(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 31/519

(11) 공개번호 10-2004-0053210
(43) 공개일자 2004년06월23일

(21) 출원번호 10-2004-7006251
(22) 출원일자 2004년04월27일
번역문 제출일자 2004년04월27일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2002/003754
(87) 국제공개번호 WO 2003/037432
(86) 국제출원출원일자 2002년09월12일
(87) 국제공개일자 2003년05월08일

(30) 우선권주장 60/336,981 2001년11월02일 미국(US)

(71) 출원인 화이자 프로덕츠 인크.
미국 06340 코넥티커트주 그로톤 이스턴 포인트 로드

(72) 발명자 프리버그,데이비드,알버트
미국06340코네티컷주그로톤이스턴포인트로드화이자글로벌리서치앤디벨로프먼트

깁스,얼,마이클
미국06340코네티컷주그로톤이스턴포인트로드화이자글로벌리서치앤디벨로프먼트

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 있음

# (54) ＰＤＥ9 억제제를 사용한 인슐린 저항 증후군 및 2형당뇨병의 치료

## 요약

본 발명은 포유동물에게 cGMP PDE9 억제제 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 인슐린 저항 증후군(IRS), 고혈압 및(또는) 2형 당뇨병의 치료 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 cGMP PDE 9 억제제가 IRS, 고혈압 및(또는) 2형 당뇨병을 치료하기 위한 다른 약제와 함께 사용되는 상기 치료 방법에 관한 것이다.

## 색인어

cGMP PDE9 억제제, 인슐린 저항 증후군, 고혈압, 2형 당뇨병, 제약 조성물

## 명세서

### 기술분야

본 발명은 2형 당뇨병, 고혈당증, 이상고지질혈증(dyslipidemia), 내당력 부전, 1형 당뇨병 및(또는) 인슐린 저항 증후군(IRS)의 치료를 위한 cGMP PDE9 억제제의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 2형 당뇨병, 고혈당증, 이상고지질혈증, 내당력 부전, 1형 당뇨병 및(또는) 인슐린 저항 증후군의 치료에 유용한, cGMP PDE9 억제제 및 다른 약제를 포함하는 배합물에 관한 것이다.

## 배경기술

본원에서 정의된 IRS는 객체에서 고인슐린혈증, 이상고지질혈증, 고혈압, 2형 당뇨병 또는 내당력 부전, 고뇨산혈증 또는 통풍, 전구-응고 상태, 죽상경화증 및(또는) 중심성 비만 중 2 이상의 공존을 의미한다. 생물의학 문헌에서 '증후군 X' 및 '대사 증후군'으로도 알려져 있는 IRS의 중심에는 인슐린의 작용에 대한 조직 저항의 공통적인 특징이 존재한다. 이 인슐린에 대한 생물학적 반응 부전은 인슐린의 대사 및 혈관 효과에서 나타난다. 일정 유전자가 인슐린 저항의 원인으로 확인된(예, 도노휴즈(Donohues) 증후군) 인슐린 저항(IR)의 단일원성(monogenic) 증후군이 존재하지만, 이것은 비교적 드물다. 반대로, IRS의 더 흔한 제시는 비만(특히 복부)과 연관되어 있고, 다발원성(polygenic)으로 보인다.

IRS를 갖는 개체에서 IR에 대한 적응 반응은 대상성 고인슐린혈증을 유발한다. IRS 환자는 점진적으로 인슐린 저항성으로 되기 때문에, 이들은 혈압 및(또는) 혈당 및(또는) 콜레스테롤 및(또는) 트리글리세라이드 및(또는) 뇨산 및(또는) 응고를 증가시키는 인자의 증가를 비롯한, 임상적 변수에 다양한 변화의 정도를 나타낸다. 상기 임상 변수가 충분히 변화되었을 때, IRS 환자는 잘 인식된 임상 상태 또는 진단을 별도로 나타낼 수 있다.

상기 상태는 2형 당뇨병, 고혈압, 고지질혈증 또는 이상고지질혈증, 특히(이에 제한되는 것은 아닌) 고트리글리세라이드혈증, 고뇨산혈증 또는 통풍, 및 응고항진(특히 혈관 내에서, 비정상적으로 높은 응괴 형성 경향으로 정의됨)을 포함한다. 상기 임상 상태는 심혈관(관상동맥 및 뇌혈관) 질환에 대한 널리 인식된 위험 인자이다.

IRS와 연관된 집합적 위험 인자의 다양성 및 다수의 IRS 환자가 외부 증상을 나타내지 않고 관상 심장 질환의 병력도 없기 때문에 이들이 검출되지 않을 가능성으로 인해, 일반적인 집단에서 IRS의 발병을 평가하는 것은 곤란하지만, 최소한 IRS를 나타낼 위험성이 있는 환자 집단은 비만, 특히 중심성(복부) 비만을 갖는 개체를 포함하는 것으로 간주된다. 비만은 산업 사회에서 흔한 문제이며, 상기 언급한 임상 상태와 관련되어 있다. 따라서, IRS의 발병이 매우 높을 수 있다. 이 잠재적 환자 그룹만의 고려가 잠재적으로 IRS 합병증을 발현할 위험성이 있는 거대한 집단을 형성한다. 예를 들면, 1994년 미국에서, 20세 내지 74세 집단의 23%가 고 혈압이 있었으며, 이는 인구 100,000명당 5명의 사망(1997)을 설명한다. 2000년에는 세계적으로 당뇨병 환자가 154,392,000명으로 추정될 것이다. 이 중, 15,000,000명은 미국에, 934,000명은 영국에 존재할 것이다. 1998년에 추정된 WHO 국가에서 남성 및 여성 모두에 대한 허혈성 심장 질환 환자는 51,948,000명, 사망이 7,375,000명이었고, 이는 총 사망의 13.7%를 구성하며, 사망 총계에서 가장 높은 위치를 차지한다. 1998년에 추정된 WHO 국가에서 남성 및 여성 모두에 대한 당뇨병 환자는 11,668,000명이었다. 따라서, IRS의 치료, 및 IRS 및 이의 임상적 결과의 발전의 방지를 위한 유효하고 안전한 경구 요법에 대한 상당한 의학적 요구가 존재한다.

인슐린 효과에 대한 저항은 인슐린의 혈관 효과에 대한 내피의 생물학적 반응의 감소에서도 관찰된다. 즉, 인슐린은 적어도 부분적으로 산화질소(NO)의 작용을 통해 혈관의 이완을 촉진한다. 내피에서 생성된 산화질소는 혈관에서 cGMP 생성을 자극하고, 혈관을 이완 또는 확장시킨다. 이러한 혈관의 개방은 더 많은 혈액이 흐르게 하고, 이는 심장과 같은 중요한 기관에 더 많은 혈류가 요구될 때 특히 중요하다. IR 환자는 내피로부터 NO의 유리가 감소된다는 것이 증명되었다. NO의 감소된 유리는 인슐린으로부터만이 아니라, 아세틸콜린과 같은 다른 중요한 혈관확장제로부터이기도 하다. 이러한 소위 '내피 기능부전'은 IRS와 연관된 심혈관 질환에 대한 위험 인자에 기여한다. 인슐린의 혈관 효과는 대사, 특히(그러나, 반드시 이에 한정되지는 않는) 포도당 대사를 조절하는 인슐린의 효과에 기여한다.

