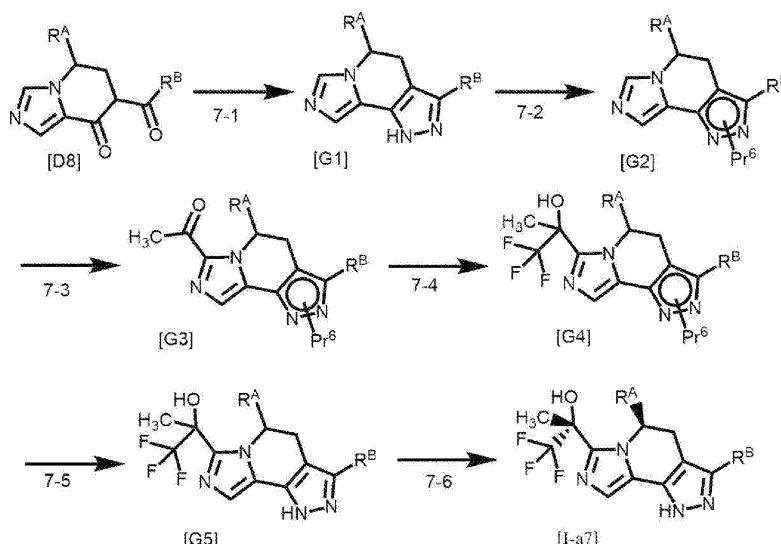
[0475] 화합물 [F5]와 (트리플루오로메틸)트리메틸실란의 반응에 의해, 화합물 [F6]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 1-6과 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [F6]을 얻을 수 있다.

[0476] 공정 6-5

[0477] 화합물 [F6]을 키랄 칼럼 크로마토그래피로 정제함으로써, 화합물 [I-a6]을 얻을 수 있다. 화합물 [I-a6]의 입체 배치는, 예를 들어 X선 결정 구조 해석에 의해 결정할 수 있다.

[0478] [제조 방법 7]

[0479] 식 [I-a7]의 화합물은, 이하의 반응식으로 나타내어지는 제조 방법 7에 의해 얻을 수 있다.



[0480]

[0481] (식 중, Pr⁶은 p-메톡시벤질 등의 피라졸의 보호기이고;

[0482] 그 밖의 각 기호는 상기 식 [I-a]와 동의이다.)

[0483] 공정 7-1

[0484] 화합물 [D8]과 히드라진의 피라졸 환화 반응에 의해, 화합물 [G1]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 6-2와 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [G1]을 얻을 수 있다.

[0485] 공정 7-2

[0486] 화합물 [G1]의 피라졸에 대한 보호기의 도입에 의해, 화합물 [G2]를 얻을 수 있다. 예를 들어, Pr⁶이 p-메톡시벤질기일 때, 화합물 [G1]을 용매 중, 염기의 존재 하, 빙랭 하 내지 실온에서 p-메톡시벤질클로라이드와 반응시킴으로써, 화합물 [G2]를 얻을 수 있다. 여기서, 보호기 Pr⁶은 피라졸의 2개의 질소 원자 중, 어느 것에 결합해도 된다.

[0487] 용매로서는, 테트라히드로푸란을 들 수 있다.

[0488] 염기로서는, 수소화나트륨을 들 수 있다.

[0489] 공정 7-3

[0490] 화합물 [G2]와 N-메톡시-N-메틸아세트아미드의 반응에 의해, 화합물 [G3]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 1-5와 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [G3]을 얻을 수 있다.

[0491] 공정 7-4

[0492] 화합물 [G3]과 (트리플루오로메틸)트리메틸실란의 반응에 의해, 화합물 [G4]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 1-6과 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [G4]를 얻을 수 있다.

[0493] 공정 7-5

[0494] 화합물 [G4]의 피라졸의 탈보호에 의해, 화합물 [G5]를 얻을 수 있다. 예를 들어, Pr^6O p-메톡시벤질기일 때, 화합물 [G4]를 용매 중, 60°C 내지 80°C에서, 산으로 처리함으로써, 화합물 [G5]를 얻을 수 있다.

[0495] 산으로서는, 트리플루오로아세트산을 들 수 있다.

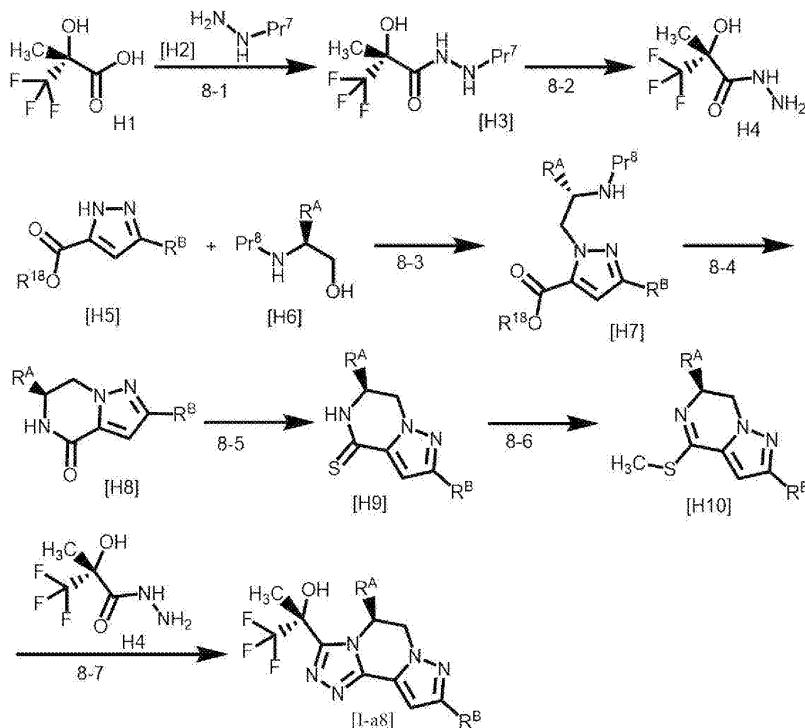
[0496] 용매로서는, 디클로로메탄을 들 수 있다.

[0497] 공정 7-6

[0498] 화합물 [G5]를 키랄 칼럼 크로마토그래피로 정제함으로써, 화합물 [I-a7]을 얻을 수 있다. 화합물 [I-a7]의 입체 배치는, 예를 들어 X선 결정 구조 해석에 의해 결정할 수 있다.

[0499] [제조 방법 8]

[0500] 식 [I-a8]의 화합물은, 이하의 반응식으로 나타내어지는 제조 방법 8에 의해 얻을 수 있다.



[0501]

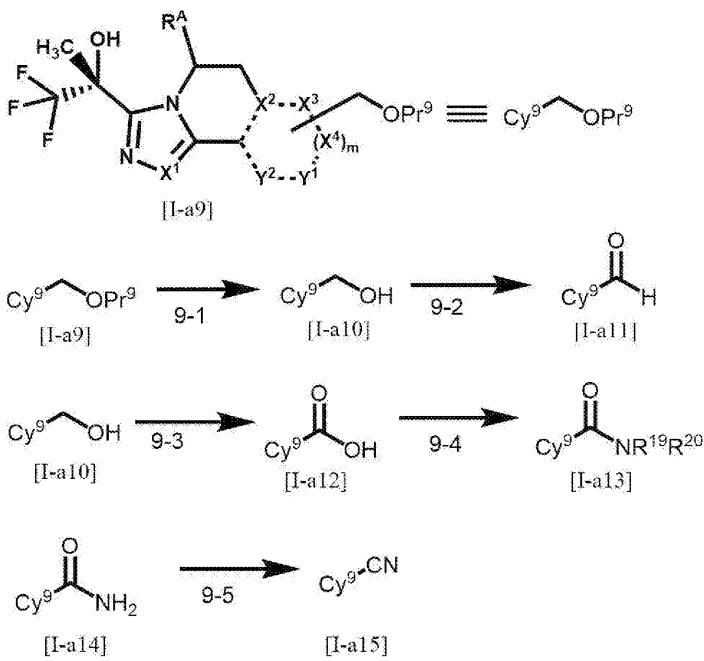
[0502] (식 중, R^{18} 은 C_{1-4} 알킬이고;

[0503] Pr^7 및 Pr^8 은 각각 tert-부톡시카르보닐 등의 아미노기의 보호기이고;

[0504] 그 밖의 각 기호는 상기 식 [I-a]와 동의이다.)

[0505] 공정 8-1

- [0506] (R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로파온산(화합물 H1)과 화합물 [H2]를 반응시킴으로써, 화합물 [H3]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 H1을 용매 중, 축합제의 존재 하, 빙랭 하 내지 실온에서 화합물 [H2]와 반응시킴으로써, 화합물 [H3]을 얻을 수 있다.
- [0507] 축합제로서는, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염 및 1-히드록시벤조트리아졸 1수화물을 들 수 있다.
- [0508] 용매로서는, 아세토니트릴 및 디메틸포름아미드를 들 수 있다.
- [0509] 화합물 [H2]는 시판품이어도 되고, 또는 시판품을 적절하게 당업자에게 주지된 방법으로 변환하여 얻어지는 것 이어도 된다.
- [0510] 공정 8-2
- [0511] 화합물 [H3]의 탈보호에 의해, (R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로판하이드라진(화합물 H4)을 얻을 수 있다. 예를 들어, Pr^7 이 tert-부톡시카르보닐인 경우, 화합물 [H3]을 용매 중, 빙랭 하 내지 실온에서, 산으로 처리함으로써 화합물 H4를 얻을 수 있다. 화합물 H4는 이 반응에서 사용한 산과의 염으로서 얻어도 된다.
- [0512] 산으로서는, 트리플루오로아세트산 및 염산을 들 수 있다.
- [0513] 용매로서는, 테트라히드로푸란, 아세트산에틸 및 클로로포름을 들 수 있다.
- [0514] 공정 8-3
- [0515] 화합물 [H5]와 화합물 [H6]의 미즈노부 반응에 의해, 화합물 [H7]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 2-1과 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [H7]을 얻을 수 있다.
- [0516] 화합물 [H5] 및 화합물 [H6]은 시판품이어도 되고, 또는 시판품을 적절하게 당업자에게 주지된 방법으로 변환하여 얻어지는 것 이어도 된다.
- [0517] 공정 8-4
- [0518] 화합물 [H7]의 아미노기의 탈보호 및 락탐화에 의해, 화합물 [H8]을 얻을 수 있다. 아미노기의 탈보호는, 예를 들어 공정 2-2와 마찬가지의 조작에 의해 행할 수 있다. 락탐화는, 예를 들어 공정 2-3과 마찬가지의 조작에 의해 행할 수 있다.
- [0519] 공정 8-5
- [0520] 화합물 [H8]과 황 시약의 반응에 의해, 화합물 [H9]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 2-4와 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [H9]를 얻을 수 있다.
- [0521] 공정 8-6
- [0522] 화합물 [H9]의 메틸화에 의해, 화합물 [H10]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 2-6과 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [H10]을 얻을 수 있다.
- [0523] 공정 8-7
- [0524] 화합물 [H10]과 화합물 H4의 환화 반응에 의해, 화합물 [I-a8]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [H10]을 용매 중, 산의 존재 하, 60°C 내지 120°C 에서 화합물 H4와 반응시킴으로써, 화합물 [I-a8]을 얻을 수 있다.
- [0525] 산으로서는, 아세트산을 들 수 있다.
- [0526] 용매로서는, 이소프로판올 및 물을 들 수 있다.
- [0527] [제조 방법 9]
- [0528] 제조 방법 1 내지 8에 있어서, 적절한 단계에서 관능기 변환함으로써 원하는 R^B 를 갖는 화합물을 얻을 수 있다. 예를 들어, 제조 방법 1 내지 8 중 어느 것으로 얻어진 화합물 [I-a9]를 이하의 반응식에 나타내어지는 제조 방법 9로 변환함으로써, 화합물 [I-a10] 내지 [I-a15]를 얻을 수 있다.



[0529]

[0530] (식 중, Pr⁹는 p-메톡시벤질 등의 히드록시기의 보호기이고;

[0531]

R¹⁹ 및 R²⁰은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이고;

[0532]

그 밖의 각 기호는 상기 식 [I-a]와 동의이다.)

[0533]

공정 9-1

[0534]

화합물 [I-a9]의 히드록시기의 탈보호에 의해, 화합물 [I-a10]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [I-a9]를 용매 중, 실온에 있어서 산으로 처리함으로써, 화합물 [I-a10]을 얻을 수 있다.

[0535]

산으로서는, 트리플루오로아세트산을 들 수 있다.

[0536]

용매로서는, 디클로로메탄을 들 수 있다.

[0537]

공정 9-2

[0538]

화합물 [I-a10]의 히드록시기의 산화에 의해, 화합물 [I-a11]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 1-2와 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [I-a11]을 얻을 수 있다.

[0539]

공정 9-3

[0540]

화합물 [I-a10]의 히드록시기의 산화에 의해, 화합물 [I-a12]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [I-a10]을 용매 중, 실온에서 산화제와 반응시킴으로써 화합물 [I-a12]를 얻을 수 있다.

[0541]

산화제로서는, 과망간산칼륨을 들 수 있다.

[0542]

용매로서는, 아세톤을 들 수 있다.

[0543]

공정 9-4

[0544]

화합물 [I-a12]와 HNR¹⁹R²⁰의 아미드화에 의해, 화합물 [I-a13]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [I-a12]를 용매 중, 염기 및 축합제의 존재 하, 빙랭 하 내지 실온에서 HNR¹⁹R²⁰과 반응시킴으로써, 화합물 [I-a13]을 얻을 수 있다.

[0545]

염기로서는, 디이소프로필에틸아민 및 트리에틸아민을 들 수 있다.

[0546]

축합제로서는, HATU를 들 수 있다.

[0547]

용매로서는, 디메틸포름아미드를 들 수 있다.

[0548] 이 공정에 있어서, $\text{HNR}^{19}\text{R}^{20}$ 의 R^{19} 및 R^{20} 이 모두 수소일 때, 화합물 [I-a14]를 얻을 수 있다.

[0549] 공정 9-5

[0550] 화합물 [I-a14]의 시아노화 반응에 의해, 화합물 [I-a15]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [I-a14]를 용매 중, 염기의 존재 하, 냉각 하 내지 실온에서 산 무수물과 반응시킴으로써, 화합물 [I-a15]를 얻을 수 있다.

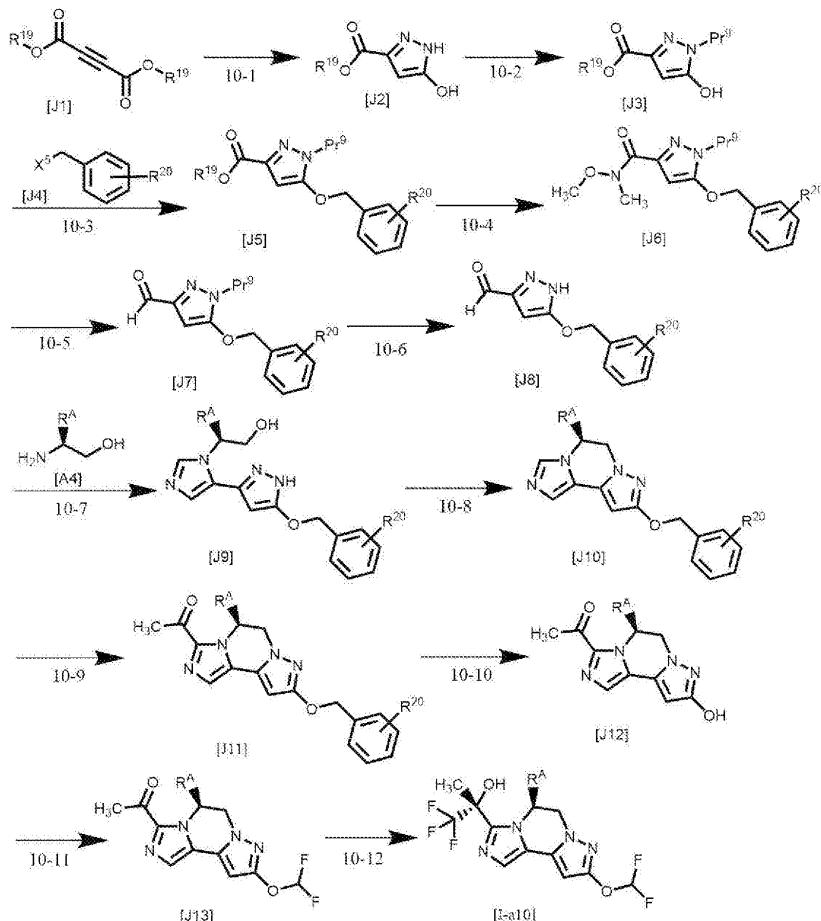
[0551] 염기로서는, 피리딘을 들 수 있다.

[0552] 산 무수물로서는, 무수 트리플루오로아세트산을 들 수 있다.

[0553] 용매로서는, 1,4-디옥산을 들 수 있다.

[0554] [제조 방법 10]

[0555] 식 [I-a10]의 화합물은, 이하의 반응식으로 나타내어지는 제조 방법 10에 의해 얻을 수 있다.



[0556]

[0557] (식 중, R^{19} 는 C_{1-4} 알킬이고;

[0558] R^{20} 은 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬 또는 니트로이고;

[0559] Pr^9 는 2-테트라하이드로피라닐 등의 피라졸의 보호기이고;

[0560] X^5 는 클로로, 브로모, 메탄술포닐옥시 등의 탈리기이고;

[0561] 그 밖의 각 기호는 상기 식 [I-a]와 동의이다.)

[0562] 공정 10-1

[0563] 화합물 [J1]과 히드라진의 반응에 의해, 화합물 [J2]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [J1]을 용매 중, 실

온에서 히드라진과 반응시킴으로써, 화합물 [J2]를 얻을 수 있다. 필요에 따라 산의 존재 하에서 반응시켜도 된다.

[0564] 용매로서는, 아세토니트릴, 틀루엔 및 에탄올을 들 수 있다.

[0565] 산으로서는, 아세트산을 들 수 있다.

[0566] 화합물 [J1]은 시판품이어도 되고, 또는 시판품을 적절하게 당업자에게 주지된 방법으로 변환하여 얻어지는 것 이어도 된다.

[0567] 공정 10-2

[0568] 화합물 [J2]의 피라졸에 대한 보호기의 도입에 의해, 화합물 [J3]을 얻을 수 있다. 예를 들어, Pr⁹가 2-테트라 히드로피라닐기일 때, 화합물 [J2]를 용매 중, 산의 존재 하, 실온에서 3,4-디히드로-2H-피란과 반응시킴으로써, 화합물 [J3]을 얻을 수 있다.

[0569] 용매로서는, 아세토니트릴 및 N,N-디메틸포름아미드를 들 수 있다.

[0570] 산으로서는, 피리디늄p-톨루엔솔포네이트 및 p-톨루엔솔폰산을 들 수 있다.

[0571] 공정 10-3

[0572] 화합물 [J3]과 화합물 [J4]의 반응에 의해, 화합물 [J5]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [J3]을 용매 중, 염기의 존재 하, 실온에서 화합물 [J4]와 반응시킴으로써, 화합물 [J5]를 얻을 수 있다.

[0573] 용매로서는, N-메틸피롤리돈, N,N-디메틸포름아미드, 아세토니트릴, 틀루엔, 아세트산이소프로필, 테트라히드로 푸란 및 디메틸솔록시드를 들 수 있다.