NO는 또한 골격근에 의한 포도당 흡수에 직접적인 영향을 미친다. 즉, 니트 로푸르시드와 같은 NO-도너 물질 또는 cGMP 유사체로의 시험관내 치료는 포도당 흡수(GLUT4 당 전달체에 의한 전달)를 증가시킨다. 이러한 혈관확장-비의존성 경로가 본원에 참고문헌으로 인용된 문헌[G. J. Etgen, D. A. Fryburg and E. M. Gibbs in *Diabetes* , 46 , 1997 pp. 1915-1919]에 기재되어 있다. 종합하면, NO 및 cGMP는 직접적인 표적 조직(골격근), 및 인슐린의 작용에 영향을 미치거나, 인슐린의 작용을 매개하거나, 모방하는 혈관 작용을 갖는다.

내피에 의한 NO 유리 부전의 추가적 효과는 발작에 이를 수 있는 죽상경화 플라크 형성의 핵심 단계인 혈관 평활근 세포(USMC) 성장, 증식 및 이동의 증가; 혈소판 응집 및 부착의 증가; 지질 과산화의 증가 및 혈관 세포 부착 분자(VCAM-1), 세포내 부착 분자(ICAM), E-셀렉틴을 비롯한 세포 부착 분자 발현의 억제에 대한 효과를 포함한다. 내피 NO 유리 부전은 또한 전사 활성제 핵 인자 카파 B의 감소된 활성을 통해 종양 괴사 인자-α (TNF-α)와 같은 염증성 사이토카인의 활성 및 단핵구 화학유인물질의 생성에 영향을 미친다. 상기 혈소판에 대한 효과 또한 cGMP 구동성이다.

마지막으로, IRS에 기여하는 인자의 치료 또는 IRS 자체의 치료가 일견하여 관계가 없어 보이는 상기 임상 상태 중 다수를 향상시키는 예가 있다. 예를 들면, 식이 요법 단독 또는 체중 감량을 유도하는 약물요법제는 혈압, 혈당 및 트리글리세라이드를 감소시킬 것이다. 인슐린 감수성을 향상시키도록 고안된 약제도 혈압, 지질 및 혈당을 유리하게 변경할 수 있다.

IRS 환자를 PDE9 억제제로 성공적으로 진단하고 치료하는 것은 혈압 및(또 는) 혈당 및(또는) 인슐린 및(또는) 지질 및(또는) 뇨산 및(또는) 전구응고 인자의 임상적으로 관련된 향상을 가져올 것이다. 이러한 치료는 단독으로 또는 IRS를 향상시키는 다른 치료제와 함께 수행될 수 있다. 상기 임상 상태의 향상은 그 환자에서 심혈관 질환의 발전 위험, 및 개별 질환의 다른 합병증(당뇨병 신경병증, 신병증 및 망막병증을 포함하나, 이에 제한되지 않음)의 위험을 감소시켜야 한다.

IRS는 많은 증상을 나타내나, 질환에 대한 중요한 근원적인 역학적 기초는 인슐린의 혈관 및 대사 효과 둘 다에 대한 저항에 있다. 또한, 인슐린 저항 증후군에서 혈관 저항의 근원적인 병리학은 인슐린에 반응하여 내피 세포에 의해 생성된 NO 양의 감소이다. 인슐린 저항 환자에서는 포도당 흡수를 위한 인슐린의 신호전달 부전이 존재한다.

IRS 환자에서 cGMP PDE9 억제제를 사용하여 cGMP 신호를 증폭시키는 것은 인슐린 포도당 흡수 신호를 증진시키고, 핵심 조직에서 인슐린 작용을 개선시킨다. 인슐린 감수성을 증진시키는 것은, 특히 다음 항목에서, IRS 결과의 임상적 변수를 개선시킨다:

1. 혈당 제어: 2형 당뇨병 또는 내당력 부전 환자에서, 인슐린 감수성의 개선은 혈장 포도당 농도의 감소(공복, 또는 경구 내당력 시험 또는 식사 후)를 가져온다. 환자의 병리생리학에 의해 조절되는 바와 같은 관련된 방식으로, 공복 상태, 또는 포도당 부하 또는 식사 후 혈청 인슐린 농도의 개선이 존재할 것이다. 2형 당뇨병 환자에서 이러한 혈당 제어의 개선은 헤모글로빈 A1c(글리코실화 헤모글로빈) 또는 프럭토사민과 같은(이에 제한되지 않음) 장기 혈당 제어의 척도의 개선 으로 나타난다.

2. 혈압: 인슐린 감수성의 개선은 수축기 및 확장기 혈압 둘 다의 개선을 가져오는 것으로 여겨진다.

3. 지질: 인슐린 저항의 개선은 혈청 콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 비롯한(이에 제한되지 않음) 혈청 지질의 개선을 가져온다.

4. 뇨산: 인슐린 저항의 개선은 혈청 뇨산의 개선을 가져온다.

5. 응고 인자: 인슐린 저항의 개선은 전구응고 상태를 악화시키는 정상 인자를 복구하는 것으로 여겨진다.

cGMP PDE9 억제제는 cGMP를 불활성 GMP로 전환시키는 포스포디에스테라제 9 효소의 효과를 방지함으로써 축적된 cGMP의 양을 증가시킨다. 이러한 축적은 이용가능한 산화질소 및 인슐린의 혈관확장, 대사 및 항-죽상형성(atherogenic) 효과를 증폭시킨다. 이 증폭 작용은 IRS와 연관된 부작용을 완화시키고, 하나 이상의 연관된 상태를 개선시킨다.

당뇨병은 적당한 혈당 농도를 유지하지 못함으로써 증가된 혈당 또는 고혈당증을 초래하는, 탄수화물의 생산 및 이용에 있어서의 대사성 결손을 특징으로 한다. 당뇨병 치료 연구는 공복 및 식후 혈당 농도를 정상화하는 시도에 집중되어 왔다. 현재의 치료는 외인성 인슐린의 투여, 약물의 경구 투여, 식이 요법 및 운동 양생을 포함한다.

당뇨병의 2가지 주요 형태가 인식되어 있다. 1형 당뇨병 또는 인슐린 의존 당뇨병은 탄수화물 이용을 조절하는 호르몬인 인슐린의 절대적 결핍의 결과이다. 2형 당뇨병 또는 인슐린 비의존 당뇨병은 종종 인슐린의 정상 또는 심지어 증가된 농도에서 일어나고, 조직이 인슐린에 적절히 반응하지 못한 결과로 보인다. 2형 당뇨의 합병증은 망막병증, 신병증, 신경병증 및 관상 심장 질환을 포함하고, 과도한 혈당 농도에 기인한 과도한 단백질 당질화(glycation)에 의해 촉진되는 것으로 여겨진다. PDE 억제제로의 치료에 의한 고혈당증의 감소는 단백질 당질화 수준을 저하시킬 것이고, 상기 당뇨병 합병증의 감소를 가져올 것이다.

스테인-레벤탈(Stein-Leventhal) 증후군 또는 기능성 난소 안드로겐과다증(hyperandrogenism)으로도 알려져 있는 다낭성 난소 증후군(PCOS)은 장기 배란 결핍(무배란) 및 과도한 혈중 안드로겐(남성 성 호르몬, 예를 들면, 테스토스테론)과 연관된 복합 내분비 질환이다. 상기 질환은 난소가 난자를 유리하지 못하는 것과 관련된 과정인, 난소에서 낭의 형성을 특징으로 한다. 대부분의 경우에서, 난소가 비대해진다. PCOS는 출산가능 기간 동안 여성의 22%까지 고통을 준다(이 중 10%만이 증상을 나타냄). 이것은 여성 불임의 가장 빈번한 원인 중 하나이다.

## 발명의 요약

본 발명은 포유동물에게 cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭 또는 용매화물, 또는 상기 PDE9 억제제, 프로드럭 또는 용매화물의 제약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 상기 포유동물에서 IRS의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 바람직한 태양에서, 상기 방법은 cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭 또는 용매화물, 또는 상기 PDE9 억제제, 프로드럭 또는 용매화물의 제약학적으로 허용가능 한 염을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 상기 제약 조성물은 제약학적으로 허용가능한 비히클, 희석제 또는 담체를 포함한다.

또한, 본 발명은 포유동물에게 cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭 또는 용매화물, 또는 상기 PDE9 억제제, 프로드럭 또는 용매화물의 제약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 상기 포유동물에서 2형 당뇨병의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 바람직한 태양에서, 상기 방법은 cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭 또는 용매화물, 또는 상기 PDE9 억제제, 프로드럭 또는 용매화물의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 상기 제약 조성물은 제약학적으로 허용가능한 비히클, 희석제 또는 담체를 더 포함한다.

또한, 본 발명은 포유동물에게 cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭 또는 용매화물, 또는 상기 PDE9 억제제, 프로드럭 또는 용매화물의 제약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 상기 포유동물에서 1형 당뇨병의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 바람직한 태양에서, 상기 방법은 cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭 또는 용매화물, 또는 상기 PDE9 억제제, 프로드럭 또는 용매화물의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 상기 제약 조성물은 제약학적으로 허용가능한 비히클, 희석제 또는 담체를 더 포함한다.

또한, 본 발명은 포유동물에게 cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭 또는 용매화물, 또는 상기 PDE9 억제제, 프로드럭 또는 용매화물의 제약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 상기 포유동물에서 내당력 부전의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 바람직한 태양에서, 상기 방법은 cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭 또는 용매화물, 또는 상기 PDE9 억제제, 프로드럭 또는 용매화물의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 상기 제약 조성물은 제약학적으로 허용가능한 비히클, 희석제 또는 담체를 더 포함한다.

또한, 본 발명은 포유동물에게 cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭 또는 용매화물, 또는 상기 PDE9 억제제, 프로드럭 또는 용매화물의 제약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 상기 포유동물에서 이상고지질혈증, 예를 들면(이에 제한되지 않음), 고트리글리세라이드혈증 및 고 LDL 콜레스테롤의 치료 방법에 관한 것이다. 본원에서 사용될 때, 이상고지질혈증은 혈중 지질 프로파일의 변경을 의미한다. 본 발명의 바람직한 태양에서, 상기 방법은 cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭 또는 용매화물, 또는 상기 PDE9 억제제, 프로드럭 또는 용매화물의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 상기 제약 조성물은 제약학적으로 허용가능한 비히클, 희석제 또는 담체를 더 포함한다.

또한, 본 발명은 포유동물에게 cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭 또는 용매화물, 또는 상기 PDE9 억제제, 프로드럭 또는 용매화물의 제약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 상기 포유동물에서 다낭성 난소 증후군의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 바람직한 태양에서, 상기 방법은 cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭 또는 용매화물, 또는 상기 PDE9 억제제, 프로드럭 또는 용매화물의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 상기 제약 조성물은 제약학적으로 허용가능한 비히클, 희석제 또는 담체를 더 포함한다.

추가의 태양에서, 본 발명은 cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염 및 독립적으로 선택된 하나 이상의 단백질 키나제 억제제, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염; AMP-활성화된 단백질 키나제 활성제, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염; 체중 감량제, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염; 인슐린; PPAR-γ 작용제, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염; PPAR-γ 길항제, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염; PPAR-α 작용제, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염; 이중 PPAR-γ/PPAR-α 작용제, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염; 소르비톨 탈수소효소 억제제, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염; 글리코겐 포스포릴라아제 억제제, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염; 메트포르민과 같은 비구아나이드, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염; HMG-CoA 환원효소 억제제, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염; 알도스 환원효소 억제제, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염; PDE5 억제제, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염; PDE11 억제제, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염; 또는 CETP 억제제, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염으로부터 선택된 2종의 활성 성분을 포함하는 제1 배합물에 관한 것이다. 특히 바람직한 배합물은 cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염 및 PDE5 억제제, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염의 배합물이다. 추가의 태양에서, 본 발명은 상기 제1 배합물 및 제약학적으로 허용가능한 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 추가의 태양에서, 본 발명은 포유동물에게 상기 제1 배합물 또는 상기 제1 배합물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 인슐린 저항의 치료 방법에 관한 것이다. 추가의 태양에서, 본 발명은 포유동물에게 상기 제1 배합물 또는 상기 제1 배합물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 2형 당뇨병의 치료 방법에 관한 것이다.

추가의 태양에서, 본 발명은 cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염; cGMP PDE5 억제제, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염; 및 cGMP PDE11 억제제, 그의 프로드럭, 용매화물 또는 염으로부터 선택된 3종의 활성 성분을 포함하는 제2 배합물에 관한 것이다. 추가의 태양에서, 본 발명은 상기 제2 배합물 및 제약학적으로 허용가능한 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 추가의 태양에서, 본 발명은 포유동물에게 상기 제2 배합물 또는 상기 제2 배합물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 인슐린 저항의 치료 방법에 관한 것이다. 추가의 태양에서, 본 발명은 포유동물에게 상기 제2 배합물 또는 상기 제2 배합물을 포함하

는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 2형 당뇨병의 치료 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은

a) cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭 또는 용매화물, 또는 상기 화합물, 프로드럭 또는 용매화물의 제약학적으로 허용가능한 염 및 제약학적으로 허용가능한 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는, 제1 유닛 투여형;

b) 단백질 키나제 억제제; AMP-활성화된 단백질 키나제; 체중 감량제; 인슐린; PPAR-γ 작용제; PPAR-γ 길항제; PPAR-α 작용제; 이중 PPAR-γ/PPAR-α 작용제; 소르비톨 탈수소효소 억제제; 글리코겐 포스포릴라아제 억제제; 메트포르민과 같은 비구아나이드; HMG-CoA 환원효소 억제제; 알도스 환원효소 억제제; PDE5 억제제; PDE11 억제제; CETP 억제제; 또는 상기 단백질 키나제 억제제, AMP-활성화된 단백질 키나제, 체중 감량제, 인슐린, PPAR-γ 작용제, PPAR-α 작용제, 이중 PPAR-γ/PPAR-α 작용제, 소르비톨 탈수소효소 억제제, 글리코겐 포스포릴라아제 억제제, 비구아나이드, 바스타틴, 알도스 환원효소 억제제, PDE5 억제제, PDE11 억제제 또는 CETP 억제제의 프로드럭 또는 용매화물; 또는 상기 화합물, 프로드럭 또는 용매화물의 제약학적으로 허용가능한 염 및 제약학적으로 허용가능한 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는, 제2 유닛 투여형; 및

c) 용기

를 포함하는 키트에 관한 것이다.

또한, 본 발명은

a) cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭 또는 용매화물, 또는 상기 화합물, 프로드럭 또는 용매화물의 제약학적으로 허용가능한 염 및 제약학적으로 허용가능한 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는, 제1 유닛 투여형;

b) cGMP PDE5 억제제, 그의 프로드럭 또는 용매화물, 또는 상기 화합물, 프로드럭 또는 용매화물의 제약학적으로 허용가능한 염 및 제약학적으로 허용가능한 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는, 제2 유닛 투여형;

c) cGMP PDE11 억제제, 그의 프로드럭 또는 용매화물, 또는 상기 화합물, 프로드럭 또는 용매화물의 제약학적으로 허용가능한 염 및 제약학적으로 허용가능한 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는, 제3 유닛 투여형; 및

c) 용기

를 포함하는 키트에 관한 것이다.

본 발명의 추가의 면은 다발원성 인슐린 저항 포유동물에게 유효량의 cGMP PDE9 억제제 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 상기 정의된 IRS의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 추가의 면은 상기 다발원성 인슐린 저항 포유동물을 cGMP PDE9 억제제 및 상기 정의된 제2 화합물의 배합물, 또는 상기 배합물 및 제약학적으로 허용가능한 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물로 치료하는 것이다. 본 발명의 또 다른 면은 상기 다발원성 인슐린 저항 포유동물을 상술한 키트로 치료하는 것이다.