[0574] 염기로서는, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 탄산리튬, 칼륨tert-부톡시드, 아세트산칼륨, 인산칼륨, 1,8-디 아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔(DBU), N,N-디이소프로필에틸아민을 들 수 있다.

[0575] 화합물 [J4]는 시판품이어도 되고, 또는 시판품을 적절하게 당업자에게 주지된 방법으로 변환하여 얻어지는 것 이어도 된다.

[0576] 공정 10-4

[0577] 화합물 [J5]의 에스테르를 가수 분해한 후, N,O-디메틸히드록실아민과의 아미드화 반응에 의해, 화합물 [J6]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [J5]를 용매 중, 알칼리와 반응시켜 에스테르의 가수 분해를 행한 후, 축합제의 존재 하, 실온에서 N,O-디메틸히드록실아민과 반응시킴으로써, 화합물 [J6]을 얻을 수 있다.

[0578] 알칼리로서는, 수산화나트륨을 들 수 있다.

[0579] 축합제로서는, WSC·HCl 및 HOBt의 조합을 들 수 있다.

[0580] 용매로서는, 1,2-디메톡시에탄을 들 수 있다.

[0581] 공정 10-5

[0582] 화합물 [J6]의 환원에 의해, 화합물 [J7]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [J6]을 용매 중, 빙랭 하에서 환원제와 반응시킴으로써, 화합물 [J7]을 얻을 수 있다.

[0583] 환원제로서는, 수소화 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄나트륨을 들 수 있다.

[0584] 용매로서는, 틀루엔 및 1,2-디메톡시에탄을 들 수 있다.

[0585] 공정 10-6

[0586] 화합물 [J7]의 피라졸의 보호기의 탈보호에 의해, 화합물 [J8]을 얻을 수 있다. 예를 들어 Pr⁹가 2-테트라히드로피라닐기일 때, 화합물 [J7]을 용매 중, 실온에서 산으로 처리함으로써, 화합물 [J8]을 얻을 수 있다.

[0587] 산으로서는, 염산, 메탄솔폰산, 황산 및 인산을 들 수 있다.

[0588] 용매로서는, 1,2-디메톡시에탄을 들 수 있다.

[0589] 공정 10-7

- [0590] 화합물 [J8]과 화합물 [A4]의 반응에 의해, 화합물 [J9]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 1-3과 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [J9]를 얻을 수 있다.
- [0591] 공정 10-8
- [0592] 화합물 [J9]의 분자 내 미츠노부 반응에 의해, 화합물 [J10]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 1-4와 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [J10]을 얻을 수 있다. 화합물 [J10]은 염산 등의 산과의 염으로서 얻어도 된다.
- [0593] 공정 10-9
- [0594] 화합물 [J10]과 N-메톡시-N-메틸아세트아미드의 반응에 의해, 화합물 [J11]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 1-5와 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [J11]을 얻을 수 있다.
- [0595] 공정 10-10
- [0596] 화합물 [J11]의 탈보호에 의해, 화합물 [J12]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [J11]을 실온 내지 50°C에서, 산으로 처리함으로써, 화합물 [J12]를 얻을 수 있다. 화합물 [J12]는 사용한 산과의 염으로서 얻어도 된다.
- [0597] 산으로서는, 농염산을 들 수 있다.
- [0598] 공정 10-11
- [0599] 화합물 [J12]와 (브로모디플루오로메틸)포스폰산디에틸의 반응에 의해, 화합물 [J13]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [J12]를 용매 중, 염기의 존재 하, 실온에서 (브로모디플루오로메틸)포스폰산디에틸과 반응시킴으로써, 화합물 [J13]을 얻을 수 있다.
- [0600] 용매로서는, 아세토니트릴, 1,2-디메톡시에탄 및 테트라히드로푸란을 들 수 있다.
- [0601] 염기로서는, 수산화칼륨, 수산화리튬 및 테트라부틸암모늄히드록시드를 들 수 있다.
- [0602] 공정 10-12
- [0603] 화합물 [J13]과 (트리플루오로메틸)트리메틸실란의 반응에 의해, 화합물 [I-a10]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 공정 1-6과 마찬가지의 조작에 의해, 화합물 [I-a10]을 얻을 수 있다. 화합물 [J13]의 R^A 기가 입체 장해로 되어, 디아스테레오 선택적으로 반응이 진행된다. 화합물 [I-a10]의 입체 배치는 이 반응 기구로부터 추정할 수 있고, 또한 X선 결정 구조 해석에 의해 확인할 수 있다.
- [0604] **실시예**
- [0605] 다음에, 본 발명의 식 [I-a]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법을 이하의 제조예에 의해, 구체적으로 설명한다. 그러나, 식 [I-a]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법은, 이들 제조예로 한정되는 것은 아니다.
- [0606] %는, 특별히 언급하지 않는 한 중량%를 나타낸다. 혼합 용매에 있어서 나타낸 비는, 특별히 언급하지 않는 한 용량비를 나타낸다.
- [0607] 실시예 중, 약호는 이하와 같다.
- [0608] DMSO: 디메틸су 폭시드
- [0609] M: mol/L
- [0610] N: 규정
- [0611] HATU: 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우라늄헥사플루오로인산염
- [0612] WSC · HC1: 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염
- [0613] HOEt · H₂O: 1-히드록시벤조트리아졸 1수화물
- [0614] ¹H-NMR의 측정 결과의 표기에는 이하의 약호를 사용한다.
- [0615] s: 싱글렛(singlet), d: 더블렛(doublet), dd: 더블 더블렛(double doublet), dt: 더블 트리플렛(double triplet)

triplet), t: 트리플렛(triplet), q: 콰르텟(quartet), dq: 더블 콰르텟(double quartet), m: 멀티플렛(multiplet), brs: 브로드 싱글렛(broad singlet), brm: 브로드 멀티플렛(broad multiplet), J: 커플링 상수(coupling constant), Hz: 헤르츠(Hertz)

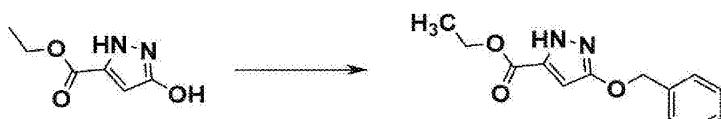
[0616] $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 CDCl_3 또는 DMSO-D_6 중, 테트라메틸실란을 내부 표준으로 하여 측정하고, 전체 δ 값을 ppm으로 나타내었다.

[0617] 제조예 1

[0618] (R)-2-((S)-9-(디플루오로메톡시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-3-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올(실시예 23의 화합물)의 합성

[0619] 제1 공정

[0620] 에틸3-(벤질옥시)-1H-피라졸-5-카르복실레이트



[0621]

[0622] 에틸3-히드록시-1H-피라졸-5-카르복실레이트(10g)에 테트라하이드로푸란(100ml)을 혼합하였다. 이 혼합물에 벤질알코올(7.99ml)과 트리페닐포스핀(18.48g)을 첨가하였다. 빙랭 하, 아조디카르복실산디이소프로필(13.7ml)을 적하하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 아세트산에틸(70ml)과 헥산(140ml)을 첨가하여, 실온에서 교반하였다. 석출된 고체를 여과 분별하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=92:8로부터 헥산:아세트산에틸=47:53)로 정제함으로써, 표제 화합물의 조생성물(20g)을 얻었다. 이 조생성물은 추가적인 정제는 하지 않고, 다음 공정으로 진행시켰다.

[0623] 제2 공정

[0624] (3-(벤질옥시)-1H-피라졸-5-일)메탄올



[0625]

[0626] 앞서의 공정에서 얻어진 에틸3-(벤질옥시)-1H-피라졸-5-카르복실레이트의 조생성물(19g)을 시클로펜틸메틸에테르(70ml)에 용해하였다. 빙랭 하, 이 용액을 수소화붕소리튬(4.17g)의 시클로펜틸메틸에테르(150ml) 용액에 적하하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 5분간 교반하였다. 빙랭 하, 메탄올(8ml)의 시클로펜틸메틸에테르(50ml) 용액, 메탄올(8ml), 메탄올(8ml)을 순차적으로 적하하였다. 0°C에서 10분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화염화암모늄 수용액과 1N 염산 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=16:84로부터 아세트산에틸, 그 후 아세트산에틸:메탄올=82:18)로 정제함으로써, 표제 화합물(8.2g)을 얻었다.

[0627] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 4.66(s, 2H), 5.19(s, 2H), 5.64(s, 1H), 7.26-7.47(m, 5H)

[0628] 제3 공정

[0629] 3-(벤질옥시)-1H-피라졸-5-카르발데히드



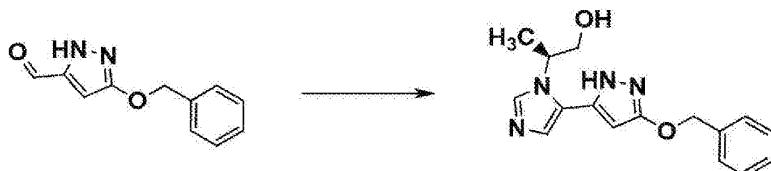
[0630]

[0631] 앞서의 공정에서 얻어진 (3-(벤질옥시)-1H-피라졸-5-일)메탄올(8.2g)을 1,2-디메톡시에탄(164ml)에 용해하였다.

실온에서 이산화망간(41g)을 첨가하고, 80°C에서 1.5시간 교반하였다. 냉장 후, 셀라이트 여과하고, 여액을 감압 농축함으로써, 표제 화합물의 조생성물(5.4g)을 얻었다. 이 조생성물은 추가적인 정제를 하지 않고, 다음 공정으로 진행시켰다.

[0632] 제4 공정

(S)-2-(5-(3-(벤질옥시)-1H-피라졸-5-일)-1H-이미다졸-1-일)프로판-1-올

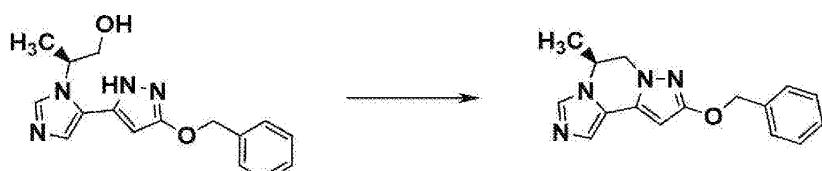


[0634]

앞서의 공정에서 얻어진 3-(벤질옥시)-1H-피라졸-5-카르발데히드의 조생성물(5.4g)을 메탄올(54m1)에 혼합하였다. 실온에서 (S)-2-아미노프로판-1-올(2g)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 냉장 하, 1,2-디메톡시에탄(164m1), p-톨루엔су포닐메틸이소시아니드(7.82g) 및 탄산칼륨(11.07g)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거 후, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=25:75로부터 아세트산에틸, 그 후 아세트산에틸:메탄올=60:40)로 정제함으로써, 표제 화합물의 조생성물(4.1g)을 얻었다.

[0635] 제5 공정

(S)-9-(벤질옥시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진



[0636]

앞서의 공정에서 얻어진 (S)-2-(5-(3-(벤질옥시)-1H-피라졸-5-일)-1H-이미다졸-1-일)프로판-1-올의 조생성물(4.1g)과 트리페닐포스핀(4.69g)을 테트라하이드로푸란(123m1)에 혼합하였다. 냉장 하, 아조디카르복실산디-tert-부틸(4.11g)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 농축 후, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=25:75로부터 아세트산에틸, 그 후 아세트산에틸:메탄올=60:40)로 정제함으로써, 표제 화합물(2.98g)을 얻었다.

[0637]

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 1.64(d, J=6.70Hz, 3H), 3.97(dd, J=12.95, 8.09Hz, 1H), 4.31(dd, J=12.95, 4.39Hz, 1H), 4.54-4.65(m, 1H), 5.21(s, 2H), 5.86(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.29-7.49(m, 5H), 7.59(s, 1H)

[0641] 제6 공정

(S)-1-(9-(벤질옥시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-3-일)에탄-1-온



[0643]

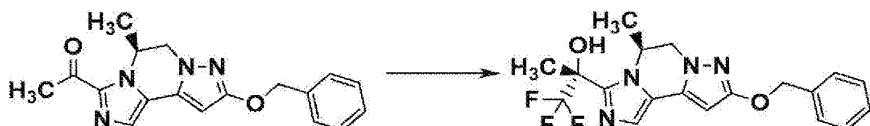
앞서의 공정에서 얻어진 (S)-9-(벤질옥시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진(2.98g)을 테트라하이드로푸란(29.8m1)에 혼합하였다. 이 혼합물을 -78°C로 냉각하고, 2M 리튬디이소프로필아미드/테트라하이드로푸란-헵탄-에틸벤젠 용액(13.29m1)을 적하하였다. -78°C에서 30분간 교반하였다. 이 혼합물에 N-메톡시-N-메틸아세트아미드(5.25m1)를 첨가하고, -78°C에서 1시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액과 아세트산에틸을 첨가하고, 석출된 고체를 여과 취출하였다. 여액을 분증하고, 유기층을 포화 염화나트

룹 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에 아세트산에틸/헥산=1/1(10ml)을 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하였다. 먼저 여과 취출한 고체와 합하여 아세트산에틸에 혼합하고, 농축함으로써 표제 화합물(2g)을 얻었다.

[0645] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 1.44(d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 2.69(s, 3H), 4.19(dd, $J=13.45$, 1.20Hz, 1H), 4.29(dd, $J=13.45$, 4.63Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 5.75–5.84(m, 1H), 5.98(s, 1H), 7.32–7.50(m, 6H)

[0646] 제7 공정

[0647] (R)-2-((S)-9-(벤질옥시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-3-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올



[0648]

[0649] 앞서의 공정에서 얻어진 (S)-1-(9-(벤질옥시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-3-일)에탄-1-온(2g)을 테트라하이드로푸란(29.8ml)에 혼합하였다. 빙랭 하, 이 혼합물에 불화세슘(0.195g)을 첨가한 후, (트리플루오로메틸)트리메틸실란(1.088ml)을 적하하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분간 교반하였다. 빙랭 하, 메탄올(24.84ml)과 탄산칼륨(1.065g)을 첨가하고, 실온에서 45분간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축 후, 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=12:88로부터 4:96)로 정제함으로써, 표제 화합물(2.2g)을 얻었다.

[0650]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) 1.28(d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 1.80(s, 3H), 4.12–4.24(m, 2H), 5.15(s, 2H), 5.27–5.36(m, 1H), 6.04(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.29–7.46(m, 5H)

[0651] 제8 공정

[0652] (S)-5-메틸-3-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-9-올



[0653]

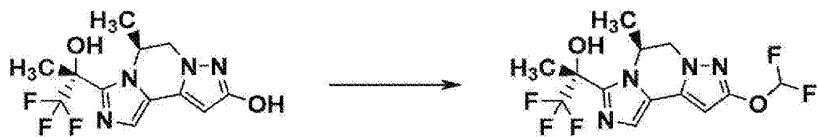
[0654] 앞서의 공정에서 얻어진 (R)-2-((S)-9-(벤질옥시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-3-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올(2.2g)과 10% 팔라듐 탄소(0.44g)를 에탄올(44g)에 혼합하였다. 수소 분위기 하, 실온에서 1.5시간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=16:84로부터 아세트산에틸, 그 후 아세트산에틸:메탄올=80:20)로 정제하였다. 얻어진 조생성물에 아세트산에틸(6ml)과 헥산(6ml)을 순차적으로 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출함으로써, 표제 화합물(1.82g)을 얻었다. 표제 화합물의 입체 배치는 X선 결정 구조 해석에 의해 결정하였다.

[0655]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) 1.28(d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 1.81(s, 3H), 4.07–4.11(m, 2H), 5.23–5.36(m, 1H), 5.75(s, 1H), 7.20(s, 1H), 7.26(brs, 1H), 9.89(brs, 1H)

[0656] 제9 공정

[0657] (R)-2-((S)-9-(디플루오로메톡시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-3-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올



[0658]

앞서의 공정에서 얻어진 (S)-5-메틸-3-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-9-올(1g), 탄산칼륨(0.914g) 및 클로로디플루오로아세트산나트륨(1.009g)을 디메틸포름아미드(6ml)에 혼합하고, 100°C에서 3시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 물, 포화 염화나트륨 수용액으로 순차적으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=88:12로부터 아세트산에틸)로 정제하였다. 얻어진 조생성물에 아세트산에틸/헥산=1/2(1.5ml)를 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출함으로써, 표제 화합물(0.315g)을 얻었다.

[0660]

¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) 1.27(d, J=6.70Hz, 3H), 1.81(s, 3H), 4.20-4.30(m, 2H), 5.31-5.40(m, 1H), 6.31(s, 1H), 7.27(t, J=73.29Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 7.32(s, 1H)

[0661]

제조예 2

[0662]

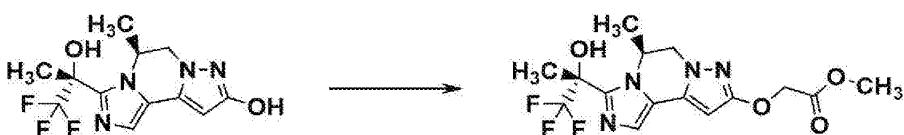
(R)-1,1,1-트리플루오로-2-((S)-9-(2-히드록시-2-메틸프로포시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-3-일)프로판-2-올(실시예 52의 화합물)의 합성

[0663]

제1 공정

[0664]

메틸2-(((S)-5-메틸-3-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-9-일)옥시)아세테이트



[0665]

(S)-5-메틸-3-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-9-올(0.5g) 및 탄산칼륨(0.288g)을 디메틸포름아미드(5ml)에 혼합하였다. 빙랭 하, 브로모아세트산메틸(0.154ml)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물, 포화 염화나트륨 수용액으로 순차적으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거 후, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 젤 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=88:12로부터 아세트산에틸)와 아미노 실리카 젤 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=12:88로부터 아세트산에틸, 그 후 아세트산에틸:메탄올=90:10)로 순차적으로 정제함으로써, 표제 화합물(0.411g)을 얻었다.

[0667]

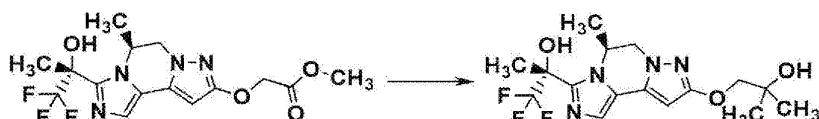
¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) 1.26(d, J=6.47Hz, 3H), 1.80(s, 3H), 3.67(s, 3H), 4.08-4.21(m, 2H), 4.78(s, 2H), 5.24-5.36(m, 1H), 6.03(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.27(s, 1H)

[0668]

제2 공정

[0669]

(R)-1,1,1-트리플루오로-2-((S)-9-(2-히드록시-2-메틸프로포시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-3-일)프로판-2-올



[0670]

앞서의 공정에서 얻어진 메틸2-(((S)-5-메틸-3-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6-디히드로

이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-9-일)옥시)아세테이트(0.411g)를 테트라하이드로푸란(2m1)에 혼합하였다. 빙랭 하, 1.08M 메틸마그네슘브로마이드/테트라하이드로푸란 용액(4m1)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가한 후, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거 후, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=88:12로부터 아세트산에틸)와 아미노 실리카 겔 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=24:76으로부터 아세트산에틸)로 정제하였다. 얻어진 조생성물에 아세트산에틸(0.7m1)과 헥산(1.4m1)을 순차적으로 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출함으로써, 표제 화합물(0.251g)을 얻었다.

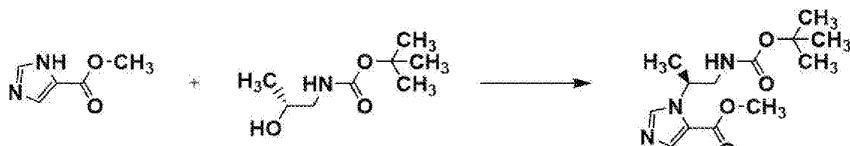
[0672] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) 1.16(s, 6H), 1.27(d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.80(s, 3H), 3.82(s, 2H), 4.09-4.19(m, 2H), 4.57(s, 1H), 5.25-5.36(m, 1H), 5.98(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.26(s, 1H)

[0673] 제조예 3

[0674] (R)-1,1,1-트리플루오로-2-((S)-6-메틸-3-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a][1,2,4]트리아졸로[3,4-c]피라진-8-일)프로판-2-올(실시예 2의 화합물)의 합성

[0675] 제1 공정

[0676] 메틸(S)-1-(1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판-2-일)-1H-이미다졸-5-카르복실레이트



[0677]

[0678] 메틸1H-이미다졸-5-카르복실레이트(250g), tert-부틸(R)-(2-히드록시프로필)카르바메이트(521g) 및 트리옥틸포스핀(1505m1)을 톨루엔(1750m1)에 혼합하였다. 반응 용액을 80°C로 가열 후, 40% 아조디카르복실산이소프로필/톨루엔 용액(1599m1)을 적하하였다. 반응 용액을 80°C에서 1시간 교반하였다. 1N 황산수소칼륨 수용액으로 2회 추출하였다. 수층을 아세트산에틸:헥산=1:1로 세정하였다. 빙랭 하, 수층에 1.4M 탄산나트륨 수용액(1L)을 조금씩 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 황산나트륨과 실리카 겔을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 황산나트륨 및 실리카 겔을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에 아세트산에틸(250m1)을 첨가하고, 80°C에서 10분간 교반하였다. 헥산(1750m1)을 천천히 첨가하고, 실온까지 방랭하면서 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출함으로써, 표제 화합물(432.4g)을 얻었다.

[0679] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 1.39(s, 9H), 1.54(d, $J=6.88\text{Hz}$, 3H), 3.48(t, $J=6.28\text{Hz}$, 2H), 3.85(s, 3H), 4.63(brs, 1H), 5.17-5.32(m, 1H), 7.72-7.77(m, 2H)

[0680] 제2 공정

[0681] 메틸(S)-1-(1-아미노프로판-2-일)-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 2염산염



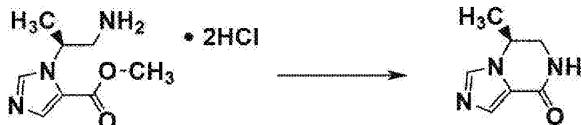
[0682]

[0683] 앞서의 공정에서 얻어진 메틸(S)-1-(1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판-2-일)-1H-이미다졸-5-카르복실레이트(432.4g)를 아세트산에틸(865m1)에 혼합하였다. 빙랭 하, 4N 염산/아세트산에틸(1526m1)을 적하하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 교반하였다. 빙랭 하, 4N 염산/아세트산에틸(382m1)을 적하하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반하였다. 빙랭 하, 4N 염산/아세트산에틸(38.2m1)을 적하하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출함으로써, 표제 화합물(388.89g)을 얻었다.

[0684] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) 1.51(d, $J=6.94\text{Hz}$, 3H), 3.20-3.36(m, 1H), 3.42-3.57(m, 1H), 3.85(d, $J=4.62\text{Hz}$, 3H), 5.29-5.43(m, 1H), 8.09(s, 1H), 8.21(brs, 3H), 8.95(s, 1H)

[0685] 제3 공정

[0686] (S)-5-메틸-6,7-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-8(5H)-온



[0687]

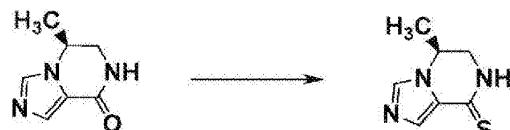
[0688] 앞서의 공정에서 얻어진 메틸(S)-1-(1-아미노프로판-2-일)-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 2염산염(388.89g)을 메탄올(1944ml) 및 물(117ml)에 혼합하였다. 이 혼합물에 탄산나트륨(644g)을 첨가하고, 90°C에서 2시간 교반하였다. 실온에서 테트라히드로푸란(1944ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 셀라이트 여과하였다. 여액을 감압 농축하고, 톨루엔으로 2회 공비하였다. 얻어진 잔사에 톨루엔을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 축출함으로써, 표제 화합물(278.65g)을 얻었다.

[0689]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) 1.46(d, $J=6.28\text{Hz}$, 3H), 3.19-3.28(m, 1H), 3.46-3.58(m, 1H), 4.37-4.48(m, 1H), 7.45(s, 1H), 7.83-7.94(m, 2H)

[0690] 제4 공정

[0691] (S)-5-메틸-6,7-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-8(5H)-티온



[0692]

[0693] (S)-5-메틸-6,7-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-8(5H)-온(62.2g)을 톨루엔(600ml) 및 피리딘(200ml)에 혼합하였다. 이 혼합물에 라웨슨(Lawesson) 시약(50g)을 첨가하고, 110°C에서 밤새 교반하였다. 방랭 후, 경사(傾瀉)하고, 톨루엔으로 겹상물을 세정하였다. 얻어진 겹상물에 메탄올(187ml)을 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 석출된 고체를 여과 축출함으로써, 표제 화합물(39.9g)을 얻었다. 또한, 마찬가지의 방법으로 표제 화합물(20.7g)을 얻었다.

[0694]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) 1.43(d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 3.23-3.31(m, 1H), 3.58(dt, $J=13.56, 4.10\text{Hz}$, 1H), 4.39-4.52(m, 1H), 7.61(s, 1H), 7.96(s, 1H), 10.03(brs, 1H)

[0695] 제5 공정

[0696] (S)-6-메틸-3-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a][1,2,4]트리아졸로[3,4-c]피라진



[0697]

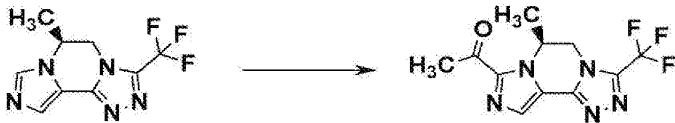
[0698] 앞서의 공정에서 얻어진 (S)-5-메틸-6,7-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-8(5H)-티온(3g)을 이소프로필알코올(30ml)에 혼합하였다. 실온에서 포수(抱水) 히드라진(2.62ml)을 첨가하고, 80°C에서 3시간 교반하였다. 방랭 후, 반응 혼합물을 감압 농축하고, 에탄올로 1회, 톨루엔으로 2회 공비하였다. 얻어진 잔사에 트리플루오로아세트산(23.68ml)과 트리플루오로아세트산 무수물(12.65ml)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 톨루엔으로 2회 공비하였다. 얻어진 잔사를 아미노 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=75:25로부터 아세트산에틸, 그 후 아세트산에틸:메탄올=80:20)로 정제함으로써, 표제 화합물

(3.96g)을 얻었다.

[0699] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) 1.57(d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 4.26(dd, $J=13.15$, 8.67Hz , 1H), 4.64(dd, $J=13.15$, 4.48Hz , 1H), 4.74-4.85(m, 1H), 7.72(s, 1H), 8.13(s, 1H)

[0700] 제6 공정

[0701] (S)-1-(6-메틸-3-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a][1,2,4]트리아졸로[3,4-c]피라진-8-일)에탄-1-온



[0702]

[0703] 앞서의 공정에서 얻어진 (S)-6-메틸-3-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a][1,2,4]트리아졸로[3,4-c]피라진(3.96g)에 테트라하이드로푸란(80m1)을 혼합하였다. 이 혼합물을 -78°C 로 냉각하고, 2M 리튬디이소프로필아미드/테트라하이드로푸란-헵탄-에틸벤젠 용액(24.67m1)을 적하하였다. -78°C 에서 30분간 교반하였다. 이 혼합물에 N-메톡시-N-메틸아세트아미드(5.25m1)를 첨가하고, -78°C 에서 35분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 실온까지 승온하고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=12:88로부터 아세트산에틸)로 정제하였다. 얻어진 조생성물에 톨루엔(12m1)을 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출함으로써, 표제 화합물(2.04g)을 얻었다.

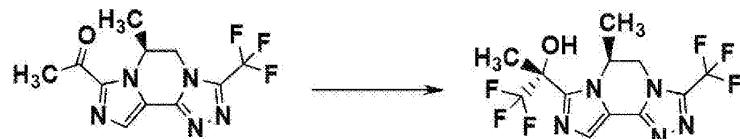
[0704]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) 1.27(d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 2.63(s, 3H), 4.49-4.61(m, 2H), 5.66-5.78(m, 1H), 7.94(s, 1H)

[0705] 제7 공정

[0706]

(R)-1,1,1-트리플루오로-2-((S)-6-메틸-3-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a][1,2,4]트리아졸로[3,4-c]피라진-8-일)프로판-2-올



[0707]

[0708] 앞서의 공정에서 얻어진 (S)-1-(6-메틸-3-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a][1,2,4]트리아졸로[3,4-c]피라진-8-일)에탄-1-온(2.04g)에 테트라하이드로푸란(40.8m1)을 혼합하였다. 빙랭 하, 불화세슘(0.217g) 및 (트리플루오로메틸)트리메틸실란(2.111m1)을 첨가하고, 0°C 에서 25분간 교반하였다. 빙랭 하, 메탄올(24.48m1)과 탄산칼륨(1.186g)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 실리카 젤(40m1)을 첨가하고, 실리카 젤(20m1) 패드로 여과하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=16:84로부터 아세트산에틸)로 정제하였다. 얻어진 조생성물에 톨루엔(20m1)과 아세트산에틸(4m1)을 첨가하고, 80°C 에서 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하였다. 얻어진 고체에 아세트산에틸(6m1)과 헥산(4m1)을 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출함으로써, 표제 화합물(1.171g)을 얻었다. 표제 화합물의 입체 배치는 X선 결정 구조 해석에 의해 결정하였다.

[0709]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) 1.28(d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.86(s, 3H), 4.48(dd, $J=13.64$, 3.93Hz , 1H), 4.55(d, $J=13.64\text{Hz}$, 1H), 5.45-5.51(m, 1H), 7.49(s, 1H), 7.75(s, 1H)

[0710] 제조예 4

[0711] 1,1,1-트리플루오로-2-(5-메틸-5,6-디히드로이미다조[5,1-a]이소퀴놀린-3-일)프로판-2-올(실시예 1의 화합물)의

합성

[0712] 제1 공정

1-(2-브로모페닐)프로판-2-올



[0714]

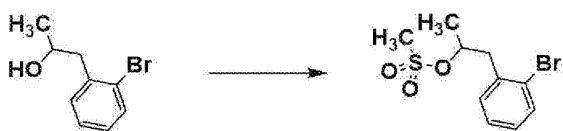
[0715] 1-(2-브로모페닐)프로판-2-온(2g)을 메탄올(10ml)에 혼합하였다. 빙랭 하, 이 혼합물에 수소화붕소나트륨(0.533g)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가한 후, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거 후, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 젤 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=95:5로부터 60:40)로 정제함으로써, 표제 화합물(1.937g)을 얻었다.

[0716]

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 1.27(d, J=6.01Hz, 3H), 1.46(d, J=3.93Hz, 1H), 2.83(dd, J=13.52, 7.98Hz, 1H), 2.96(dd, J=13.52, 4.74Hz, 1H), 4.07-4.19(m, 1H), 7.04-7.13(m, 1H), 7.21-7.28(m, 2H), 7.54(d, J=8.09Hz, 1H)

[0717] 제2 공정

1-(2-브로모페닐)프로판-2-일 메탄술포네이트



[0719]

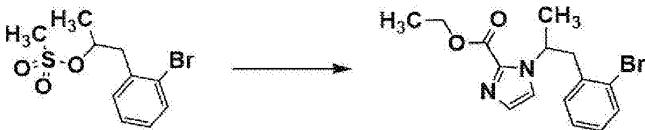
[0720] 메탄술폰산 무수물(2.11g)을 디클로로메탄(10ml)에 혼합하였다. 빙랭 하, 이 혼합물에 앞서의 공정에서 얻어진 1-(2-브로모페닐)프로판-2-올(1.737g)과 트리에틸아민(3.38ml)을 첨가하고, 실온에서 4시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 농축하고, 실리카 젤 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=95:5로부터 60:40)로 정제함으로써, 표제 화합물(2.142g)을 얻었다.

[0721]

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 1.51(d, J=6.24Hz, 3H), 2.50(s, 3H), 3.00-3.14(m, 2H), 4.94-5.06(m, 1H), 7.08-7.17(m, 1H), 7.23-7.30(m, 2H), 7.56(d, J=7.86Hz, 1H)

[0722] 제3 공정

에틸1-(1-(2-브로모페닐)프로판-2-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트



[0724]

[0725] 에틸1H-이미다졸-2-카르복실레이트(3.54g)와 탄산세슘(3.29g)을 디메틸포름아미드(11.85ml)에 혼합하였다. 반응 용액을 80°C로 가열 후, 앞서의 공정에서 얻어진 1-(2-브로모페닐)프로판-2-일메탄술포네이트(1.54g)를 첨가하고, 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가한 후, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 물로 3회, 포화 염화나트륨 수용액으로 1회 순차적으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거 후, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 젤 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=88:12로부터 아세트산에틸)로 정제함으로써, 표제 화합물(0.383g)을 얻었다.

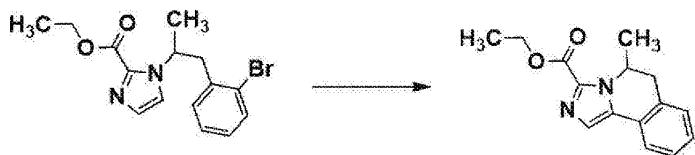
[0726]

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 1.33(t, J=7.17Hz, 3H), 1.54(d, J=6.94Hz, 3H), 3.04(dd, J=13.64, 7.86Hz, 1H), 3.27(dd, J=13.64, 6.24Hz, 1H), 4.27(q, J=7.17Hz, 2H), 5.74-5.86(m, 1H), 6.87(dd, J=7.51, 1.73Hz, 1H),

7.04(td, $J=7.63, 1.70\text{Hz}$, 1H), 7.12(td, $J=7.46, 1.31\text{Hz}$, 1H), 7.17(s, 1H), 7.50(dd, $J=7.98, 1.27\text{Hz}$, 1H)

[0727] 제4 공정

[0728] 에틸5-메틸-5,6-디히드로이미다조[5,1-a]이소퀴놀린-3-카르복실레이트



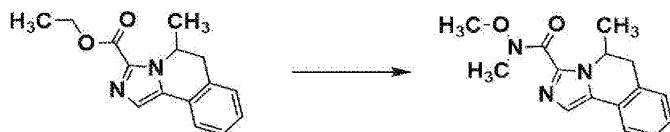
[0729]

[0730] 앞서의 공정에서 얻어진 에틸1-(1-(2-브로모페닐)프로판-2-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(383mg), 아세트산 팔라듐(II)(74.3mg), 탄산칼륨(305mg) 및 디-1-아다만틸-n-부틸포스핀(178mg)을 디메틸아세트아미드(3.7ml)에 혼합하였다. 아르곤 분위기 하, 이 혼합물을 120°C에서 7시간 교반하였다. 빙랭 하, 물을 첨가한 후, 석출된 고체를 여과 취출하였다. 여액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 물로 2회, 포화 염화나트륨 수용액으로 1회 순차적으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거 후, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사와 여과 취출한 고체를 각각 실리카 젤 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=88:12로부터 아세트산에틸)로 정제함으로써, 표제 화합물(145mg)을 얻었다.

[0731] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 1.26(d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 1.44(t, $J=7.05\text{Hz}$, 3H), 2.84(d, $J=15.95\text{Hz}$, 1H), 3.36(dd, $J=15.95, 6.24\text{Hz}$, 1H), 4.35-4.50(m, 2H), 5.59-5.69(m, 1H), 7.23-7.33(m, 3H), 7.49(s, 1H), 7.59(d, $J=6.94\text{Hz}$, 1H)

[0732] 제5 공정

[0733] N-메톡시-N,5-디메틸-5,6-디히드로이미다조[5,1-a]이소퀴놀린-3-카르복사미드



[0734]

[0735] 앞서의 공정에서 얻어진 에틸5-메틸-5,6-디히드로이미다조[5,1-a]이소퀴놀린-3-카르복실레이트(82.4mg)를 에탄올(1.6ml)에 혼합하였다. 빙랭 하, 2N 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 실온에서 4시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축하고, 툴루엔 공비하였다. 얻어진 잔사를 디메틸포름아미드에 혼합하였다. 빙랭 하, N,O-디메틸 히드록실아민 염산염(94mg), HATU(183mg) 및 디이소프로필에틸아민(0.253ml)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가한 후, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 물, 포화 염화나트륨 수용액으로 순차적으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거 후, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 젤 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=88:12로부터 아세트산에틸)로 정제함으로써, 표제 화합물(80mg)을 얻었다.

[0736] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 1.29(d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 2.82(dd, $J=15.84, 1.49\text{Hz}$, 1H), 3.35(dd, $J=15.84, 5.98\text{Hz}$, 1H), 3.61(s, 3H), 3.89(s, 3H), 5.38-5.50(m, 1H), 7.11-7.34(m, 3H), 7.43(s, 1H), 7.59(d, $J=7.47\text{Hz}$, 1H)

[0737] 제6 공정

[0738] 1-(5-메틸-5,6-디히드로이미다조[5,1-a]이소퀴놀린-3-일)에탄-1-온



[0739]

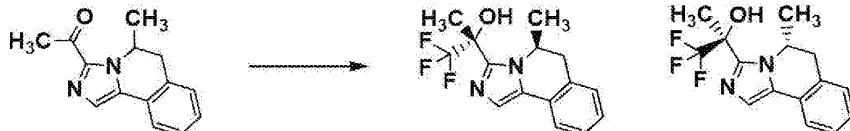
[0740] 앞서의 공정에서 얻어진 N-메톡시-N,5-디메틸-5,6-디히드로이미다조[5,1-a]이소퀴놀린-3-카르복사미드(80mg)에 테트라히드로푸란(2ml)을 혼합하였다. 빙랭 하, 이 혼합물에 1M 메틸마그네슘브로마이드/테트라히드로푸란 용

액(0.59ml)을 적하하고, 1시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하여 실온까지 승온하고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=12:88로부터 아세트산에틸)로 정제함으로써, 표제 화합물(46.3mg)을 얻었다.

[0741] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 1.24(d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 2.68(s, 3H), 2.82(dd, $J=15.95$, 1.39Hz, 1H), 3.33(dd, $J=15.95$, 6.47Hz, 1H), 5.61–5.73(m, 1H), 7.23–7.33(m, 3H), 7.48(s, 1H), 7.57–7.64(m, 1H)

[0742] 제7 공정

[0743] 1,1,1-트리플루오로-2-(5-메틸-5,6-디히드로이미다조[5,1-a]이소퀴놀린-3-일)프로판-2-올



[0744]

[0745] 앞서의 공정에서 얻어진 1-(5-메틸-5,6-디히드로이미다조[5,1-a]이소퀴놀린-3-일)에탄-1-온(46.3mg)에 디메틸포름아미드(1ml)를 혼합하였다. 빙랭 하, 불화세슘(7.42mg)과 (트리플루오로메틸)트리메틸실란(54.1 μl)을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 빙랭 하, 메탄올(0.332ml)과 탄산칼륨(40.5mg)을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 물로 2회, 포화 염화나트륨 수용액으로 1회 순차적으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=12:88로부터 아세트산에틸) 및 박층 실리카 젤 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=2:1)로 순차적으로 정제함으로써, 표제 화합물(50.8mg)을 라세미체로서 얻었다.