임의의 특정 cGMP PDE9 억제제의 적합성은 문헌 방법을 선택적으로 사용하여그의 효능을 평가한 후, 일반적 제약 기준에 따라 그의 독성, 흡수, 대사, 약물동력학 등을 평가함으로써 쉽게 결정될 수 있다.

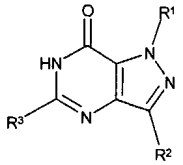
바람직하게는, cGMP PDE9 억제제는 100 nM 미만, 더 바람직하게는 50 nM 미만, 더욱 더 바람직하게는 15 nM 미만에서 $IC_{50}$ 을 나타낸다.

cGMP PDE9 억제제의 $IC_{50}$ 값은 하기 시험 방법 부분에서 PDE9 분석법을 사용하여 결정될 수 있다.

상기 공개된 특허 출원의 내용, 특히 거기에서의 일반식 및 예시된 화합물은 그 전체가 본원에 참고문헌으로 인용된다는 것을 이해해야 한다.

본 발명의 방법, 조성물, 배합물 및 키트에 사용하기 위한 cGMP PDE9 억제제의 바람직한 군은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭을 포함한다:

화학식 I



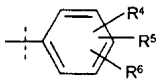
상기 식에서,

R $^{1}$ 은 H 또는 (C $_{1}$ -C $_{6}$ )알킬이고;

R $^{2}$ 는 직쇄 또는 분지쇄의 (C $_{1}$ -C $_{6}$ )알킬, (C $_{3}$ -C $_{7}$ )시클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

R $^{3}$ 는 Ar, (C $_{3}$ -C $_{7}$ )시클로알킬, OAr, SAr, NC(O)(C $_{1}$ -C $_{6}$ )알킬, 헤테로아릴, 크산텐 및 나프탈렌으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기에 의해 치환될 수 있는, 직쇄 또는 분지쇄의 (C $_{1}$ -C $_{6}$ )알킬이고;

Ar은 하기 화학식의 기이고;



(여기에서, R $^{4}$ , R $^{5}$ 및 R $^{6}$ 은 H, 할로, 페녹시, 페닐, CF $_{3}$ , OCF $_{3}$ , S(C $_{1}$ -C $_{6}$ )알킬, (C $_{1}$ -C $_{6}$ )알킬, O(C $_{1}$ -C $_{6}$ )알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬은 헤테로아릴기 또는 페닐기(페닐기는 할로, CF $_{3}$ , OCF $_{3}$ 및 (C $_{1}$ -C $_{6}$ )알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환될 수 있음)에 의해 치환될 수 있거나; R $^{4}$ 및 R $^{5}$ 는 함께, O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 포함할 수 있는 (C $_{2}$ -C $_{3}$ )알킬 연결기를 형성할 수 있음)

헤테로아릴은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원의 방향족 헤테로시클이고, 상기 헤테로시클은 (C $_{1}$ -C $_{6}$ )알킬, 할로 및 페닐(페닐은 할로 및 (C $_{1}$ -C $_{6}$ )알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환될 수 있음)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있으나; 단, R $^{1}$ 이 -CH $_{3}$ 일 때, R $^{2}$ 는 -CH $_{2}$ CH $_{2}$ CH $_{3}$ 일 수 없음.

바람직한 군 내의 화합물의 특히 바람직한 군은 R $^{1}$ 이 H 또는 CH $_{3}$ 인 화합물이다. 더 바람직하게는, R $^{1}$ 이 H이다 .

바람직한 군 내의 화합물의 또 다른 특히 바람직한 군은 R $^{2}$ 가 (C $_{3}$ -C $_{4}$ )알킬, 시클로펜틸 및 피리디닐로부터 선택된 화합물이다. 더 바람직하게는, R $^{2}$ 가 3-피리디닐이다.

바람직한 군 내의 화합물의 또 다른 특히 바람직한 군은 R $^{3}$ 이 Ar, (C $_{3}$ -C $_{7}$ )시클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 2개의 기에 의해 치환될 수 있는 (C $_{1}$ -C $_{3}$ )알킬인 화합물이다. 더 바람직하게는, R $^{3}$ 은 R $^{4}$ , R $^{5}$ 및 R $^{6}$ 이 H인 Ar에 의해 치환된 C $_{1}$ 알킬이다.

바람직한 군 내의 화합물의 또 다른 특히 바람직한 군은 R $^{4}$ , R $^{5}$ 및 R $^{6}$ 이 H, 할로, 페녹시, 페닐, CF $_{3}$ , OCF $_{3}$ , S(C $_{1}$ -C $_{6}$ )알킬, (C $_{1}$ -C $_{6}$ )알킬, O(C $_{1}$ -C $_{6}$ )알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬은 헤테로아릴기 또는 페닐기(페닐기는 할로, CF $_{3}$ , OCF $_{3}$ 및 (C $_{1}$ -C $_{6}$ )알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환될 수 있음)에 의해 치환될 수 있거나; R $^{4}$ 및 R $^{5}$ 가 함께 O 원자를 포함하는 C $_{2}$ 알킬 연결기를 형성할 수 있는 화합물이다. 더 바람직하게는, R $^{4}$ , R $^{5}$ 및 R $^{6}$ 이 H, 할로, OCF $_{3}$ , CF $_{3}$ , OAr 및 O(C $_{1}$ -C $_{6}$ )알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬이 헤테로아릴기 또는 페닐기( 페닐기는 H, 할로, CF $_{3}$ , OCF $_{3}$ 및 (C $_{1}$ -C $_{6}$ )알킬에 의해 치환될 수 있음)에 의해 치환될 수 있다. 더욱 더 바람직하게는, R $^{4}$ , R $^{5}$ 및 R $^{6}$ 이 Cl, H, OCF $_{3}$ , CF $_{3}$ , 및 페닐에 의해 치환된 O(C $_{1}$ -C $_{6}$ )알킬로부터 독립적으로 선택된다. 가장 바람직하게는, R $^{4}$ , R $^{5}$ 및 R $^{6}$ 이 H, Cl, 및 페닐에 의해 치환된 O(C $_{1}$ -C $_{3}$ )알킬로부터 독립적으로 선택된다.

바람직한 군 내의 화합물의 또 다른 특히 바람직한 군은 헤테로아릴이 2 이상의 N 원자를 함유하는 5 내지 6원의 방향족 헤테로시클이고, 상기 헤테로시클이 (C $_{1}$ -C $_{6}$ )알킬, 할로 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있고, 상기 페닐이 할로 및 (C $_{1}$ -C $_{6}$ )알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환될 수 있다. 더 바람직하게는, 헤테로아릴이 2 이상의 N 원자를 함유하는 5원의 방향족 헤테로시클이고, 상기 헤테로시클이 (C $_{1}$ -C $_{6}$ )알킬, 할로 및 페닐로부터 선택된 1개의 치환체에 의해 치환될 수 있고, 상기 페닐이 할로 및 (C $_{1}$ -C $_{6}$

)알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환될 수 있다. 더욱 더 바람직하게는, 헤테로아릴이 2 이상의 N 원자를 함유하는 5원의 방향족 헤테로시클이고, 상기 헤테로시클이 할로에 의해 치환될 수 있는 페닐에 의해 치환될 수 있다. 가장 바람직하게는, 헤테로아릴이 이미다졸 또는 옥사디아졸이다.

특히 바람직한 cGMP PDE9 억제제는 5-(3-클로로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 그의 프로드럭, 또는 상기 화합물 또는 프 로드럭의 제약학적으로 허용되는 염이다.