[0746] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 1.21(d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.95(s, 3H), 2.77(dd, $J=15.49$, 1.62Hz, 1H), 3.28(dd, $J=15.49$, 5.32Hz, 1H), 3.52(s, 1H), 5.10–5.20(m, 1H), 7.17–7.30(m, 5H), 7.33(s, 1H), 7.54(d, $J=7.40\text{Hz}$, 1H)

[0747] 제조예 5

[0748] 2-(3-시클로프로필-5-메틸-4,5-디히드로이미다조[1,5-a]이소옥사졸로[5,4-c]파리딘-7-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올(실시예 34의 화합물) 및 2-(3-시클로프로필-5-메틸-4,5-디히드로이미다조[1,5-a]이소옥사졸로[3,4-c]파리딘-7-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올(실시예 35의 화합물)의 합성

[0749] 제1 공정

[0750] 메틸4-히드록시펜타노에이트



[0751]

[0752] 메틸4-옥소펜타노에이트(14g)를 메탄올(112ml)에 혼합하였다. 이 혼합물을 -78°C 로 냉각하고, 수소화붕소나트륨(4.07g)을 첨가하고, -50°C 에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거 후, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 젤 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=12:88로부터 아세트산에틸)로 정제함으로써, 표제 화합물의 조생성물(11.15g)을 얻었다. 이 조생성물은 추가적인 정제를 하지 않고, 다음 공정으로 진행시켰다.

[0753] 제2 공정

[0754] 메틸 1-(5-메톡시-5-옥소펜탄-2-일)-1H-이미다졸-5-카르복실레이트



[0755]

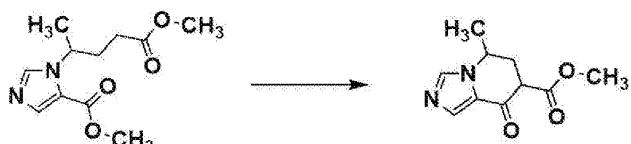
[0756] 메틸 1H-이미다졸-5-카르복실레이트(3g)에 톨루엔(24ml)을 혼합하였다. 이 혼합물에 앞서의 공정에서 얻어진 메틸4-히드록시펜타노에이트의 조생성물(4.85g)과 트리옥틸포스핀(10.58g)을 첨가하였다. 이 혼합물을 80°C로 가열 후, 아조디카르복실산디이소프로필(5.77g)을 적하하고, 3시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=50:50으로부터 아세트산에틸, 그 후 아세트산에틸:메탄올=90:10)로 정제함으로써, 표제 화합물(2.6g)을 얻었다.

[0757]

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 1.52(d, J=6.94Hz, 3H), 2.05-2.35(m, 4H), 3.63(s, 3H), 3.83(s, 3H), 5.17-5.30(m, 1H), 7.70-7.74(m, 2H)

[0758] 제3 공정

[0759] 메틸5-메틸-8-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]페리딘-7-카르복실레이트

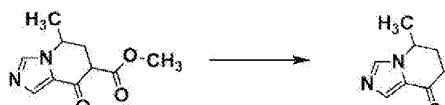


[0760]

[0761] 앞서의 공정에서 얻어진 메틸1-(5-메톡시-5-옥소펜탄-2-일)-1H-이미다졸-5-카르복실레이트(1.48g)에 테트라하이드로푸란(45ml)을 혼합하였다. 이 혼합물에 칼륨tert-부톡시드(0.76g)를 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축함으로써, 표제 화합물의 조생성물(1.04g)을 얻었다. 이 조생성물은 추가적인 정제를 하지 않고, 다음 공정으로 진행 시켰다.

[0762] 제4 공정

[0763] 5-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,5-a]페리딘-8(5H)-온



[0764]

[0765] 앞서의 공정에서 얻어진 메틸5-메틸-8-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]페리딘-7-카르복실레이트의 조생성물(1g)에 디메틸су포시드(6.82ml)를 혼합하였다. 이 혼합물에 염화나트륨(0.421g)과 물(1.73ml)을 첨가하고, 160°C에서 3시간 교반하였다. 이 반응 혼합물의 감압 농축에 의해 물을 증류 제거한 후, 양이온 교환 칼럼 크로마토그래피(메탄올로부터 1N 암모니아/메탄올 용액)로 2회 정제함으로써, 표제 화합물(0.714g)을 얻었다.

[0766]

¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) 1.54(d, J=6.70Hz, 3H), 1.86-2.02(m, 1H), 2.16-2.28(m, 1H), 2.52-2.59(m, 2H), 4.35-4.50(m, 1H), 7.63(d, J=0.69Hz, 1H), 8.05(s, 1H)

[0767] 제5 공정

[0768] 7-(시클로프로판카르보닐)-5-메틸-6,7-디히드로이미다조[1,5-a]피리딘-8(5H)-온

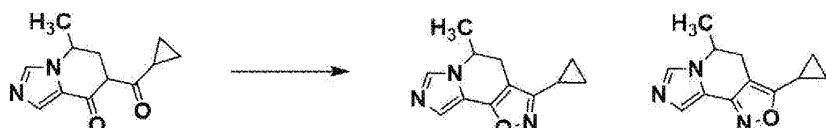


[0769]

[0770] 앞서의 공정에서 얻어진 5-메틸-6,7-디히드로이미다조[1,5-a]피리딘-8(5H)-온(100mg)에 테트라하이드로푸란(1.5mL)을 혼합하였다. 빙랭 하, 이 혼합물에 1.1M 리튬비스(트리메틸실릴)아미드/n-헥산 용액(0.908mL)을 적하하고, 40분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 시클로프로판카르보닐클로라이드(77mg)를 첨가하고, 0°C에서 5분간, 실온에서 25분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가한 후, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하였다. 황산마그네슘을 여과 제거 후, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 젤 크로마토그래피(아세트산에틸로부터 아세트산에틸:메탄올=90:10)로 정제함으로써, 표제 화합물의 조생성물(91.1mg)을 얻었다. 이 조생성물은 추가적인 정제를 하지 않고, 다음 공정으로 진행시켰다.

[0771] 제6 공정

[0772] 3-시클로프로필-5-메틸-4,5-디히드로이미다조[1,5-a]이소옥사졸로[5,4-c]피리딘과 3-시클로프로필-5-메틸-4,5-디히드로이미다조[1,5-a]이소옥사졸로[3,4-c]피리딘의 혼합물

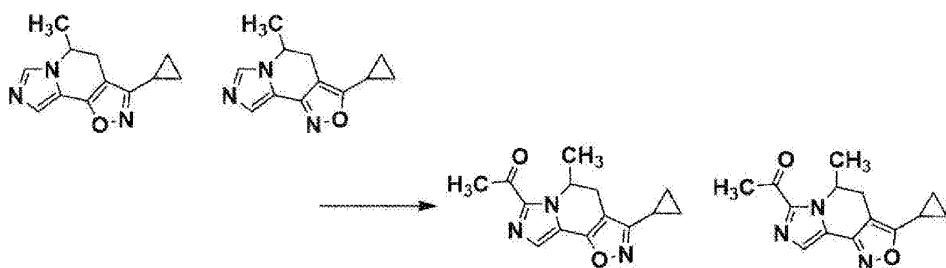


[0773]

[0774] 앞서의 공정에서 얻어진 7-(시클로프로판카르보닐)-5-메틸-6,7-디히드로이미다조[1,5-a]피리딘-8(5H)-온의 조생성물(90mg)에 아세트산(0.9mL)을 혼합하였다. 이 혼합물에 히드록실아민 염산염(86mg)을 첨가하고, 90°C에서 40분간 교반하였다. 실온으로 방랭 후, 이 반응 혼합물에 황산(81mg)을 첨가하고, 100°C에서 2시간, 110°C에서 4시간 교반하였다. 실온으로 방랭 후, 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하였다. 황산마그네슘을 여과 제거 후, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 젤 크로마토그래피(아세트산에틸로부터 아세트산에틸:메탄올=90:10) 및 분취 박층 크로마토그래피(아세트산에틸:메탄올=90:10)로 순차적으로 정제함으로써, 표제 화합물의 조생성물(45.2mg)을 얻었다. 이 조생성물은 추가적인 정제를 하지 않고, 다음 공정으로 진행시켰다.

[0775] 제7 공정

[0776] 1-(3-시클로프로필-5-메틸-4,5-디히드로이미다조[1,5-a]이소옥사졸로[5,4-c]피리딘-7-일)에탄-1-온과 1-(3-시클로프로필-5-메틸-4,5-디히드로이미다조[1,5-a]이소옥사졸로[3,4-c]피리딘-7-일)에탄-1-온의 혼합물



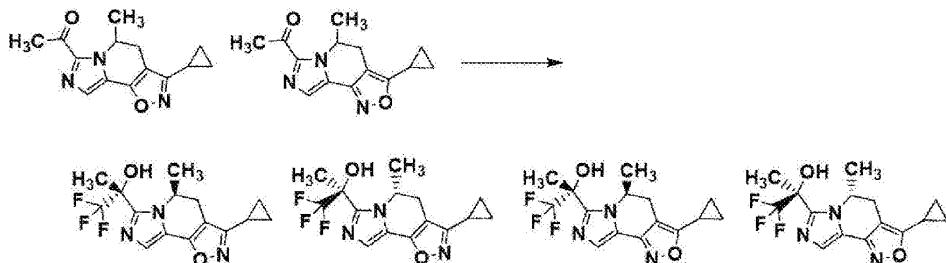
[0777]

[0778] 앞서의 공정에서 얻어진 3-시클로프로필-5-메틸-4,5-디히드로이미다조[1,5-a]이소옥사졸로[5,4-c]피리딘 및 3-시클로프로필-5-메틸-4,5-디히드로이미다조[1,5-a]이소옥사졸로[3,4-c]피리딘의 조생성물(43.2mg)에 테트라하이드로푸란(0.864mL)을 혼합하였다. 이 혼합물을 -78°C로 냉각하고, 2M 리튬디이소프로필아미드 용액(0.251mL)을 적하하였다. -78°C에서 40분간 교반하였다. 이 혼합물에 N-메톡시-N-메틸아세트아미드(62.1mg)를 첨가하고, -78°C에서 1시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 실온까지 승온하고, 아세

트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하였다. 황산마그네슘을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=75:25로부터 50:50)로 정제함으로써, 표제 화합물의 조생성물(18.8mg)을 얻었다. 이 조생성물은 추가적인 정제를 하지 않고, 다음 공정으로 진행시켰다.

[0779] 제8 공정

2-(3-시클로프로필-5-메틸-4,5-디히드로이미다조[1,5-a]이소옥사졸로[5,4-c]페리딘-7-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올(실시예 34의 화합물) 및 2-(3-시클로프로필-5-메틸-4,5-디히드로이미다조[1,5-a]이소옥사졸로[3,4-c]페리딘-7-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올(실시예 35의 화합물)



[0781]

앞서의 공정에서 얻어진 1-(3-시클로프로필-5-메틸-4,5-디히드로이미다조[1,5-a]이소옥사졸로[5,4-c]페리딘-7-일)에탄-1-온과 1-(3-시클로프로필-5-메틸-4,5-디히드로이미다조[1,5-a]이소옥사졸로[3,4-c]페리딘-7-일)에탄-1-온의 조생성물(17mg)에 테트라히드로푸란(0.34ml)을 혼합하였다. 빙랭 하, 불화세슘(7.42mg)과 (트리플루오로메틸)트리메틸실란(54.1 μl)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 빙랭 하, 메탄올(0.332ml)과 탄산칼륨(40.5mg)을 첨가하고, 실온까지 승온하면서 1.5시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 분충한 후, 유기층을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=12:88로부터 아세트산에틸)로 정제함으로써, 실시예 34의 화합물(5.2mg) 및 실시예 35의 화합물(8.4mg)을 각각 라세미체로서 얻었다. 이 소옥사졸부의 구조는 NMR에 의해 결정하였다.

[0783]

2-(3-시클로프로필-5-메틸-4,5-디히드로이미다조[1,5-a]이소옥사졸로[5,4-c]페리딘-7-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올

[0784]

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 1.02-1.04(m, 4H), 1.30(d, J=3.29Hz, 3H), 2.00(s, 3H), 2.63-2.67(m, 1H), 3.05-3.11(m, 1H), 3.33-3.37(m, 1H), 5.30-5.36(m, 1H), 7.41(s, 1H)

[0785]

2-(3-시클로프로필-5-메틸-4,5-디히드로이미다조[1,5-a]이소옥사졸로[3,4-c]페리딘-7-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올

[0786]

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 1.06-1.16(m, 4H), 1.31(d, J=6.58Hz, 3H), 1.85(s, 3H), 2.79(dd, J=15.55, 1.79Hz, 1H), 2.96-3.02(m, 1H), 3.87-4.04(m, 1H), 5.42-5.44(m, 1H), 7.60(s, 1H)

[0787]

제조예 6

[0788]

1,1,1-트리플루오로-2-(6-메틸-2-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로이미다조[1',5':1,2]페리도[3,4-d]페리미딘-8-일)프로판-2-올(실시예 6의 화합물)의 합성

[0789]

제1 공정

[0790]

7-((디메틸아미노)메틸렌)-5-메틸-6,7-디히드로이미다조[1,5-a]페리딘-8(5H)-온



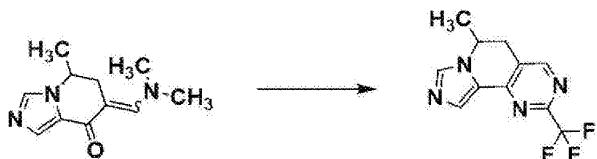
[0791]

5-메틸-6,7-디히드로이미다조[1,5-a]페리딘-8(5H)-온(250mg)에 1,4-디옥산(1.25ml)을 혼합하였다. 이 혼합물에 tert-부톡시비스(디메틸아미노)메탄(435mg)을 첨가하고, 110°C에서 1시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감

압 농축하여, 표제 화합물의 조생성물을 얻었다. 이 조생성물은 추가적인 정제를 하지 않고, 다음 공정으로 진행시켰다.

[0793] 제2 공정

[0794] 6-메틸-2-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로이미다조[1',5':1,2]페리도[3,4-d]페리미딘



[0795]

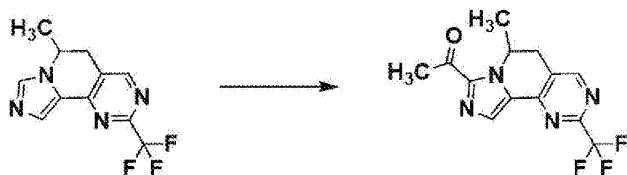
[0796] 앞서의 공정에서 얻어진 7-((디메틸아미노)메틸렌)-5-메틸-6,7-디히드로이미다조[1,5-a]페리딘-8(5H)-온의 조생성물에 에탄올(0.95ml)을 혼합하였다. 이 혼합물에 트리플루오로아세트아미딘(142mg)을 첨가하고, 실온에서 15분간 교반하였다. 이 혼합물에 나트륨에톡시드(86mg)를 첨가하고, 가열 환류 하에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 방랭하고, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=95:5로부터 60:40)로 정제함으로써, 표제 화합물(172.6mg)을 얻었다.

[0797]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 1.62(d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 2.94(dd, $J=16.18$, 8.32Hz, 1H), 3.25(dd, $J=16.18$, 5.09Hz, 1H), 4.44-4.58(m, 1H), 7.76(s, 1H), 8.00(s, 1H), 8.64(s, 1H)

[0798] 제3 공정

[0799] 1-(6-메틸-2-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로이미다조[1',5':1,2]페리도[3,4-d]페리미딘-8-일)에탄-1-온



[0800]

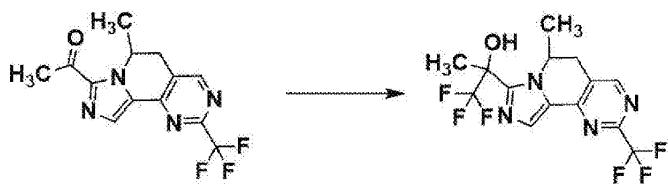
[0801] 앞서의 공정에서 얻어진 6-메틸-2-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로이미다조[1',5':1,2]페리도[3,4-d]페리미딘(50mg)에 테트라하이드로푸란(0.5ml)을 혼합하였다. 이 혼합물을 -78°C 로 냉각하고, 2M 리튬디이소프로필아미드 용액(0.118ml)을 적하하였다. -78°C 에서 1시간 교반하였다. 이 혼합물에 N-메톡시-N-메틸아세트아미드(40.6mg)를 첨가하고, -78°C 에서 1시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 실온까지 승온하고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=12:88로부터 아세트산에틸)로 정제함으로써, 표제 화합물(17.2mg)을 얻었다.

[0802]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 1.30(d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 3.00(dd, $J=16.30$, 1.16Hz, 1H), 3.38(dd, $J=16.30$, 6.59Hz, 1H), 5.77-5.86(m, 1H), 8.04(s, 1H), 8.74(s, 1H)

[0803] 제4 공정

[0804] 1,1,1-트리플루오로-2-(6-메틸-2-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로이미다조[1',5':1,2]페리도[3,4-d]페리미딘-8-일)프로판-2-올



[0805]

[0806]

앞서의 공정에서 얻어진 1-(6-메틸-2-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로이미다조[1',5':1,2]파리도[3,4-d]파리미딘-8-일)에탄-1-온(17.2mg)에 테트라하이드로푸란(0.172ml)을 혼합하였다. 빙랭 하, 이 혼합물에 불화세슘(1.764mg)과 (트리플루오로메틸)트리메틸실란(16.51mg)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 빙랭 하, 이 혼합물에 (트리플루오로메틸)트리메틸실란(16.51mg)을 첨가하고, 실온에서 20분간 교반하였다. 빙랭 하, 이 혼합물에 (트리플루오로메틸)트리메틸실란(16.51mg)을 첨가하고, 실온에서 20분간 교반하였다. 빙랭 하, 이 반응 혼합물에 메탄올(0.103ml)과 탄산칼륨(9.63mg)을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 이 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 염화나트륨 수용액으로 순차적으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 분취 박층 실리카 겔 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=1:1)로 정제하였다. 얻어진 조생성물에 아세트산에틸/헥산=1/1을 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출함으로써, 표제 화합물(7.1mg)을 라세미체로서 얻었다.

[0807]

¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) 1.20(d, J=6.47Hz, 3H), 1.84(s, 3H), 3.14(d, J=16.41Hz, 1H), 3.23(dd, J=16.41, 5.32Hz, 1H), 5.34-5.44(m, 1H), 7.40(s, 1H), 7.81(s, 1H), 8.92(s, 1H)

[0808]

제조예 7

[0809]

2-(1,5-디메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1H-이미다조[1,5-a]파라졸로[3,4-c]파리딘-7-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올(실시예 24의 화합물)의 합성

[0810]

제1 공정

[0811]

1,5-디메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1H-이미다조[1,5-a]파라졸로[3,4-c]파리딘



[0812]

[0813]

5-메틸-6,7-디히드로이미다조[1,5-a]파리딘-8(5H)-온(150mg)에 테트라하이드로푸란(1.5ml)을 혼합하였다. 이 혼합물에 트리플루오로아세트산에틸(312mg)을 첨가하였다. 빙랭 하, 이 혼합물에 수소화나트륨(88mg)을 첨가하고, 실온에서 10분간 교반한 후, 60°C에서 1시간 교반하였다. 실온으로 방랭 후, 이 반응 혼합물에 메틸히드라진(138mg)과 에탄올(1.5ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 3시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 농축하고, 아세트산으로 공비하였다. 얻어진 잔사에 아세트산(1.5ml)과 메틸히드라진(138mg)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:메탄올=95:5로부터 60:40)로 정제함으로써, 표제 화합물(170.4mg)을 얻었다. 파라졸부의 메틸기의 치환 위치는 이차원 NMR에 의해 결정하였다.

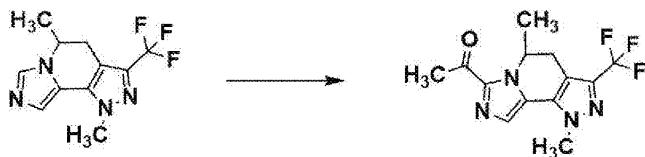
[0814]

¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) 1.44(d, J=6.47Hz, 3H), 2.72(dd, J=15.95, 7.86Hz, 1H), 3.09(dd, J=15.95, 5.55Hz, 1H), 4.01(s, 3H), 4.41-4.52(m, 1H), 7.46(s, 1H), 7.96(s, 1H)

[0815]

제2 공정

[0816] 1-(1,5-디메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]페리딘-7-일)에탄-1-온

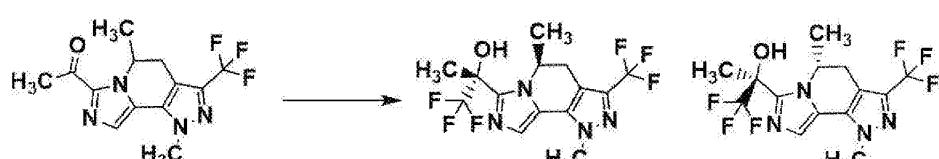


[0817]

[0818] 앞서의 공정에서 얻어진 1,5-디메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]페리딘(170.4mg)에 테트라하이드로푸란(5.112ml)을 혼합하였다. 이 혼합물을 -78°C로 냉각하고, 2M 리튬디이소프로필아미드 용액(0.831ml)을 적하하였다. -78°C에서 30분간 교반하였다. 이 혼합물에 N-메톡시-N-메틸아세트아미드(206mg)를 첨가하고, -78°C에서 1시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 실온까지 승온하고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=12:88로부터 아세트산에틸)로 정제함으로써, 표제 화합물(150mg)을 얻었다.

[0819] 제3 공정

[0820] 2-(1,5-디메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]페리딘-7-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올



[0821]

[0822] 앞서의 공정에서 얻어진 1-(1,5-디메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]페리딘-7-일)에탄-1-온(150mg)에 테트라하이드로푸란(1.5ml)을 혼합하였다. 빙랭 하, 이 혼합물에 불화세슘(1.764mg)과 (트리플루오로메틸)트리메틸실란(143mg)을 첨가하고, 실온에서 45분간 교반하였다. 빙랭 하, 이 혼합물에 (트리플루오로메틸)트리메틸실란(143mg)을 첨가하고, 실온에서 15분간 교반하였다. 빙랭 하, 이 반응 혼합물에 메탄올(0.103ml)과 탄산칼륨(9.63mg)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 이 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=12:88로부터 아세트산에틸)로 정제함으로써, 표제 화합물(127.7mg)을 라세미체로서 얻었다.

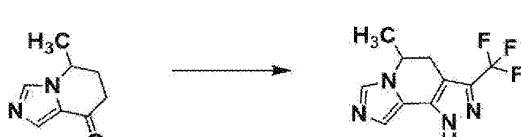
[0823] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) 1.16(d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 1.84(s, 3H), 2.90(d, $J=16.14\text{Hz}$, 1H), 2.97(dd, $J=16.14$, 5.38Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 5.32-5.43(m, 1H), 7.27(s, 1H), 7.46(s, 1H)

[0824] 제조예 8

[0825] 1,1,1-트리플루오로-2-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]페리딘-7-일)프로판-2-올(실시예 50의 화합물)의 합성

[0826] 제1 공정

[0827] 5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]페리딘



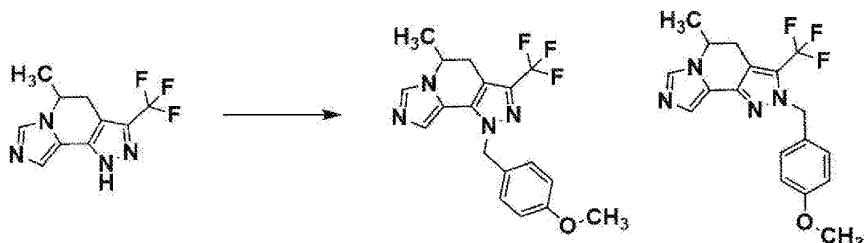
[0828]

[0829] 5-메틸-6,7-디히드로이미다조[1,5-a]페리딘-8(5H)-온(200mg)에 테트라하이드로푸란(8ml)을 혼합하였다. 이 혼합물에 트리플루오로아세트산에틸(227mg)을 첨가하였다. 이 혼합물에 수소화나트륨(80mg)을 첨가하고, 실온에서

1시간 교반한 후, 70°C에서 1.5시간 교반하였다. 실온으로 방랭 후, 이 반응 혼합물에 트리플루오로아세트산에틸(37.8mg)을 첨가하고, 70°C에서 30분간 교반하였다. 실온으로 방랭 후, 이 반응 혼합물에 아세트산(80mg)을 첨가하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에 아세트산(2ml), 히드라진 1수화물(233mg) 및 황산(261mg)을 첨가하고, 100°C에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸로부터 아세트산에틸:메탄올=80:20)로 정제함으로써, 표제 화합물의 조생성물(316.8mg)을 얻었다. 이 조생성물은 추가적인 정제를 하지 않고, 다음 공정으로 진행시켰다.

[0830] 제2 공정

1-(4-메톡시벤질)-5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]피리딘과 2-(4-메톡시벤질)-5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]피리딘의 혼합물

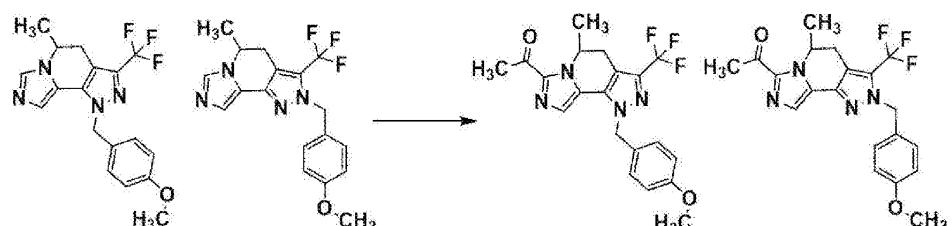


[0832]

앞서의 공정에서 얻어진 5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]피리딘의 조생성물(82mg)에 디메틸포름아미드(0.82ml)를 혼합하였다. 빙랭 하, 이 혼합물에 수소화나트륨(16.25mg)을 첨가하고, 30분간 교반하였다. 빙랭 하, 이 반응 혼합물에 4-메톡시벤질클로라이드(58.3mg)를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하였다. 황산마그네슘을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=12:88로부터 아세트산에틸)로 정제함으로써, 표제 화합물의 조생성물(67.1mg)을 얻었다. 이 조생성물은 추가적인 정제를 하지 않고, 다음 공정으로 진행시켰다.

[0834] 제3 공정

1-(1-(4-메톡시벤질)-5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]피리딘-7-일)에탄-1-온과 1-(2-(4-메톡시벤질)-5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-2H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]피리딘-7-일)에탄-1-온의 혼합물



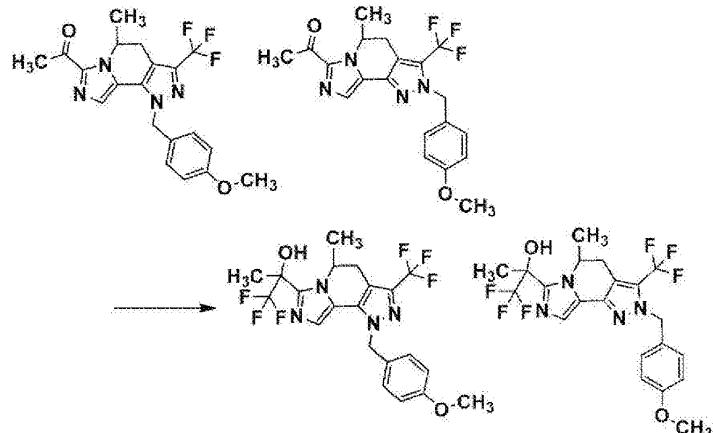
[0836]

앞서의 공정에서 얻어진 1-(4-메톡시벤질)-5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]피리딘과 2-(4-메톡시벤질)-5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]피리딘의 조생성물(61.1mg)에 테트라히드로푸란(0.611ml)을 혼합하였다. 이 혼합물을 -78°C로 냉각하고, 2M 리튬디이소프로필아미드 용액(0.211ml)을 적하하였다. -78°C에서 45분간 교반하였다. 이 혼합물에 N-메톡시-N-메틸아세트아미드(52.2mg)를 첨가하고, -78°C에서 40분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하여, 실온까지 승온하고, 분출하였다. 유기층을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=20:80으로부터 아세트산에틸)로 정제함으로써, 표제 화합물의 조생성물(48mg)을 얻었다. 이 조생성물은 추가적인 정제를 하지 않고, 다음 공정으로 진행시켰다.

[0838] 제4 공정

1,1,1-트리플루오로-2-(1-(4-메톡시벤질)-5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]피리딘-7-일)프로판-2-올과 1,1,1-트리플루오로-2-(2-(4-메톡시벤질)-5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-2H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]피리딘-7-일)프로판-2-올의 혼합물

4,5-디히드로-2H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]피리딘-7-일)프로판-2-올의 혼합물



[0840]

[0841]

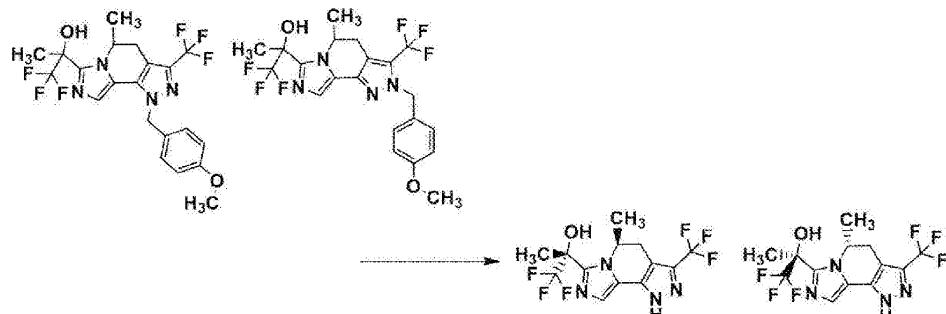
앞서의 공정에서 얻어진 1-(1-(4-메톡시벤질)-5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]피리딘-7-일)에탄-1-온과 1-(2-(4-메톡시벤질)-5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-2H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]피리딘-7-일)에탄-1-온의 조생성물(45mg)에 테트라하이드로푸란(0.9ml)을 혼합하였다. 빙랭 하, 이 혼합물에 불화세슘(5.07mg)과 (트리플루오로메틸)트리메틸실란(47.5mg)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 빙랭 하, 이 반응 혼합물에 메탄(0.45ml)과 탄산칼륨(77mg)을 첨가하고, 2시간 교반하였다. 이 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하였다. 황산마그네슘을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 분취 박층 실리카겔 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=50:50)로 정제함으로써, 표제 화합물의 조생성물(11.8mg)을 얻었다. 이 조생성물은 추가적인 정제를 하지 않고, 다음 공정으로 진행시켰다.

[0842]

제5 공정

[0843]

1,1,1-트리플루오로-2-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]피리딘-7-일)프로판-2-올



[0844]

[0845]

앞서의 공정에서 얻어진 1,1,1-트리플루오로-2-(1-(4-메톡시벤질)-5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]피리딘-7-일)프로판-2-올과 1,1,1-트리플루오로-2-(2-(4-메톡시벤질)-5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-2H-이미다조[1,5-a]피라졸로[3,4-c]피리딘-7-일)프로판-2-올의 조생성물(11.5mg)에 디클로로메탄(0.46ml)을 혼합하였다. 이 혼합물에 트리플루오로아세트산(0.0467ml)을 첨가하고, 실온에서 2일간, 60°C에서 2시간 교반하였다. 이 혼합물에 트리플루오로아세트산(0.3ml)을 첨가하고, 70°C에서 2시간, 80°C에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 농축하고, 아세트산에틸과 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하였다. 아세트산에틸을 2회 추출하고, 유기층을 황산마그네슘으로 건조하였다. 황산마그네슘을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 분취 박층 실리카겔 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=1:2)로 정제함으로써, 표제 화합물(6.5mg)을 라세미체로서 얻었다.

[0846]

¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) 1.17(d, J=6.58Hz, 3H), 1.84(s, 3H), 2.87-3.02(m, 2H), 3.41-3.48(m, 2H), 5.30-5.45(m, 1H), 7.23(s, 1H), 14.06(s, 1H)

[0847] 제조예 9

[0848] (R)-1,1,1-트리플루오로-2-((S)-5-메틸-9-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피라졸로[1,5-a][1,2,4]트리아졸로[3,4-c]피라진-3-일)프로판-2-올(실시 예 13의 화합물)의 합성

[0849] 제1 공정

[0850] tert-부틸(R)-2-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로파노일)히드라진-1-카르복실레이트



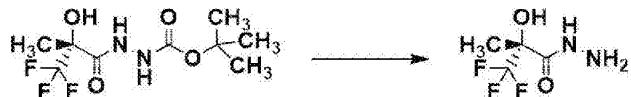
[0851]

tert-부록시카르보닐히드라진(1.17g)을 아세토니트릴(15m1)에 혼합하였다. 이 혼합물에 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로파온산(1g)을 첨가하였다. 빙랭 하, 이 혼합물에 1-히드록시벤조트리아졸 1수화물(0.581g) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염(1.455g)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 농축한 후, 얻어진 잔사에 아세트산에틸을 첨가하고, 0.5N 염산과 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 순차적으로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거 후, 여액을 감압 농축함으로써, 표제 화합물(1.66g)을 얻었다.

[0853] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) 1.27-1.42(m, 9H), 1.46(s, 3H), 6.99(s, 1H), 8.31(s, 0.25H), 8.76(s, 0.75H), 9.64-9.96(m, 1H)

[0854] 제2 공정

[0855] (R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로판히드라지드



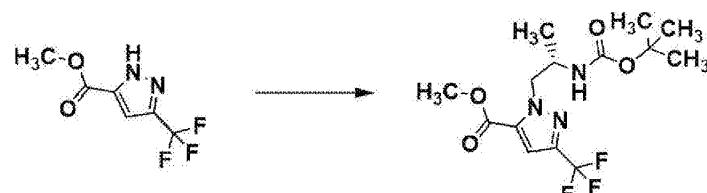
[0856]

앞서의 공정에서 얻어진 tert-부틸(R)-2-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로파노일)히드라진-1-카르복실레이트(0.6g)를 아세트산에틸(1.114m1)에 혼합하였다. 빙랭 하, 이 혼합물에 트리플루오로아세트산(2.78m1)을 첨가하고, 실온에서 5시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 농축한 후, 양이온 교환 칼럼 크로마토그래피(메탄올로부터 1N 암모니아/메탄올 용액)로 정제함으로써, 표제 화합물(155.8mg)을 얻었다.

[0858] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) 1.44(s, 3H), 4.32(s, 2H), 6.82(s, 1H), 9.28(brs, 1H)

[0859] 제3 공정

[0860] 메틸(S)-1-(2-((tert-부록시카르보닐)아미노)프로필)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트



[0861]

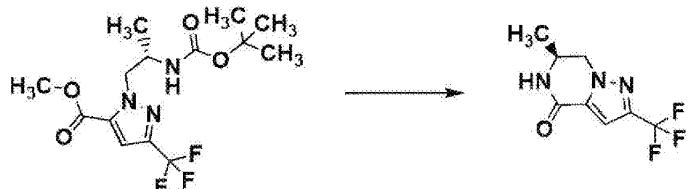
메틸3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트(200mg), N-(tert-부록시카르보닐)-L-알라니놀(271mg) 및 트리페닐포스핀(405mg)을 테트라히드로푸란(2m1)에 혼합하였다. 이 혼합물을 80°C로 가열 후, 아조디카르복실산디이소프로필(0.3m1)을 적하하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 2시간, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=92:8로부터 44:66)로 정제함으로써, 표제 화합물(388.9mg)을 얻었다.

[0863] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 1.18(d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 1.31(s, 9H), 3.90(s, 3H), 4.14-4.29(m, 1H), 4.37-4.52(m,

1H), 4.55-4.79(m, 2H), 7.06(s, 1H)

[0864] 제4 공정

(S)-6-메틸-2-(트리플루오로메틸)-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-4(5H)-온



[0866]

[0867] 앞서의 공정에서 얻어진 메틸(S)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트(362mg)를 클로로포름(2ml)에 혼합하였다. 빙랭 하, 이 혼합물에 트리플루오로아세트산(2ml)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 톤후엔으로 공비하였다. 얻어진 잔사에 메탄올(3.62ml)과 탄산나트륨(437mg)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출함으로써, 표제 화합물(193.4mg)을 얻었다.

[0868] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) 1.22(d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 3.97-4.16(m, 2H), 4.49(dd, $J=12.60, 4.05\text{Hz}$, 1H), 7.17(s, 1H), 8.50(s, 1H)

[0869] 제5 공정

(S)-6-메틸-2-(트리플루오로메틸)-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-4(5H)-티온



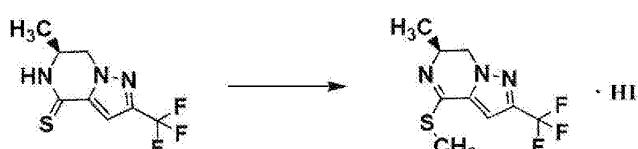
[0871]

[0872] 앞서의 공정에서 얻어진 (S)-6-메틸-2-(트리플루오로메틸)-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-4(5H)-온(193.4mg)을 테트라히드로푸란(3.868ml)에 혼합하였다. 이 혼합물에 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디솔피드(250mg)를 첨가하고, 70°C에서 7시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=92:8로부터 44:66)로 정제함으로써, 표제 화합물(199.8mg)을 얻었다.

[0873] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 1.47(d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 4.03-4.23(m, 2H), 4.48(dd, $J=12.25, 3.47\text{Hz}$, 1H), 7.29(s, 1H), 7.62(brs, 1H)

[0874] 제6 공정

(S)-6-메틸-4-(메틸티오)-2-(트리플루오로메틸)-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진 요오드화수소산염



[0876]

[0877] 앞서의 공정에서 얻어진 (S)-6-메틸-2-(트리플루오로메틸)-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-4(5H)-티온(80mg)을 아세톤(0.8ml)에 혼합하였다. 빙랭 하, 이 혼합물에 요오드화메틸(57.9mg)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 빙랭 하, 이 혼합물에 요오드화메틸(57.9mg)을 첨가하고, 실온에서 7시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축함으로써, 표제 화합물의 조생성물(128mg)을 얻었다. 이 조생성물은 추가적인 정제를 하지 않고, 다음 공정으로 진행시켰다.