추가의 면에 따르면, 본 발명은 2형 당뇨병 또는 내당력 부전 환자 또는 이상고지질혈증, 고혈압, 고뇨산혈증, 전구응고 상태, 죽상경화증 또는 중심성 비만 중 하나 이상 및 당뇨병의 가족력을 갖는 환자에서 인슐린 저항 증후군의 치료를 위한 PDE9 억제제 또는 그의 제약 조성물의 용도를 제공한다.

추가의 면에 따르면, 본 발명은 포유동물에게 PDE9 억제제, 그의 프로드럭, 상기 PDE9 억제제 또는 프로드럭의 제약학적으로 허용가능한 염, 또는 PDE9 억제제를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 포유동물에게 세포내 cGMP를 증가시키는 방법을 제공한다. 이로 인해 2형 당뇨병, 인슐린 저항 증후군 또는 고혈압이 치료되는 것이 특히 바람직하다.

추가의 면에 따르면, 본 발명은 포유동물에게 PDE9 억제제, 그의 프로드럭, 또는 상기 PDE9 억제제 또는 프로드럭의 제약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 고혈압을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 PDE9 억제제가 5-(3-클로로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 그의 프로드럭, 또는 상기 화합물 또는 프로드럭의 제약학적으로 허용가능한 염인 것이 특히 바람직하다.

## 발명의 상세한 설명

본 발명의 제약 조성물 및 방법에 사용되는 PDE9 억제제는 하기 실시예에 제시된 바와 같이 제조될 수 있거나, 본원에 참고문헌으로 인용된 미국 특허 제6,235,742호에 제시된 것과 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다.

염기성 중심을 함유하는, 본 발명에 따라 인슐린 저항 증후군의 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 cGMP PDE9 억제제의 제약학적으로 허용가능한 염은, 예를 들면, 염산, 브롬산, 요오드산, 황산 및 인산과 같은 무기산, 카르복실산 또는 유기-술폰산으로 형성된 비독성 산 부가염이다. 그 예는 HCl, HBr, HI, 술페이트 또는 비술페이트, 니트레이트, 포스페이트 또는 히드로겐 포스페이트, 아세테이트, 벤조에이트, 숙시네이트, 사카레이트, 푸마레이트, 말레에이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 글루코네이트, 캄실레이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 및 파모에이트 염을 포함한다. 본 발명에 사용하기 위한 cGMP PDE9 억제제 화합물은 또한 염기와의 제약학적으로 허용가능한 금속염, 특히 비독성 알칼리 및 알칼리 토금속염을 제공할 수 있다. 그 예는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연 및 디에탄올아민 염을 포함한다. 적당한 제약학적 염의 검토를 위해, 문헌[Berge et al, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977]을 참조한다.

본 발명에 따라 사용하기에 적합한 cGMP PDE9 억제제 화합물, 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 및 둘 다의 제약학적으로 허용가능한 용매화물은 단독으로 투여될 수 있으나, 인간 요법에서는 일반적으로, 목적하는 투여 경로 및 일반적인 제약 기준과 관련하여 선택된 적당한 제약학적 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 투여될 것이다.

예를 들면, 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 cGMP PDE9 억제제 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물은 정제, 캡슐(연질 캡슐 포함), 복수-과립, 겔, 필름, 소란, 엘릭시르, 향미료 또는 착색제를 함유할 수 있는 용액 또는 현탁액의 형태로 즉시-, 지연-, 변형-, 서방-, 이중-, 제어-방출 또는 펄스 전달 용도를 위해 경구, 구강 또는 설하 투여될 수 있다. 또한, 상기 화합물은 신속 분산 또는 신속 용해 투여형, 또는 고 에너지 분산액 또는 코팅된 입자 형태로 투여될 수 있다. 적당한 제형은 필요에 따라 코팅되거나 코팅되지 않은 형태일 수 있다.

상기 고형 제약 조성물, 예를 들면, 정제는 미소결정 셀룰로스, 락토스, 시트르산 나트륨, 탄산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 글리신 및 전분(바람직하게는, 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분)과 같은 부형제, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스카멜로스 나트륨 및 일정 복합 규산염과 같은 붕해제, 및 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC), 히드록시프로필셀룰로스(HPC), 히드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 수크로스, 젤라틴 및 아라비아 고무와 같은 과립화 결합제를 함유할 수 있다. 또한, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산, 글리세릴 베헤네이트 및 탈크와 같은 활택제가 포함될 수 있다.

유사한 형태의 고형 조성물은 젤라틴 캡슐 또는 HPMC 캡슐 내에 충전제로 사용될 수도 있다. 이 점에서 바람직한 부형제는 락토스, 전분, 셀룰로스, 유당 또는 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 수성 현탁액 및(또는) 엘릭시르의 경우, cGMP PDE9 억제제 화합물은 다양한 감미료 또는 향미료, 착색제 또는 염료, 유화제 및(또는) 현탁화제 및 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜 및 글리세린과 같은 희석제, 및 이들의 조합과 혼합될 수 있다.

변형된 방출 및 펄스 방출 투여형은 즉시 방출 투여형에 대해 상술된 것과 같은 부형제와 함께, 장치의 본체 상에 코팅되고(되거나) 본체 내에 포함되는 속도 조절제로서 작용하는 부가의 부형제를 함유할 수 있다. 방출 속도 조절제는 HPMC, HPMCAS, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 산화폴리에틸렌, 크산탄 고무, 카보머, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 수소화 아주까리유, 카르나우바 밀랍, 파라핀납, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 메타크릴산 공중합체 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 변형된 방출 및 펄스 방출 투여형은 하나의 방출 속도 조절 부형제 또는 그의 조합을 함유할 수 있다. 방출 속도 조절 부형제는 투여형 내부, 즉, 매트릭스 내부 및(또는) 투여형 상에, 즉, 표면 또는 코팅 상에 존재할 수 있다.

신속 분산 또는 용해 투여 조성물(FDDFs)은 아스파르탐, 아세술팜 칼륨, 시트르산, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 디아스코르브산, 에틸 아크릴레이트, 에틸 셀룰로스, 젤라틴, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 스테아르산 마그네슘, 만니톨, 메틸 메타크릴레이트, 박하향, 폴리에틸렌 글리콜, 발연 실리카, 이산화실리콘, 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 소르비톨, 크실리톨을 함유할 수 있다. FDDFs를 기술하기 위해 본원에 사용된 용어인 분산 또는 용해는 사용된 약물의 용해도에 의존한다. 즉, 약물이 불용성인 경우, 신속 분산 투여형이 제조될 수 있고, 약물이 용해성인 경우, 신속 용해 투여형이 제조될 수 있다.

본 발명에 따라 사용하기에 적합한 cGMP PDE9 억제제 화합물은 또한 비경구 적으로, 예를 들면, 해면체내, 정맥내, 동맥내, 복강내, 경막내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 또는 피하로 투여될 수 있거나, 또는 주입 또는 침을 사용하지 않는(needle-free) 기술에 의해 투여될 수 있다. 상기 비경구 투여의 경우, 상기 화합물은 용액을 혈액과 등장으로 하기 위해 충분한 염 또는 포도당과 같은 다른 물질을 함유할 수 있는 무균 수용액 형태로 가장 잘 사용된다. 상기 수용액은 필요에 따라 적당하게(바람직하게는, 3 내지 9의 pH로) 완충되어야 한다. 무균 조건 하에서 적당한 비경구 조성물의 제조는 당업자에게 널리 공지된 일반적인 제약 기술에 의해 쉽게 달성된다.

인간 환자로의 경구 및 비경구 투여에 있어서, 본 발명에 사용하기 위한 cGMP PDE9 억제제 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물의 일일 투여량은 보통 1 내지 500 mg(단일 또는 분할된 용량으로)일 것이다. 바람직한 투여량 범위는 약 1 mg 내지 약 100 mg이다. IRS 치료의 경우, 투여량은 단일 투여, 분할된 일일 투여, 복수 일일 투여, 1일 내지 5일 또는 5일 이상(예를 들면, 10일 또는 그 이상)일 수 있는 특정 기간 동안 연속(만성) 일일 투여에 의한 것일 수 있다. 별법으로, IRS 치료는 연속 투여, 예를 들면, 연속 투여형이 수 일 동안 하루 단위로 투여될 수 있거나, 연속 투여가 한 번에 1일을 넘는 기간 동안 복용하는 서방 조성물에 의해 영향을 받을 수 있는 제어 방출 투여형에 의해 영향을 받을 수 있다.

따라서, 예를 들면, 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 cGMP PDE9 억제제 화합물 정제 또는 캡슐은 필요에 따라 한 번에 1개 또는 2개 이상의 투여를 위해 1 mg 내지 250 mg의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 바람직한 정제 또는 캡슐은 필 요에 따라 한 번에 1개 또는 2개 이상의 투여를 위해 약 1 mg 내지 약 50 mg의 활성 화합물을 함유할 것이다. 어쨌든, 의사는 임의의 개별 환자에 가장 적합한 실제 용량을 결정할 것이고, 그것은 특정 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 달라질 것이다. 상기 용량은 보통인 경우의 예시이다. 물론, 더 높거나 더 낮은 용량 범위가 유리한 경우가 있을 수 있고, 그것은 본 발명의 범위 내이다.

본 발명에 따라 사용하기에 적합한 cGMP PDE9 억제제 화합물은 또한 비내 또는 흡입 투여될 수 있고, 적당한 추진제, 예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 히드로플루오로알칸(예, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄(HFA 134A(상표) 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판(HFA 227EA(상표)), 이산화탄소 또는 다른 적당한 기체를 사용하는 가압 용기, 펌프, 스프레이 또는 분무기로부터 제공되는 건조 분말 흡입기 또는 에어로졸 스프레이 형태로 편리하게 전달된다. 가압 에어로졸의 경우, 용량 유닛은 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 가압 용기, 펌프, 스프레이 또는 분무기는, 예를 들면, 소르비탄 트리올레에이트와 같은 활택제를 부가로 함유할 수 있는 에탄올 및 추진제의 혼합물을 용매로서 사용하는 활성 화합물의 용액 또는 현탁액을 함유할 수 있다. 흡입기 또는 취분기에서 사용하기 위한 (예를 들어, 젤라틴으로 제조된) 캡슐 및 약포는 본 발명의 화합물 및 락토스 또는 전분과 같은 적당한 분말 기재의 분말 혼합물을 함유하도록 제제화될 수 있다.

에어로졸 또는 건조 분말 조성물은 각 계량된 용량 또는 '퍼프'가 환자로의 전달을 위해 1 내지 50 mg의 본 발명의 화합물을 함유하도록 정해지는 것이 바람직 하다. 에어로졸의 총 일일 용량은 1 내지 50 mg 범위일 것이고, 이는 당일 동안 단일 투여, 또는 더 일반적으로는, 분할 투여로 투여될 것이다.

본 발명에 따라 사용하기에 적합한 cGMP PDE9 억제제 화합물은 또한 분무기를 통해 전달되도록 제제화될 수 있다. 분무기용 조성물은 물, 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 저 분자량 폴리에틸렌 글리콜, 염화나트륨, 플루오로카본, 폴리에틸렌 글리콜 에테르, 소르비탄 트리올레에이트, 올레산을 가용화제, 유화제 또는 현탁화제로 함유할 수 있다.

별법으로, 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 cGMP PDE9 억제제 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물은 좌제 또는 질 좌약 형태로 투여될 수 있거나, 또는 겔, 히드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고 또는 가루 분말 형태로 국소 투여될 수

있다. 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 cGMP PDE9 억제제 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물은 또한, 예를 들면, 피부 패치를 사용하여 피부 또는 경피 투여될 수 있다. 이들은 또한 폐 또는 직장 경로에 의해 투여될 수 있다.

상기 화합물은 또한 안 경로에 의해 투여될 수 있다. 눈에 사용하는 경우, 화합물은 염화 벤질알코늄과 같은 보존제와 함께, 등장성의 pH 조절된 무균 염수 중의 미분화 현탁액, 또는 바람직하게는, 등장성의 pH 조절된 무균 염수 중의 용액으로 제제화될 수 있다. 별법으로, 이들은 바셀린과 같은 연고로 제제화될 수 있다.

피부로의 국소 투여를 위해, 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 cGMP PDE9 억제제 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물은, 예를 들어, 광유, 액화 석유, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물 중 하나 이상과의 혼합물 중에 현탁되거나 용해된 활성 화합물을 함유하는 적당한 연고로 제제화될 수 있다. 별법으로, 이들은, 예를 들어, 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 액화 파라핀, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알콜 및 물 중 하나 이상의 혼합물에 현탁되거나 용해된 적당한 로션 또는 크림으로 제제화될 수 있다.

본 발명에 따라 사용하기에 적합한 cGMP PDE9 억제제 화합물은 또한 시클로덱스트린과 함께 사용될 수 있다. 시클로덱스트린은 약물 분자와 포접 및 비-포접 복합체를 형성하는 것으로 알려져 있다. 약물-덱스트린 복합체의 형성은 약물 분자의 용해도, 용해 속도, 생체이용률 및(또는) 안정성을 변경시킬 것이다. 약물-덱스트린 복합체는 일반적으로 대부분의 투여형 및 투여 경로에 유용하다. 약물과의 직접 복합체 형성에 대한 대안으로, 시클로덱스트린은 담체, 희석제 또는 가용화제와 같은 보조 첨가제로 사용될 수 있다. 알파-, 베타- 및 감마-덱스트린이 가장 흔히 사용되고, 적당한 예가 WO 91/11171, WO 94/02518 및 WO 98/55148에 기재되어 있다.

일반적으로, 인간에서, 경구 투여가 바람직한 경로이고, 가장 편리하다. 수용자가 삼킴 장애 또는 경구 투여 후 약물 흡수 부전으로 고통을 겪을 경우, 약물을 비경구, 설하 또는 구강 투여할 수 있다.

수의학적 사용을 위해, 화합물, 또는 그의 수의학적으로 허용가능한 염, 수의학적으로 허용가능한 용매화물 또는 프로드럭은 일반적인 수의학적 기준에 따라 적당하게 허용가능한 조성물로 투여되고, 수의사가 특정 동물에게 가장 적합한 투여 양생 및 투여 경로를 결정할 것이다.

본원에서 치료는 치유, 완화 및 예방적 치료를 포함한다.