[0878] 제7 공정

[0879] (R)-1,1,1-트리플루오로-2-((S)-5-메틸-9-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피라졸로[1,5-a][1,2,4]트리아졸로[3,4-c]피라진-3-일)프로판-2-올



[0880]

[0881] 앞서의 공정에서 얻어진 (S)-6-메틸-4-(메틸티오)-2-(트리플루오로메틸)-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진 요오드화수소산염의 조생성물(128mg)과 제2 공정에서 얻어진 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로판하드라지드(61mg)를 이소프로판올(1ml)에 혼합하였다. 이 혼합물에 아세트산(0.039ml)을 첨가하고, 100°C에서 1.5시간 교반하였다. 실온으로 방랭하고, 이 반응 혼합물을 아세트산나트륨(56mg)과 물(0.256ml)을 첨가하고, 100°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 양이온 교환 칼럼 크로마토그래피(메탄올)와 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=88:12로부터 아세트산에틸)로 순차적으로 정제함으로써, 표제 화합물(32.2mg)을 얻었다.

[0882] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) 1.30(d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 1.91(s, 3H), 4.62(d, $J=13.75\text{Hz}$, 1H), 4.70(dd, $J=13.75$, 4.04Hz, 1H), 5.31-5.42(m, 1H), 7.47(s, 1H), 7.71(s, 1H)

[0883] 제조예 10

[0884] (R)-2-((S)-9-(디플루오로메톡시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-3-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올(실시예 23의 화합물)의 합성

[0885] 제1 공정

[0886] 에틸5-히드록시-1H-피라졸-3-카르복실레이트



[0887]

[0888] 아세틸렌디카르복실산디에틸(250ml)에 아세토니트릴(797ml)을 혼합하였다. 빙랭 하, 히드라진 1수화물(80ml)과 아세트산(17.9ml)을 순차적으로 적하하고, 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 혼합물을 빙랭 하에서 2시간 교반한 후, 석출된 고체를 여과 추출함으로써, 표제 화합물(156.71g)을 얻었다.

[0889] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) 1.26(t, $J=7.05\text{Hz}$, 3H), 3.94-4.53(m, 2H), 5.39-6.26(m, 1H), 9.47-11.36 (brm, 1H), 12.73(s, 1H)

[0890] 제2 공정

[0891] 에틸5-히드록시-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-카르복실레이트



[0892]

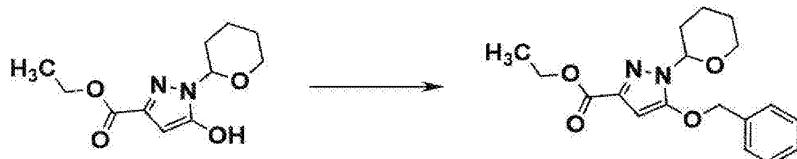
[0893] 앞서의 공정에서 얻어진 에틸5-히드록시-1H-피라졸-3-카르복실레이트(300g)에 아세토니트릴(720ml)을 혼합하였다. 실온에서 피리디늄p-톨루엔су포네이트(24.14g)를 첨가하였다. 이 혼합물에 3,4-디히드로-2H-피란(170g)을 적하하고, 실온에서 2일간 교반하였다. 반응 혼합물을 빙랭 하에서 2시간 교반한 후, 석출된 고체를 여과 추출함으로써, 표제 화합물(410g)을 얻었다.

[0894] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) 1.25(t, $J=7.05\text{Hz}$, 3H), 1.42-1.77(m, 4H), 1.88-1.99(m, 1H), 2.12-2.26(m, 1H),

3.49–3.61(m, 1H), 3.85–3.94(m, 1H), 4.13–4.29(m, 2H), 5.27–5.35(m, 1H), 5.73(s, 1H), 11.63(s, 1H)

제3 공정

에틸5-(벤질옥시)-1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-페라졸-3-카르복실레이트



[0897]

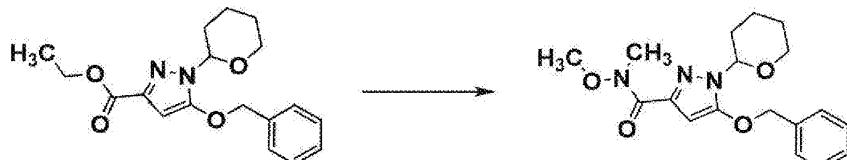
[0898] 앞서의 공정에서 얻어진 에틸5-히드록시-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-카르복실레이트(205g)에 N-메틸페롤리돈(615mL)을 혼합하였다. 수랭 하, 탄산칼륨(142g)을 첨가한 후, 벤질브로마이드(175g)를 적하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 이 혼합물에 아세트산(25.6g)을 적하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물(1.23L)을 첨가하고, 아세트산이소프로필(2.05L)로 추출하였다. 유기층을 10% 염화나트륨 수용액(1.025L)으로 2회 세정하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 아세트산이소프로필(2.05L)로 공비하였다. 얻어진 고체에 아세트산이소프로필(615mL)을 첨가하고, 55°C에서 가열 교반하여 용해시켰다. 이 용액을 40°C로 서랭하고, 종정(種晶)을 접종하였다. 얻어진 혼탁액에 n-헵탄(2.46L)을 적하고, 실온까지 서랭한 후, 실온에서 2시간 교반하였다. 빙랭 하에서 2시간 교반한 후, 석출된 고체를 여과 취출함으로써, 표제 화합물(235.15g)을 얻었다.

[0899] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) 1.26(t, $J=7.05\text{Hz}$, 3H), 1.45–1.56(m, 2H), 1.57–1.80(m, 2H), 1.89–2.00(m, 1H), 2.11–2.26(m, 1H), 3.52–3.62(m, 1H), 3.84–3.92(m, 1H), 4.19–4.28(m, 2H), 5.19–5.31(m, 2H), 5.35–5.42(m, 1H), 6.22(s, 1H), 7.30–7.51(m, 5H)

[0900] 이 공정에 있어서, 표제 화합물의 결정은 중정을 사용하지 않아도 얻을 수 있다.

[0901] 제4 공정

[0902] 5-(벤질옥시)-N-메톡시-N-메틸-1-(테트라히드로-2H-페란-2-일)-1H-페라졸-3-카르복사미드

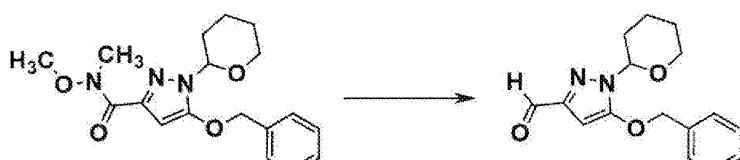


[0903]

[0904] 앞서의 공정에서 얻어진 에틸5-(벤질옥시)-1-(테트라히드로-2H-페란-2-일)-1H-페라졸-3-카르복실레이트 (235.15g)에 1,2-디메톡시에탄(941ml)을 혼합하였다. 이 혼합물에 2N 수산화나트륨 수용액(428ml)을 적하고, 실온에서 3.5시간 교반하였다. 수랭 하, 이 혼합물에 N-메톡시-N-메틸아민 염산염(83g)과 HOBr · H₂O(21.8g)를 첨가한 후, WSC · HCl(164g)을 4회로 나누어 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물에 5% 탄산수소나트륨 수용액(941ml)을 첨가하고, 톨루엔(1411ml)으로 추출하였다. 유기층을 5% 염화나트륨 수용액(941ml)으로 세정하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 톨루엔(2.35L)으로 공비하였다. 얻어진 잔사에 톨루엔을 첨가하여, 원료의 중량의 5배량의 톨루엔을 포함하도록 표제 화합물의 용액을 조제하였다.

[0905] 제5 공정

[0906] 5-(벤질옥시)-1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-페라졸-3-카르발데하이드

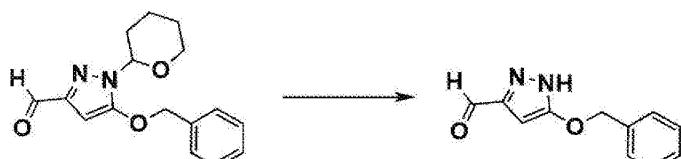


[0007]

[0908] 빙랭 하, 앞서의 공정에서 얻어진 5-(벤질옥시)-N-메톡시-N-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-카르복사미드/톨루엔 용액에 70% 수소화 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄나트륨/톨루엔 용액(141ml)을 적하하고, 2.5시간 교반하였다. 수랭 하, 이 반응 혼합물에 이소프로판올(54.8ml)/톨루엔(118ml) 용액을 적하하였다. 실온으로 승온하고, 로셀염(201g)/물(941ml)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 용액을 분충하고, 유기층을 5% 염화나트륨 수용액(941ml)으로 2회 세정하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 1,2-디메톡시에탄(2.35L)으로 용매 치환하였다. 얻어진 잔사에 1,2-디메톡시에탄을 첨가하여, 원료의 중량의 13배량의 1,2-디메톡시에탄을 포함하도록 표제 화합물의 용액을 조제하였다.

[0909] 제6 공정

[0910] 5-(벤질옥시)-1H-피라졸-3-카르발데히드



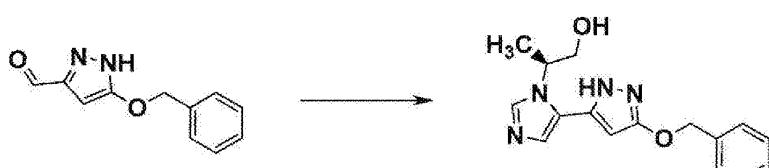
[0911]

[0912] 빙랭 하, 앞서의 공정에서 얻어진 5-(벤질옥시)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-카르발데히드/1,2-디메톡시에탄 용액에 1N 염산(1423ml)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출함으로 써, 표제 화합물(132.04g)을 얻었다.

[0913] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) 5.18(s, 2H), 6.36(s, 1H), 7.26-7.49(m, 5H), 9.70(s, 1H), 13.34(brs, 1H)

[0914] 제7 공정

[0915] (S)-2-(5-(3-(벤질옥시)-1H-피라졸-5-일)-1H-이미다졸-1-일)프로판-1-올

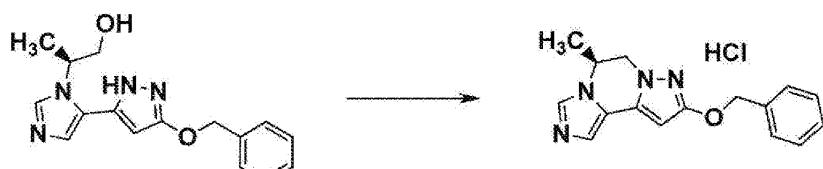


[0916]

[0917] 앞서의 공정에서 얻어진 5-(벤질옥시)-1H-피라졸-3-카르발데히드(261.97g)를 디메틸포름아미드(1040ml)에 혼합하였다. 실온에서 (S)-2-아미노프로판-1-올(102g)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물에 탄산칼륨(358g)을 첨가한 후, p-톨루엔су포닐메틸이소시아이드(304g)를 3회로 분할하여 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물에 칼륨tert-부톡시드(72.7g)를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물에 2-메틸테트라하이드로푸란(1572ml)과 KC 플록(W-300G, 낫폰 세이시 가부시키가이샤, 131g)을 첨가하고, KC 플록을 보조제로서 사용하여 여과를 행하였다. 여과 취출물에 2-메틸테트라하이드로푸란(1572ml)을 첨가하고, 실온에서 교반하고, 여과하였다. 여액을 합하여, 10% 염화나트륨 수용액(1048ml)으로 3회 세정하였다. 1회째의 수충을 2-메틸테트라하이드로푸란(2620ml)으로 추출하고, 10% 염화나트륨 수용액(1048ml)으로 3회 세정하였다. 유기층을 합하여 감압 농축하고, 톨루엔과 2-메틸테트라하이드로푸란으로 순차적으로 공비하였다. 얻어진 잔사에 2-메틸테트라하이드로푸란을 첨가하여, 원료의 중량의 4배량의 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하도록 표제 화합물의 용액을 조제하였다.

[0918] 제8 공정

[0919] (S)-9-(벤질옥시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진 염산염



[0920]

[0921] 앞서의 공정에서 얻어진 (S)-2-(5-(3-(벤질옥시)-1H-피라졸-5-일)-1H-이미다졸-1-일)프로판-1-올/2-메틸테트라히드로푸란 용액에 트리페닐포스핀(408g)을 첨가하였다. 73°C에서 가열 하, 40% 아조디카르복실산디이소프로필/톨루엔 용액(763m1)을 적하하고, 1시간 교반하였다. 60°C에서 가열 하, 2N 염산/에탄올 용액(842m1)을 적하하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출함으로써, 표제 화합물(244.13g)을 얻었다.

[0922] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) 1.59(d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 4.05-4.19(m, 1H), 4.43-4.53(m, 1H), 4.85-4.99(m, 1H), 5.19(s, 2H), 6.23(s, 1H), 7.26-7.48(m, 5H), 8.01(d, $J=1.16\text{Hz}$, 1H), 9.29(s, 1H)

[0923] 제9 공정

[0924] (S)-9-(벤질옥시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진



[0925]

[0926] 앞서의 공정에서 얻어진 (S)-9-(벤질옥시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진 염산염(224g)에 2-메틸테트라히드로푸란(896m1)과 물(448m1)을 혼합하였다. 이 혼합물에 4N 수산화나트륨 수용액(194m1)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 용액을 분충하고, 유기층을 20% 염화나트륨 수용액(896m1)으로 세정하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 톨루엔(1L)과 테트라히드로푸란(1.1L)으로 순차적으로 공비하였다. 얻어진 잔사에 테트라히드로푸란을 첨가하여, 원료의 5.4배량의 테트라히드로푸란을 포함하도록 표제 화합물의 용액을 조제하였다.

[0927] 제10 공정

[0928] (S)-1-(9-(벤질옥시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-3-일)에탄-1-온



[0929]

[0930] -78°C로 냉각 하, 앞서의 공정에서 얻어진 (S)-9-(벤질옥시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진/테트라히드로푸란 용액에 1M 리튬디이소프로필아미드/헥산-테트라히드로푸란 용액(634m1)을 적하하고, 1시간 교반하였다. 이 혼합물에 N-메톡시-N-메틸아세트아미드(173m1)를 첨가하고, -78°C에서 1.5시간 교반하였다. 이 혼합물에 1M 리튬디이소프로필아미드/헥산-테트라히드로푸란 용액(667m1)을 적하하고, 2.5시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C로 냉각한 아세트산(405m1)/에탄올(672m1) 용액에 적하하였다. 석출된 고체를 여과 취출하였다. 얻어진 고체를 에탄올/물=1/2(2016m1)에 혼합하고, 실온에서 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출함으로써, 표제 화합물(205.85g)을 얻었다.

[0931] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 1.44(d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 2.69(s, 3H), 4.19(dd, $J=13.45, 1.20\text{Hz}$, 1H), 4.29(dd, $J=13.45, 4.63\text{Hz}$, 1H), 5.24(s, 2H), 5.75-5.84(m, 1H), 5.98(s, 1H), 7.32-7.50(m, 6H)

[0932] 제11 공정

[0933] (S)-1-(9-히드록시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-3-일)에탄-1-온



[0934]

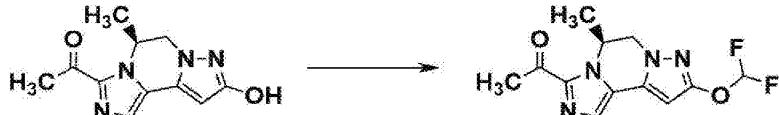
[0935] 앞서의 공정에서 얻어진 (S)-1-(9-(벤질옥시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-3-일)에탄-1-온(205.7g)을 농염산(563m1)에 혼합하였다. 이 혼합물을 48°C에서 밤새 교반 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 톨루엔(1.029L)으로 세정하였다. 얻어진 수충을 에탄올(206m1)과 물(411m1)로 희

석한 후, 4N 수산화나트륨 수용액(1276ml)과 10% 시트르산3나트륨 수용액(1076ml)을 첨가하였다. 빙랭 하에서 2시간 교반한 후, 석출된 고체를 여과 취출함으로써, 표제 화합물(144.84g)을 얻었다.

[0936] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) 1.28(d, $J=6.73\text{Hz}$, 3H), 2.57(s, 3H), 4.12(d, $J=13.46\text{Hz}$, 1H), 4.22(dd, $J=13.46$, 4.49Hz, 1H), 5.53-5.65(m, 1H), 5.94(s, 1H), 7.48(s, 1H), 10.04(s, 1H)

[0937] 제12 공정

[0938] (S)-1-(9-(디플루오로메톡시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-3-일)에탄-1-온



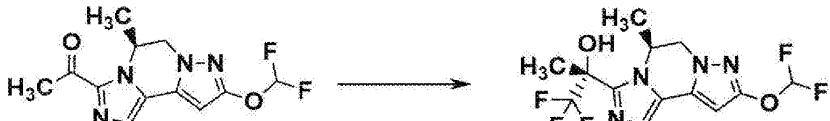
[0939]

[0940] 앞서의 공정에서 얻어진 (S)-1-(9-히드록시-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-3-일)에탄-1-온(1g)을 아세토니트릴(10ml)에 혼합하였다. 이 혼합물에 8M 수산화칼륨 수용액(168ml)을 첨가하였다. 빙랭 하, 이 혼합물에 (브로모디플루오로메틸)포스폰산디에틸(1.533ml)을 적하하고, 수랭 하에서 1시간 교반하였다. 실온에서 이 반응 혼합물에 물(20ml)과 아세트산에틸(20ml)을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=3:1로부터 1:1)로 정제함으로써, 표제 화합물(561mg)을 얻었다.

[0941] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) 1.27(d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 2.58(s, 3H), 4.25-4.43(m, 2H), 5.59-5.69(m, 1H), 6.50(s, 1H), 7.30(t, $J=73.06\text{Hz}$, 1H), 7.57(s, 1H)

[0942] 제13 공정

[0943] (R)-2-((S)-9-(디플루오로메톡시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-3-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올



[0944]

[0945] 앞서의 공정에서 얻어진 (S)-1-(9-(디플루오로메톡시)-5-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라졸로[5,1-c]피라진-3-일)에탄-1-온(561mg)을 테트라히드로푸란(5.6ml)에 혼합하였다. 이 혼합물에 불화세슘(0.06g)을 첨가하였다. 빙랭 하, (트리플루오로메틸)트리메틸실란(0.587ml)을 적하하고, 실온에서 1.5시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 메탄올(3.366ml)과 탄산칼륨(0.33g)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=1:3으로부터 1:1)로 정제함으로써, 표제 화합물(529mg)을 얻었다.

[0946]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) 1.27(d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 1.81(s, 3H), 4.20-4.30(m, 2H), 5.31-5.40(m, 1H), 6.31(s, 1H), 7.27(t, $J=73.29\text{Hz}$, 1H), 7.31(s, 1H), 7.32(s, 1H)

[0947]

상기 제조 방법 1 내지 제조 방법 10, 및 제조예 1 내지 10과 마찬가지의 방법에 의해, 또한 필요에 따라 그 밖의 공지된 방법을 사용함으로써, 실시예 1 내지 103의 화합물을 얻었다. 이하의 표에 실시예 화합물의 구조식 및 물성 데이터를 나타낸다. 표 중의 비교는 이하의 내용을 나타낸다.

[0948]

1(실시예 1, 3, 5, 6, 24, 25, 34, 35 및 50)

[0949]

라세미체

[0950]

2(실시예 26)

[0951]

2종의 디아스테로이드 혼합물

[0952]

3(실시예 97)

[0953]

시클로프로판부의 입체 배치는 트랜스이며, 2종의 디아스테레오머 혼합물

[0954]

[표 1-1]

예	구조	¹ H-NMR	질량 M+1	질량 M-1	비고
1		(400 MHz, CDCl ₃) 1.24 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.77 (dd, J=15.49, 1.62Hz, 1H), 3.28 (dd, J=15.49, 5.32Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 5.10 - 5.20 (m, 1H), 7.17 - 7.30 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.40Hz, 1H)	297	-	1
2		(400 MHz, DMSO-D ₆) 1.28 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 4.48 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.55 (d, J=13.64Hz, 1H), 5.45 - 5.51 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)	358	354	
3		(400 MHz, DMSO-D ₆) 1.24 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.09 - 3.18 (m, 2H), 5.44 - 5.50 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.68 (s, 1H)	356	354	1
4		(400 MHz, DMSO-D ₆) 1.24 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.40 - 4.56 (m, 2H), 5.37 - 5.46 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.40 (s, 1H)	355	-	
5		(400 MHz, DMSO-D ₆) 1.12 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.98 (dd, J=16.07, 1.62Hz, 1H), 3.11 (dd, J=16.07, 5.43Hz, 1H), 5.20 - 5.31 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.09Hz, 1H)	322	-	1

[0955]

[0956]

[正 1-2]

예 시 구 조	¹ H-NMR	질량 M+1	질량 M+1	비 고
6	(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, $J=6.47$ Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 3.14 (d, $J=16.41$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J=6.41$, 5.32Hz, 1H), 5.34 - 5.44 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)	367	-	1
7	(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, $J=6.70$ Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.31 (dd, $J=13.76$, 3.81Hz, 1H), 4.51 (d, $J=13.76$ Hz, 1H), 5.33 - 5.44 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.45 (s, 1H)	355	-	
8	(400 MHz, DMSO-D6) 1.21 (d, $J=6.47$ Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.28 (dd, $J=13.54$, 3.93Hz, 1H), 4.42 (dd, $J=13.64$, 1.16Hz, 1H), 5.30 - 5.44 (m, 1H), 6.53 (d, $J=2.08$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.51 (d, $J=2.08$ Hz, 1H)	287	-	
9	(400 MHz, DMSO-D6) 1.22 (d, $J=6.47$ Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 4.19 (dd, $J=13.52$, 4.05Hz, 1H), 4.29 (dd, $J=13.52$, 1.04Hz, 1H), 5.26 - 5.36 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)	301	299	

[0957]

[0958]

[표 1-3]

예	구조	$^1\text{H-NMR}$	질량 M+1	질량 M-1	비고
10		(400 MHz, DMSO-D6) 0.62 - 0.69 (m, 2H), 0.82 - 0.90 (m, 2H), 1.21 (d, J=6.70 Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.83 - 1.91 (m, 1H), 4.18 (dd, J=13.64, 3.93 Hz, 1H), 4.28 (dd, J=13.64, 1.04 Hz, 1H), 5.25 - 5.36 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)	327	325	
11		(400 MHz, DMSO-D6) 1.23 (d, J=6.70 Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.34 (dd, J=13.64, 3.81 Hz, 1H), 4.41 (dd, J=13.64, 1.39 Hz, 1H), 5.34 - 5.44 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.67 (s, 1H)	321	319	
12		(400 MHz, CDCl3) 0.96 (t, J=7.47 Hz, 3H), 1.51 - 1.55 (m, 1H), 1.75 - 1.77 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 4.35 (d, J=3.75 Hz, 1H), 4.61 (d, J=3.75 Hz, 1H), 5.11 - 5.13 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.32 (s, 1H)	369	367	
13		(400 MHz, DMSO-D6) 1.30 (s, J=6.58 Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 4.62 (d, J=13.75 Hz, 1H), 4.70 (dd, J=13.75, 4.04 Hz, 1H), 5.31 - 5.42 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)	356	-	

[0959]

[0960]

[표 1-4]

예	구조	$^1\text{H-NMR}$	질량 M• ⁺	질량 M-1	비고
14		(400 MHz, DMSO-D ₆) 1.30 (d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 1.91 (s, 3H), 4.62 (d, $J=13.75\text{Hz}$, 1H), 4.70 (dd, $J=13.75$, 4.04 Hz, 1H), 5.31 - 5.42 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)	328	-	
15		(400 MHz, CDCl ₃) 1.34 (s, 9H), 1.37 (d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 1.99 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 4.28 - 4.36 (m, 2H), 5.31 - 5.34 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.22 (s, 1H)	343	-	
16		(400 MHz, DMSO-D ₆) 1.20 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.83 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.09 (dd, $J=13.52$, 4.05 Hz, 1H), 4.33 (dd, $J=13.52$, 1.16 Hz, 1H), 5.34 - 5.45 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.48 (s, 1H)	302	-	
17		(400 MHz, DMSO-D ₆) 0.77 - 0.88 (m, 3H), 1.07 - 1.14 (m, 1H), 1.21 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.25 (dd, $J=13.52$, 4.05 Hz, 1H), 4.46 (dd, $J=13.52$, 1.16 Hz, 1H), 5.35 - 5.46 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.49 (s, 1H)	342	-	
18		(400 MHz, DMSO-D ₆) 1.26 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.29 - 4.41 (m, 2H), 5.36 - 5.48 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.63 - 7.65 (m, 1H)	355	-	

[0961]

[0962]

[豆 1-5]

[0963]

[0964]

[표 1-6]

예	구조	$^1\text{H-NMR}$	질량 M+1	질량 M+1	비고
23		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.90 (d, $J=16.14\text{Hz}$, 1H), 5.31 - 5.40 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.27 (t, $J=73.29\text{Hz}$, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H)	353	351	
24		(400 MHz, DMSO-D6) 1.16 (d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.90 (d, $J=16.14\text{Hz}$, 1H), 2.97 (dd, $J=16.14$, 5.38 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 5.32 - 5.43 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.46 (s, 1H)	369	367	1
25		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.94 (dd, $J=16.53$, 5.90 Hz, 1H), 3.05 (d, $J=16.41\text{Hz}$, 1H), 5.29 - 5.39 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.37 (s, 1H)	346	344	1
26		(400 MHz, CDCl3) 1.37 (d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 1.73 (d, $J=3.89\text{Hz}$, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 4.31 - 4.43 (m, 2H), 5.39 - 5.40 (m, 1H), 6.46 (d, $J=2.69\text{Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H)	399	-	2

[0965]

[0966]

[표 1-7]

예	구조	$^1\text{H-NMR}$	질량 M+1	질량 M-1	비고
27		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.47 Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.11 - 4.24 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.27 - 5.36 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.28 - 7.48 (m, 5H)	393	-	
28		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.47 Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.04 - 4.10 (m, 2H), 5.23 - 5.33 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.23 (brs, 1H), 9.85 (brs, 1H)	303	-	
29		(400 MHz, CDCl3) 1.37 (d, J=6.58 Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.09 (s, 1H), 4.34 - 4.44 (m, 2H), 5.41 - 5.43 (m, 1H), 6.62 - 6.78 (m, 2H), 7.30 (d, J=4.78 Hz, 1H)	337	-	
30		(400 MHz, DMSO-D6) 1.13 (s, 6H), 1.27 (d, J=6.47 Hz, 3H), 1.76 - 1.84 (m, 5H), 4.12 - 4.21 (m, 4H), 4.32 (brs, 1H), 5.25 - 5.35 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	389	-	

[0967]

[0968]

[표 1-8]

예	구조	$^1\text{H-NMR}$	질량 M+1	질량 M-1	비고
31		(400 MHz, DMSO- D_6) 1.19 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 4.23 (dd, $J=13.64$, 3.93 Hz, 1H), 4.34 (dd, $J=13.64$, 1.27 Hz, 1H), 5.29 - 5.39 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)	301	-	
32		(400 MHz, DMSO- D_6) 1.20 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 1.67 - 2.27 (m, 11H), 3.02 - 3.12 (m, 1H), 4.18 (dd, $J=13.41$, 3.93 Hz, 1H), 4.43 (d, $J=13.41\text{Hz}$, 1H), 5.34 - 5.49 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.51 (s, 1H)	406	-	
33		(400 MHz, CDCl ₃) 1.36 (d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.35 (dd, $J=7.92$, 2.84 Hz, 2H), 4.55 (d, $J=3.29\text{Hz}$, 4H), 6.47 (s, 1H), 6.89 (d, $J=8.67\text{Hz}$, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.31 (d, $J=8.67\text{Hz}$, 2H)	437	435	
34		(400 MHz, CDCl ₃) 1.02 - 1.04 (m, 4H), 1.30 (d, $J=3.29\text{Hz}$, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.63 - 2.67 (m, 1H), 3.05 - 3.11 (m, 1H), 3.33 - 3.37 (m, 1H), 5.30 - 5.36 (m, 1H), 7.41 (s, 1H)	328	-	1
35		(400 MHz, CDCl ₃) 1.06 - 1.16 (m, 4H), 1.31 (d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.79 (dd, $J=15.55$, 1.79 Hz, 1H), 2.96 - 3.02 (m, 1H), 3.87 - 4.04 (m, 1H), 5.42 - 5.44 (m, 1H), 7.60 (s, 1H)	328	-	1

[0969]

[0970]

[玉 1-9]

예	구조	$^1\text{H-NMR}$	질량 M+1	질량 M+1	비고
36		(400 MHz, DMSO-D6) 1.22 (d, $J=6.28\text{Hz}$, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.32 (d, $J=6.13\text{Hz}$, 2H), 4.39, 4.43 (m, 2H), 5.29 - 5.37 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	317	631 (M+2-1)	
37		(400 MHz, DMSO-D6) 1.25 (d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.48 - 4.61 (m, 2H), 5.44 - 5.46 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)	315	-	
38		(400 MHz, DMSO-D6) 1.24 (d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.44 - 4.46 (m, 4H), 4.88 - 4.91 (m, 2H), 5.42 - 5.44 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.39 (s, 1H)	406	404	
39		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.28 (d, $J=3.64$, 3.70 Hz, 1H), 4.71 (d, $J=12.48\text{Hz}$, 1H), 5.31 - 5.42 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.57 (s, 1H)	398	-	
40		(400 MHz, DMSO-D6) 1.21 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.24 - 1.32 (m, 1H), 1.45 - 1.59 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 4.25 (d, $J=13.64$, 3.93 Hz, 1H), 4.46 (d, $J=12.72\text{Hz}$, 1H), 5.40 - 5.50 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.58 (s, 1H)	396	-	

[0971]

[0972]

[표 1-10]

예	구조	¹ H-NMR	질량 M+1	질량 M-1	비고
41		(400 MHz, DMSO-D6) 1.16 - 1.21 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.26 - 4.41 (m, 1H), 4.41 - 4.54 (m, 1H), 5.31 - 5.46 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)	331	659 (M+2-1)	
42		(400 MHz, DMSO-D6) 1.36 (d, J=6.58Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 4.43 (d, J=2.69Hz, 2H), 5.45 - 5.47 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.35 (s, 1H)	312	621 (M+2-1)	
43		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 4.50 - 4.58 (m, 2H), 5.47 - 5.49 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.76 (s, 1H)	406	405	
44		(400 MHz, DMSO-D6) 1.25 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.33 - 4.35 (m, 2H), 5.36 - 5.39 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.63 (d, J=4.19Hz, 1H)	305	349 (M-1+46)	
45		(400 MHz, DMSO-D6) 1.21 (d, J=6.24Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 4.34 - 4.42 (m, 1H), 4.49 - 4.56 (m, 1H), 5.40 - 5.48 (m, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 3H), 7.69 - 7.74 (m, 3H)	432	430	

[0973]

[0974]

[표 1-11]

예	구조	$^1\text{H-NMR}$	질량 M+1	질량 M-1	비고
46		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.17 - 4.21 (m, 2H), 4.38 (td, $J=14.80$, 3.80 Hz, 2H), 5.30 - 5.33 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.35 (tt, $J=84.55$, 3.93 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)	367	365	
47		(400 MHz, DMSO-D6) 1.30 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.25 - 4.33 (m, 2H), 5.32 - 5.43 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.29 (dd, $J=8.67$, 0.69 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.34 (dd, $J=8.67$, 2.43 Hz, 1H), 8.72 (dd, $J=2.43$, 0.69 Hz, 1H)	405	403	
48		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.15 - 4.27 (m, 2H), 5.28 - 5.38 (m, 1H), 5.83 (d, $J=53.64\text{Hz}$, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.29 (s, 2H)	335	667 (Me2-1)	
49		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.11 - 4.22 (m, 2H), 5.24 - 5.36 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.32\text{Hz}$, 2H), 7.85 (d, $J=8.32\text{Hz}$, 2H)	418	-	

[0975]

[0976]

[표 1-12]

예	구조	$^1\text{H-NMR}$	질량 M+1	질량 M+1	비고
50		(400 MHz, DMSO-D6) 1.17 (d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.87 - 3.02 (m, 2H), 3.41 - 3.48 (m, 2H), 5.30 - 5.45 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 14.06 (s, 1H)	355	-	1
51		(400 MHz, DMSO-D6) 1.18 - 1.18 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.80 - 1.84 (m, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.15 - 4.19 (m, 2H), 5.28 - 5.38 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)	382	-	
52		(400 MHz, DMSO-D6) 1.15 (s, 6H), 1.27 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 4.06 - 4.19 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 5.25 - 5.36 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	375	-	
53		(DMSO-D6) 6: 1.26 (d, $J = 6.47\text{Hz}$, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.10-4.21 (m, 2H), 4.27-4.39 (m, 2H), 4.63-4.74 (m, 4H), 5.26-5.35 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	436	-	

[0977]

[0978]

[표 1-13]

예	구조	$^1\text{H-NMR}$	질량 M+1	질량 M+1	비고
54		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 1.87 (s, 3H), 4.48 - 4.58 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.95 - 8.01 (m, 4H)	432	-	
55		(400 MHz, CDCl3) 1.36 (d, $J=7.17\text{Hz}$, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.97 (s, 3H), 4.11 - 4.15 (m, 1H), 4.26 - 4.29 (m, 1H), 5.33 - 5.27 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.19 (s, 1H)	359	-	
56		(400 MHz, DMSO-D6) 1.17 (d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.97 (d, $J=13.45\text{Hz}$, 1H), 4.24 (dd, $J=13.50$, 4.04 Hz, 1H), 5.38 - 5.39 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.79 - 7.84 (m, 2H), 7.96 (dd, $J=9.12$, 2.24 Hz, 1H)	450	-	
57		(400 MHz, DMSO-D6) 0.67 (dt, $J=23.02$, 5.38 Hz, 4H), 1.18 (d, $J=5.98\text{Hz}$, 2H), 1.28 (d, $J=6.28\text{Hz}$, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.14 - 4.18 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	396	394	
58		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.96 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 4.23 (m, 2H), 4.28 - 4.37 (m, 1H), 4.38 - 4.50 (m, 1H), 4.56 - 4.59 (m, 1H), 5.09 - 5.17 (m, 1H), 5.27 - 5.35 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.22 - 7.32 (m, 4H), 7.69 - 7.76 (m, 2H)	480	-	

[0979]

[0980]

[표 1-14]

예	구조	$^1\text{H-NMR}$	질량 M+1	질량 M-1	비고
59		(400 MHz, DMSO- D_6) 1.09 (t, $J=7.51\text{Hz}$, 3H), 1.23 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.40 - 2.58 (m, 2H), 4.38 (dd, $J=13.64$, 3.93 Hz, 1H), 4.57 (d, $J=13.64\text{Hz}$, 1H), 5.38 - 5.48 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.65 (s, 1H)	366	-	
60		(400 MHz, DMSO- D_6) 1.08 - 1.13 (m, 6H), 1.23 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 2.65 - 2.82 (m, 1H), 4.38 (dd, $J=13.87$, 3.93 Hz, 1H), 4.56 (d, $J=13.87\text{Hz}$, 1H), 5.37 - 5.47 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.64 (s, 1H)	380	-	
61		(400 MHz, DMSO- D_6) 1.27 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.10 - 4.22 (m, 2H), 4.29 - 4.42 (m, 4H), 5.26 - 5.37 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	415	459 (M+146)	
62		(400 MHz, DMSO- D_6) 1.23 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.47 (dd, $J=13.87$, 3.93 Hz, 1H), 4.68 (d, $J=13.87\text{Hz}$, 1H), 5.42 - 5.53 (m, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.41 - 7.48 (m, 3H), 7.69 (s, 1H)	448	-	
63		(400 MHz, CDCl ₃) 1.37 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.98 - 2.05 (m, 3H), 2.35 - 2.39 (m, 2H), 3.53 - 3.58 (m, 2H), 3.63 - 3.67 (m, 2H), 4.02 - 4.09 (m, 2H), 4.20 - 4.29 (m, 3H), 5.32 - 5.37 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 7.20 (s, 1H)	414	412	

[0981]

[0982]

[표 1-15]

예	구조	$^1\text{H-NMR}$	질량 M+1	질량 M+2	비고
64		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.90 - 3.04 (m, 1H), 3.58 - 3.64 (m, 1H), 3.89 - 3.92 (m, 2H), 4.13 - 4.24 (m, 5H), 5.28 - 5.35 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	414	-	
65		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.89 - 3.04 (m, 4H), 3.73 - 3.78 (m, 2H), 3.94 - 4.00 (m, 2H), 4.15 - 4.20 (m, 2H), 4.23 - 4.27 (m, 2H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (s, 1H)	450	-	
66		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.01 - 3.09 (m, 1H), 3.81 - 3.90 (m, 1H), 4.09 - 4.19 (m, 4H), 4.25 - 4.30 (m, 2H), 4.37 - 4.45 (m, 1H), 5.28 - 5.32 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 4H), 7.73 - 7.67 (m, 2H)	494	-	

[0983]

[0984]

[豆 1-16]

[0985]

[0986]

[豆 1-17]

예	제작일	제작일	비고	
70		(400 MHz, DMSO-D6) 1.31 (d, $J=6.47$ Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.26-4.38 (m, 2H), 5.33-5.45 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 9.06 (s, 1H)	449	-
71		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, $J=6.47$ Hz, 3H), 1.44-1.58 (m, 1H), 1.50-1.68 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.88-2.05 (m, 5H), 3.09-3.21 (m, 2H), 3.61-3.71 (m, 1H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.09-4.22 (m, 2H), 4.59-4.69 (m, 1H), 5.25-5.37 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	428	-
72		(400 MHz, DMSO-D6) 0.98-1.08 (m, 4H), 1.31 (d, $J=6.47$ Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.08-2.17 (m, 1H), 4.24-4.36 (m, 2H), 5.33-5.42 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.10 (d, $J=0.92$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.61 (d, $J=0.92$ Hz, 1H)	421	-
73		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, $J=6.36$ Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 4.49 (dd, $J=13.69, 3.91$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=13.48$ Hz, 1H), 5.54-5.44 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 3H), 7.86 (d, $J=7.34$ Hz, 1H)	448	-
74		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, $J=6.58$ Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.15-4.26 (m, 2H), 4.81 (q, $J=8.97$ Hz, 2H), 5.29-5.40 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.30 (s, 1H)	385	383