본 발명은 추가로 인슐린 저항 증후군 또는 2형 당뇨병의 치료를 위한 제1 및 제2 화합물의 배합물의 용도를 포함한다. 상기 배합물의 제1 화합물은 본원에 정의된 cGMP PDE9 억제제이다. 상기 배합물의 제2 화합물은 천연 또는 합성 프로스타글란딘 또는 그의 에스테르; α-아드레날린성 수용체 길항제 화합물(α-아드레노셉터, α-수용체 또는 α-차단제로도 알려져 있음); 산화질소 공여자(NO-공여자 또는 NO-작용제로도 알려져 있음); 칼륨 채널 개시자 또는 칼륨 채널 조절자; 도파민 유사 약물; 혈관확장제; 트롬복산 A2 작용제; 맥각 알카로이드; 나투레틱(naturetic) 인자의 작용을 조절하는 화합물, 특히 심방 나투레틱 인자(심방 나투레틱 펩티드로도 알려져 있음), B형 및 C형 나투레틱 인자의 작용을 조절하는 화합물; 안지오텐신 수용체 길항제; NO-합성효소에 대한 기질; 칼슘 채널 차단제; 엔도텔린 수용체 길항제; 엔도텔린 전환 효소 억제제; HMG-CoA 환원효소 억제제와 같은 콜레스테롤 저하제; 항혈소판 또는 항혈전제; 글리타존과 같은 인슐린 감작제; 술포닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제; 아세틸콜린에스테라제 억제제; 에스트로겐 수용체 조절자; PDE5 억제제; PDE11 억제제; 뉴로펩티드 Y(NPY) 억제제, 바람직하게는 NPY5 억제제, 더욱 바람직하게는 NPY1 억제제(상기 NPY 억제제는 100 nM 미만, 더 바람직하게는 50 nM 미만의 $IC_{50}$ 을 나타냄); 혈관작용 장 펩티드(VIP) 또는 VIP 유사약, 특히 VIP 수용체 서브타입 VPAC1, VPAC 또는 PACAP(뇌하수체 아데닐레이트 사이클라제 활성화 펩티드) 중 하나 이상에 의해 매개되는 VIP; VIP 수용체 길항제; VIP 유사체 또는 단편; α-아드레노셉터 길항제/VIP 배합물(예, Invicorp(등록상표), Aviptadil); 세로토닌 수용체 작용제, 길항제 또는 조절자, 특히 5HT1A 조절자; 테스토스테론 대체 약물; 에스트로겐; 에스트로겐 및 메드록시프로게스테론의 배합물; 에스트로겐 및 메드록시프로게스테론 아세테이트(MPA)의 배합물; 에스트로겐 및 메틸 테스토스테론 호르몬 대체 요법제의 배합물(예, HRT); 노르아드레날린, 도파민 또는 세로토닌 전달체 조절자; 퓨린 수용체 작용제 또는 조절자; 뉴로키닌(NK) 수용체 길항제; 아편 수용체 작용제, 길항제 또는 조절자, 바람직하게는 ORL-1 수용체 작용제; 옥시토신/바소프레신 수용체 조절자 또는 작용제, 바람직하게는 선택적 옥시토신 작용제 또는 조절자; 칸나비노이드 수용체 조절자; 중추 신경계(CNS) 활성제; 안지오텐신 전환 효소 억제제; 안지오텐신 전환 효소 억제제 및 중성 엔도펩티다제의 배합물; L-도파; L-도파 및 카르비도파의 배합물; 스테로이드성 함염증제; 비-스테로이드성 함염증제; 단백질 키나제 C-β억제제; AMP-활성화된 단백질 키나제 활성자; 인슐린; 체중 감량제; 디펩티딜 펩티다제 IV(DPP IV) 억제제; 글루카곤 길항제; 살리실레이트와 같은 I 카파 B 키나제-β(IKK-β) 억제제; PTP1B 억제제; 안티센스 기술을 사용하여 PTP1B 수준을 감소시키는 약제; 글리코겐 합성효소 키나제-3 억제제; GLP-1 작용제; PPAR-γ작용제; PPAR-γ길항제; PPAR-α작용제; 이중 PPAR-α/PPAR-γ작용제; RXR 길항제; 메트포르민과 같은 비구아나이드; 글리코겐 포스포릴라아제 억제제; 소르 비톨 탈수소효소 억제제(SDI); 알도스 환원효소 억제제(ARI); 가용성 구아닐레이트 사이클라제(sGC) 활성자; 성장 호르몬; 또는 성장 호르몬 분비촉진제이다.

천연 또는 합성 프로스타글란딘 또는 그의 에스테르는 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 본 발명에 사용하기에 적당한 프로스타글란딘은 WO 00/33825 및 미국 특허 제6,037,346호에 기재된 것을 비롯한, 알프로스타딜, 프로스타글란딘 $E_1$, 프로스타글란딘 $E_0$, 13,14-디히드로프로스타글란딘 $E_1$, 프로스타글란딘 $E_2$, 에프로스티놀, 천연, 합성 및 반합성 프로스타글란딘 및 그의 유도체; $PGE_0$, $PGE_1$, $PGA_1$, $PGB_1$, $PGF_1\alpha$, 19-히드록시-$PGA_1$, 19-히드록시-$PGB_1$, $PGE_2$, $PGB_2$, 19-히드록시-$PGA_2$, 19-히드록시-$PGB_2$, $PGE_3\alpha$, 카보프로스트 트로메타민 디노프로스트, 트로메타민, 디노프로스톤, 리포프로스트, 게메프로스트, 메테노프로스트, 술프로스툰, 티아프로스트 및 목시실레이트를 포함한다.

본원에 언급된 미국 특허, 국제 특허 출원 및 기타 모든 참고문헌의 개시는 본원에 참고문헌으로 인용된다.

α-아드레날린성 수용체 길항제 화합물은 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 본 발명에 사용하기에 적당한 α-아드레날린성 수용체 길항제는 WO 99/30697에 기재된 α-아드레날린성 수용체 차단제를 포함한다. 또한, 선택적 $\alpha_1$-아드레노셉터, $\alpha_2$-아드레노셉터 차단제 및 비선택적 아드레노셉터 차단제를 본 발명의 제2 α-아드레날린성 수용체 길항제 화합물로 사용할 수 있다. 적당한 $\alpha_1$- 아드레노셉터 차단제는 펜톨아민, 펜톨아민 메실레이트, 트라조돈, 알푸조신, 인도라민, 나프토피딜, 탐술로신, 다피프라졸, 페녹시벤자민, 이다족산, 에파락산, 요힘빈, 라울파 알카로이드, 레코다티 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS17053, SL 89.0591, 독사조신, 테라조신, 아바노퀼 및 프라조신을 포함한다. 적당한 $\alpha_2$-아드레노셉터 차단제는 미국 특허 제6,037,346호에 기재된 것, 디베나닌, 톨라졸린 및 트리마조신을 포함한다. 또한, 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용하기에 적당한 α-아드레날린성 수용체 길항제가 미국 특허 제4,188,390호; 제4,026,894호; 제3,511,836호; 제4,315,007호; 제3,527,761호; 제3,997,666호; 제2,503,059호; 제4,703,063호; 제3,381,009호; 제4,252,721호; 및 제2,599,000호에 기재되어 있다. 다른 적당한 $\alpha_2$-아드레노셉터 차단제는 클로니딘, 파파베린, 파파베린 염산염을 포함하고, 이들 각각은 피르사민과 같은 카리오토닉(cariotonic) 약제의 존재 하에서 투여될 수 있다.

산화질소 공여자(NO-공여자 또는 NO-작용제) 화합물이 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 본 발명에 사용하기에 적당한 NO-공여자 화합물은 모노-, 디- 또는 트리-니트레이트와 같은 유기 니트레이트; 글리세릴 비니트레이트(니트로글리세린으로도 알려져 있음), 이소소르비드 5-모노니트레이트, 이소소르비드 디니트레이트, 펜타에리트리톨 테트라니트레이트, 에리트리틸 테트라니트레이트, 아밀니트레이트, 디아제늄 디올레이트(NONOate) 및 1,5-펜탄디니트레이트와 같은 유기 니트레이트 에스테르; 나트륨 니트로프루시드(SNP); 3-모르 폴리노시드노니민 몰시도민; S-니트로소-N-아세틸 페니실아민(SNAP); S-니트로소-N-글루타티온(SNO-GLU); N-히드록시-L-아르기닌; 린시도민; 린시도민 클로로히드레이트; (SIN-1) S-니트로소-N-시스테인; L-아르기닌; 인삼; 지즈피 프럭투스; 몰시도민; Re-2047; 및 NMI-678-11 및 NMI-937과 같은 니트로실화 막시실라이트 유도체(WO 00/12075)를 포함한다.