[0987]

[0988]

[豆 1-18]

예	구조	$^1\text{H-NMR}$	질량 M+1	질량 M-1	비고
75		(400 MHz, DMSO-D6) 1.43 - 1.55 (m, 3H), 1.88 - 1.92 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.67 - 2.70 (m, 1H), 2.84 - 2.87 (m, 1H), 3.13 - 3.16 (m, 1H), 3.84 (d, J =14.35 Hz, 1H), 4.23 (dd, J =13.60, 4.04 Hz, 1H), 4.34 - 4.37 (m, 2H), 5.34 - 5.35 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	412	-	
76		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J =6.58 Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.19 - 2.27 (m, 2H), 3.19 (t, J =7.62 Hz, 2H), 3.28 - 3.33 (m, 4H), 4.13 - 4.18 (m, 2H), 4.23 (t, J =5.53 Hz, 2H), 5.32 - 5.33 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	450	-	
77		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J =6.58 Hz, 3H), 1.58 - 1.63 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 2.00 - 2.02 (m, 2H), 3.45 (tt, J =10.16, 2.29 Hz, 2H), 3.84 - 3.85 (m, 2H), 4.12 - 4.20 (m, 2H), 4.59 - 4.65 (m, 1H), 5.31 - 5.32 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	387	-	

[0989]

[0990]

[豆 1-19]

[0991]

[0992]

[豆 1-20]

[0993]

[0994]

[표 1-21]

예	구조	$^1\text{H-NMR}$	질량 M+1	질량 M+1	비고
87		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.84 (s, 3H), 4.40 (dd, $J=13.64$, 3.93 Hz, 1H), 4.63 (d, $J=13.64\text{Hz}$, 1H), 5.40 - 5.52 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.44\text{Hz}$, 1H), 8.54 (dd, $J=8.44$, 1.97 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H)	483	-	
88		(400 MHz, CDCl3) 0.94 (dd, $J=7.03$, 5.23 Hz, 2H), 1.28 (dd, $J=1.17$, 5.08 Hz, 2H), 1.41 (d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 1.96 (t, $J=6.43\text{Hz}$, 2H), 1.99 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 4.11 (dd, $J=11.06$, 2.84 Hz, 1H), 4.26 (dd, $J=13.15$, 3.89 Hz, 1H), 4.39 (t, $J=6.43\text{Hz}$, 2H), 5.31 - 5.34 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 7.22 (s, 1H)	396	-	
89		(400 MHz, DMSO-D6) 0.99 (d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.69 (d, $J=12.56\text{Hz}$, 1H), 4.00 (dd, $J=13.90$, 5.23 Hz, 1H), 4.90 (d, $J=6.28\text{Hz}$, 1H), 5.10 (d, $J=6.28\text{Hz}$, 1H), 5.24 - 5.28 (m, 1H), 5.37 (dd, $J=9.2$, 6.13 Hz, 2H), 7.36 - 7.39 (m, 3H), 7.46 - 7.49 (m, 2H), 7.60 (s, 1H)	454	-	
90		(400 MHz, DMSO-D6) 1.23 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.20 (t, $J=18.54\text{Hz}$, 3H), 4.38 (dd, $J=13.87$, 3.93 Hz, 1H), 4.56 (d, $J=13.87\text{Hz}$, 1H), 5.39 - 5.50 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.66 (s, 1H)	352	-	
91		(400 MHz, DMSO-D6) 1.22 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.74 - 1.88 (m, 9H), 4.32 (dd, $J=13.76$, 3.8 Hz, 1H), 4.61 (d, $J=13.76\text{Hz}$, 1H), 5.34 - 5.46 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.57 (s, 1H)	348	-	

[0995]

[0996]

[표 1-22]

예	구조	$^1\text{H-NMR}$	질량 M+1	질량 M+1	비고
92		(400 MHz, DMSO-D6) 1.19 - 1.22 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.24 - 4.26 (m, 1H), 4.86 (d, J=13.15Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 9.79 (brs, 1H)	454	-	
93		(400 MHz, DMSO-D6) 1.25 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.44 (dd, J=3.75, 3.59Hz, 1H), 4.66 (d, J=12.86Hz, 1H), 5.43 - 5.46 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)	468	466	
94		(400 MHz, DMSO-D6) 1.12 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.95 - 3.01 (m, 1H), 3.07 - 3.14 (m, 1H), 5.23 - 5.29 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.71 - 7.75 (m, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H)	322	-	
95		(400 MHz, DMSO-D6) 1.31 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.23 - 4.36 (m, 2H), 5.32 - 5.42 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.80 (dd, J=8.67, 2.89Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.67, 0.58Hz, 1H), 8.66 (dd, J=2.89, 0.58Hz, 1H)	405	403	
96		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.08 - 4.21 (m, 4H), 4.24 - 4.30 (m, 2H), 5.26 - 5.36 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.71 (t, J=75.83Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	397	395	

[0997]

[0998]

[豆 1-23]

예 구조	$^1\text{H-NMR}$	질량 M+1	질량 M-1	비고	
97		(400 MHz, DMSO-D6) 1.23 (d, $J=6.60\text{Hz}$, 2H), 1.50 - 1.57 (m, 1H), 1.58 - 1.65 (m, 1H), 2.35 - 2.42 (m, 1H), 2.54 - 2.60 (m, 1H), 4.19 (dd, $J=13.45$, 3.91 Hz, 1H), 4.43 (d, $J=12.47\text{Hz}$, 1H), 5.47 - 5.39 (m, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 7H), 7.52 (s, 1H)	404	402	3
98		(400 MHz, DMSO-D6) 1.18 (d, $J=6.07\text{Hz}$, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.86 (s, 3H), 4.35 (d, $J=12.72\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J=13.57$, 4.03 Hz, 1H), 5.49 - 5.41 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 3H), 7.61 (s, 1H)	454	452	
99		(400 MHz, CDCl3) 1.37 - 1.65 (m, 7H), 2.03 (s, 3H), 4.14 (s, 1H), 4.26 - 4.32 (m, 1H), 4.49 - 4.56 (m, 1H), 5.49 - 5.55 (m, 1H), 7.74 (s, 1H)	346	-	
100		(400 MHz, DMSO-D6) 1.19 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 4.37 (dd, $J=13.76$, 3.58 Hz, 1H), 4.70 (s, $J=13.76\text{Hz}$, 1H), 5.35 - 5.46 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.65 (s, 1H)	452	-	
101		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, $J=6.28\text{Hz}$, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.01 - 2.04 (m, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 1H), 3.74 (s, $J=8.37$, 4.48 Hz, 1H), 3.81 - 3.85 (m, 3H), 4.15 - 4.20 (m, 2H), 5.09 - 5.10 (m, 1H), 5.31 - 5.33 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	373	-	

[0999]

[1000]

[豆 1-24]

예	구조	$^1\text{H-NMR}$	질량 M+1	질량 M+1	비고
102		(400 MHz, DMSO- D_6) 1.28 (d, $J=6.28\text{Hz}$, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.01 - 2.09 (m, 1H), 2.15 - 2.19 (m, 1H), 3.74 (td, $J=4.5, 5.8\text{Hz}$, 1H), 3.79 - 3.85 (m, 3H), 4.15 - 4.19 (m, 2H), 5.09 - 5.10 (m, 1H), 5.31 - 5.32 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	373	“	
103		(400 MHz, DMSO- D_6) 1.57 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.70 (td, $J=11.44\text{Hz}$, 3.35Hz, 1H), 3.98 (d, $J=11.44\text{Hz}$, 1H), 5.23 - 5.33 (m, 1H), 5.83 (d, $J=1.62\text{Hz}$, 1H), 7.40 (t, $J=57.22\text{Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)	353	351	

[1001]

[1002]

시험예 1

[1003]

(PDHK2 활성 저해 작용)

[1004]

인간 PDHK2(hPDHK2, NCBI Reference Database Accession number NM_002611.4)의 경우, hPDHK2 cDNA 클론(pReceiver-M01/PDK2-GeneCopoeia사)을 기초로, 폴리메라아제 연쇄 반응(PCR)으로 N 말단에 FLAG-Tag 서열을 부가한 개변 hPDHK2 cDNA를 제작하고, pET-17b 벡터(Merck KGaA, 형번 69663-3)의 NdeI/EcoRI 사이트에 연결시켰다. 재조합 구축체를 대장균주 DH5 α 내에 형질 전환하였다. 재조합 클론을 동정하여, 플라스미드 DNA를 단리하고, DNA 서열 분석하였다. 예상 핵산 서열을 갖는 1클론을 발현 작업용으로 선택하였다.

[1005]

hPDHK2 활성 발현을 위해, 개변 hPDHK2 cDNA를 포함하는 pET17b 벡터를 대장균주 BL21(DE3)(Merck KGaA, 형번 69450-4) 내에 형질 전환하였다. 대장균을 광학 농도 0.6(600nmol/L)에 도달할 때까지 30°C에서 증식시켰다. 500 μmol/L 이소프로필-β-티오갈락토파라노시드의 첨가에 의해 단백질 발현을 유도하였다. 대장균을 20°C에서

17 내지 18시간 배양한 후, 원심 분리에 의해 채취하였다. 채취한 대장균을 혼탁용 버퍼(20mmol/L HEPES-NaOH, 500mmol/L 염화나트륨, 1% 에틸렌글리콜, 0.1% 플루로닉(등록 상표) F-68(pH8.0), complete, EDTA-free(로슈)(pH8.0))로 재현탁한 후, 마이크로플루이다이저 M-110H(미즈호 고교 가부시키가이샤)에 의해 과쇄하였다. 원심 분리로 침전을 제거한 후, 상청을 DDDDK-tagged Protein PURIFICATION GEL(MBL사, 형번 3329)에 첨가하였다. 세정용 버퍼(20mmol/L HEPES-NaOH, 500mmol/L 염화나트륨, 1% 에틸렌글리콜, 0.1% 플루로닉 F-68(pH8.0))로 DDDDK-tagged Protein PURIFICATION GEL을 세정한 후, 용출용 버퍼 1(20mmol/L HEPES-NaOH, 100 μ g/mL 펩티드(아미노산 서열 DYKDDDDK)(서열 번호 1), 500mmol/L 염화나트륨, 1% 에틸렌글리콜, 0.1% 플루로닉 F-68(pH8.0))로 결합 단백질을 용출하였다. FLAG-Tag 부가 단백질을 함유하는 용출 분획을 모아, 한외 여과법에 의해 농축한 후, 겔 여과 칼럼(HiLoad 26/60 Superdex 200(GE 헬스케어사, 형번 17-1070-01))에 첨가하고, 용출용 버퍼 2(20mmol/L HEPES-NaOH, 150mmol/L 염화나트륨, 0.5mmol/L 에틸렌디아민4아세트산(EDTA), 1% 에틸렌글리콜, 0.1% 플루로닉 F-68(pH8.0))로 용출하였다. 용출 분획을 모아, -80°C로 보존하였다.

[1006] 분석 버퍼(50mmol/L 3-모르폴리노프로판술폰산(pH7.0), 20mmol/L 인산수소2칼륨, 60mmol/L 염화칼륨, 2mmol/L 염화마그네슘, 0.4mmol/L EDTA, 0.2% 폴록사며, 2mmol/L 디티오트레이톨) 중에 있어서, PDH의 최종 농도가 0.025U/mL로 되도록 PDH(돼지 심장 PDH 복합체, Sigma사 P7032) 및 0.5 μ g/mL hPDHK2를 혼합하고, 4°C에서 밤새 인큐베이션하여 PDH/hPDHK2 복합체 용액을 조제하였다.

[1007] 최종 농도 0.025U/mL로 되도록 PDH를 분석 버퍼 중에 혼합하고, 4°C에서 밤새 인큐베이션하여 PDH 용액을 조제하였다.

[1008] 피험 화합물은 DMSO로 희석하였다. PDH/hPDHK2 복합체 용액에 있어서의 PDHK 활성에 대한 피험 화합물의 저해 작용을 측정하기 위해, 384구멍 마이크로플레이트(Greiner Bio-One사 781801)에 PDH/hPDHK2 복합체 용액 20 μ L, 피험 화합물 1.5 μ L 및 1.06 μ mol/L ATP(분석 버퍼로 희석) 8.5 μ L를 첨가하고, 실온에서 45분간 PDHK 반응을 행하였다(피험 화합물 웰). 대조 웰에는 피험 화합물 대신에 DMSO를 1.5 μ L 첨가하였다. 또한, 블랭크 웰에는, 피험 화합물 대신에 DMSO를 1.5 μ L 첨가하고, PDH/hPDHK2 복합체 용액 대신에 PDH 용액을 첨가하였다. PDH 용액에 내재되는 PDHK 활성에 대한 피험 화합물의 저해 작용을 측정하기 위해, 블랭크+피험 화합물 웰에는, 피험 화합물을 첨가하고, PDH/hPDHK2 복합체 용액 대신에 PDH 용액을 첨가하였다.

[1009] 계속해서, 기질(5mmol/L 피루브산나트륨, 5mmol/L 코엔자임 A, 12mmol/L NAD, 5mmol/L 티아민피로인산, 분석 버퍼로 희석)을 10 μ L 첨가하고, 실온에서 90분간 인큐베이션함으로써, 잔존 PDH 활성을 측정하였다.

[1010] 각 웰에 있어서의 340nm의 흡광도를 마이크로플레이트 리더로 측정함으로써, PDH 반응에 의해 산생되는 NADH를 검출하였다. PDH 반응 전후에서의 흡광도 변화로부터 각 웰에 있어서의 PDH 활성을 산출하였다. 피험 화합물 처치 샘플의 PDH 활성은 식 {피험 화합물 웰의 PDH 활성-(블랭크+피험 화합물 웰의 PDH 활성-블랭크 웰의 PDH 활성)}으로부터 산출하였다. 피험 화합물의 hPDHK2 저해율(%)은 식 [{(피험 화합물 처치 샘플의 PDH 활성-대조 웰의 PDH 활성)/(블랭크 웰의 PDH 활성-대조 웰의 PDH 활성)} \times 100]으로부터 산출하였다. IC₅₀값은 피험 화합물 농도 및 hPDHK2 저해율(%)을 기초로 로지스틱 회귀법에 의해 산출하였다.

[1011] 결과를 이하의 표에 나타낸다. IC₅₀값을 산출할 수 없었던 것은, 그 분석에 있어서의 피험 화합물의 최저 또는 최고 농도에서의 저해율을 나타내었다. 예를 들어 실시예 12의 화합물은 0.1 μ M에서 35%의 hPDHK2 저해율을 나타내었다.

[1012]

[표 2-1]

실시예 번호	hPDHK2 IC ₅₀ (μM)
1	0.016
2	0.026
3	0.017
4	0.014
5	0.021
6	0.22
7	0.0075
8	0.0077
9	0.013
10	0.013
11	0.034
12	>0.1 (35%)
13	0.013
14	0.0063
15	0.014
16	0.012
17	0.0073
18	0.0065
19	0.011
20	0.022
21	0.0063
22	0.012
23	0.013
24	>0.1 (31%)
25	0.018
26	0.031
27	0.011
28	0.022
29	0.038
30	0.012

[1013]

[1014]

[표 2-2]

실시예 번호	hPDHK2 IC ₅₀ (μM)
31	0.081
32	0.0075
33	0.029
34	0.021
35	0.019
36	0.019
37	0.021
38	0.014
39	0.0081
40	0.011
41	0.021
42	0.024
43	0.020
44	0.017
45	0.0091
46	0.013
47	0.020
48	0.014
49	0.0088
50	0.027
51	0.017
52	0.021
53	0.013
54	0.0093
55	0.016
56	0.0070
57	0.0220
58	0.0088
59	0.010
60	0.0068

[1015]

[1016]

[표 2-3]

실시예 번호	hPDHK2 IC ₅₀ (μM)
61	0.014
62	0.0063
63	0.014
64	0.019
65	0.013
66	0.018
67	0.019
68	0.014
69	0.015
70	0.019
71	0.026
72	0.012
73	0.0074
74	0.012
75	0.019
76	0.013
77	0.017
78	0.017
79	0.015
80	0.013
81	0.0073
82	0.023
83	0.016
84	0.042
85	0.023
86	0.016
87	0.0087
88	0.017
89	0.0088
90	0.015

[1017]

[1018]

[표 2-4]

실시예 번호	hPDHK2 IC ₅₀ (μM)
91	0.011
92	0.016
93	0.021
94	0.0086
95	0.018
96	0.013
97	0.0062
98	0.012
99	0.0085
100	0.0095
101	0.0140
102	0.0160
103	0.026

[1019]

[1020] 본 발명의 제제예로서, 하기의 제제를 들 수 있다. 그러나, 본 발명은 이들 제제예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[1021]

제제예 1: 캡슐의 제조

[1022]

1) 실시예 1의 화합물 30mg

[1023]

2) 미결정 셀룰로오스 10mg

[1024]

3) 유당 19mg

[1025]

4) 스테아르산마그네슘 1mg

[1026]

1), 2), 3) 및 4)를 혼합하여, 젤라틴 캡슐에 충전한다.

[1027]

제제예 2: 정제의 제조

[1028]

1) 실시예 1의 화합물 10g

[1029]

2) 유당 50g

[1030]

3) 옥수수 전분 15g

[1031]

4) 카르멜로오스칼슘 44g

[1032]

5) 스테아르산마그네슘 1g

[1033]

1), 2) 및 3)의 전량 및 30g의 4)를 물로 반죽하고, 진공 건조 후, 정립을 행한다. 이 정립 분말에 14g의 4) 및 1g의 5)를 혼합하고, 타정기에 의해 타정한다. 이와 같이 하여, 1정당 실시예 1의 화합물 10mg을 함유하는 정제 1000정을 얻는다.

[1034]

제제예 3: 주사제의 제조

[1035]

1) 실시예 1의 화합물 5mg

[1036]

2) D-만니톨 5g

[1037]

3) 중류수 100mL

[1038]

1) 및 2)를 용해한 3)을 주사제용의 용기에 충전하여 밀폐한 후, 멸균한다.

산업상 이용가능성

[1039]

식 [I-a]의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 PDHK 저해 활성을 갖기 때문에, 당뇨병(1형 당뇨병, 2형 당

뇨병 등), 인슐린 저항성 증후군, 대사 증후군, 고혈당증, 고락트산혈증, 당뇨병 합병증(당뇨병성 신경 장애, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신증, 백내장 등), 심부전(급성 심부전, 만성 심부전), 심근증, 심근허혈증, 심근경색, 협심증, 지질 이상증, 아테롬성 경화증, 말초 동맥 질환, 간헐성 과행, 만성 폐색성 폐질환, 뇌출혈증, 미토콘드리아병, 미토콘드리아 뇌근증, 암, 폐고혈압증, 알츠하이머병, 혈관성 인지증(대혈관병형 또는 소혈관병형의 혈관성 인지증), 녹내장, 당뇨병 망막증, 미숙아 망막증, 망막 정맥 폐색증, 허혈성 시신경증 또는 만성 신장병의 치료 또는 예방을 위한 의약의 유효 성분으로서 유용하다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> JAPAN TOBACCO INC.

<120> FUSED TRICYCLIC COMPOUND AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

<130> 093110

<150> JP 2020-036931

<151> 2020-03-04

<150> JP 2021-001452

<151> 2021-01-07

<160> 1

<170> Patent In version 3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FLAG-Tag

<400> 1

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys

1 5