임의의 칼륨 채널 개시자 또는 조절자가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 본 발명에 사용하기에 적당한 칼륨 채널 개시자/조절자는 니코란딜, 크로모칼림, 레브크로마칼림, 레마칼림, 피나시딜, 클리아족시드, 미녹시딜, 카리브도톡신, 글리부리드, 글리피지드, 4-아미니피리딘 및 염화바륨($BaCl_2$)을 포함한다.

도파민 유사 약물이 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 바람직한 도파민 유사 약물은 아포모르핀 및 선택적 D2, D3 및 D2/D3 작용제, 예를 들면, 프라미펙솔, 로피리놀(WO 00/23056), L-도파, 카르비도파와 L-도파의 배합물, PNU95666(WO 00/40226)을 포함한다.

임의의 혈관확장제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 본 발명에 사용하기에 적당한 혈관확장제는 니모데핀, 피나시딜, 시클란델라이트, 이속수프린, 클로로프루마진, 할로페리돌, Rec 15/2739 및 트라조돈을 포함한다.

임의의 맥각 알카로이드가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적당한 맥각 알카로이드는 미국 특허 제6,037,346호에 기재된 것; 아세테르가 민, 브라제르골린, 브로메르구리드, 시아네르골린, 델로르고트릴, 디술레르긴, 에르고노빈 말레산염, 에르고타민 타르타르산염, 에티술레르긴, 레르고트릴, 리세르기드, 메술레르긴, 메테르골린, 메테르고타민, 니세르골린, 페르골리드, 프로피세르기드, 프로테르구리드, 테르구리드를 포함한다.

임의의 안지오텐신 수용체 길항제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적당한 안지오텐신 수용체 길항제는 로사르탄, 칸데르사르탄, 에프로사르탄, 이르베사르탄 및 발사르탄을 포함한다.

임의의 NO-합성효소 기질이 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적당한 NO-합성효소 기질은, 특히 L-아르기닌을 포함한다.

임의의 칼슘 채널 차단제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적당한 칼슘 채널 차단제는 암로디핀(암로디핀 베실레이트는 Norvasc(등록상표)로도 알려져 있음); 베프리딜(미국 특허 제3,962,238호 또는 미국 재발행

특허 제30,577호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 클렌티아젬(미국 특허 제4,567,175호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 딜티아젬(미국 특허 제3,562호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 펜딜린(미국 특허 제3,262,977호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 갈로파밀(미국 특허 제3,261,859호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 미베프라딜(미국 특허 제4,808,605호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 프레닐아민(미국 특허 제3,152,173호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 세모티아딜(미국 특허 제4,786,635호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 테로딜린(미국 특허 제3,371,014호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 베 라파밀(미국 특허 제3,261,859호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 아라니핀(미국 특허 제4,572,909호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 바르니디핀(미국 특허 제4,220,649호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 베니디핀(유럽 특허 출원 공개 제106,275호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 실니디핀(미국 특허 제4,672,068호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 에포니피딘(미국 특허 제4,885,284호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 엘고디핀(미국 특허 제4,952,592호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 펠로디핀(미국 특허 제4,264,611호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 이스라디핀(미국 특허 제4,466,972호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 라시디핀(미국 특허 제4,801,599호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 레르카니디핀(미국 특허 제4,705,797호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 마니디핀(미국 특허 제4,892,875호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 니카르디핀(미국 특허 제3,985,758호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 니페디핀(미국 특허 제3,485,847호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 닐바디핀(미국 특허 제4,338,322호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 니모디핀(미국 특허 제3,799,934호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 니솔디핀(미국 특허 제4,154,839호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 니트렌디핀(미국 특허 제3,799,934호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 신나리진(미국 특허 제2,882,271호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 플루나리진(미국 특허 제3,773,939호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 리도플라진(미국 특허 제3,267,104호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 로메리진(미국 특허 제4,663,325호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 벤시클란(헝가리 특허 제151,865호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 에타페논(독일 특허 제1,265,758호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 및 페르헥실린(영국 특허 제1,025,578호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음)을 포함한다.

임의의 콜레스테롤 저하제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적당한 콜레스테롤 저하제는 미국 특허 제4,444,784호에 개시된 심바스타틴; 미국 특허 제4,346,227호에 개시된 프라바스타틴; 미국 특허 제5,502,199호에 개시된 세리바스타틴; 미국 특허 제3,938,140호에 개시된 메바스타틴; 미국 특허 제4,448,784호 및 미국 특허 제4,450,171호에 개시된 벨로스타틴; 미국 특허 제4,739,073호에 개시된 플루바스타틴; 미국 특허 제4,804,770호에 개시된 콤팍틴; 미국 특허 제4,231,938호에 개시된 로바스타틴; 유럽 특허 출원 공개 제738,510 A2호에 개시된 달바스타틴; 유럽 특허 출원 공개 제363,934 A1호에 개시된 플루인도스타틴; 미국 특허 제4,681,893호에 개시된 아토르바스타틴; 미국 특허 제5,273,995호에 개시된 아토르바스타틴 칼슘(Lipitor(등록상표)로도 알려져 있음); 및 미국 특허 제4,450,171호에 개시된 디히드로콤팍틴과 같은 바스타틴을 포함한다. 다른 적당한 콜레스테롤 저하제는 피브레이트를 포함한다.

임의의 항혈소판 및 항혈전제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적당한 항혈소판 및 항혈전제는, 예를 들어, tPA, uPA, 와파린, 히루딘 및 기타 트롬빈 억제제, 헤파린 및 트롬보플라스틴 활성 인자 억제제를 포함한다.

임의의 인슐린 감작제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적당한 인슐린 감작제는 Avandia(등록상표), Actos(등록상표) 및 술포닐우레아(예, 글리피지드, 메트포르민 및 아카르보스)와 같은 혈당강하약을 포함한다.

임의의 아세틸콜린에스테라제 억제제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적당한 아세틸콜린에스테라제 억제제는, 예를 들어, 도네지필이다.

임의의 에스트로겐 수용체 조절자, 에스트로겐 작용제 또는 에스트로겐 길항제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적당한 에스트로겐 수용체 조절자, 에스트로겐 작용제 또는 에스트로겐 길항제는 WO 96/21656 및 미국 특허 제5,552,412호에 기재된 화합물을 포함한다. 바람직한 화합물은 랄옥시펜, 라소폭시펜, (-)-시스-6-페닐-5-[4-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-올 및 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

임의의 PDE5 또는 PDE11 억제제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. PDE5 억제제가 본 발명의 제2 화합물로 사용되는 것이 특히 바람직하다. 적당한 PDE5 억제제는 EP-A-0463756에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온; EP-A-0526004에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온; WO 93/06104에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온; W0 93/07149에 개시된 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온; W0 93/12095에 개시된 퀴나졸린-4-온; W0 94/05661에 개시된 피리도[3,2-d]피리미딘-4-온; W0 94/00453에 개시된 퓨린-6-온; W0 98/49166에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온; W0 99/54333에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온; EP-A-0995751에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-4-온; WO 00/24745에 개시된 피라졸로[4,3-d] 피리미딘-7-온; EP-A-0995750에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-4-온; W0 95/19978에 개시된 화합물; W0 99/24433에 개시된 화합물; W0 01/27112에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온; W0 01/27113에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온; EP-A-1092718에 개시된 화합물; EP-A-1092719에 개시된 화합물; W0 93/07124에 개시된 화합물을 포함한다.

본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용하기에 바람직한 PDE5 억제제는 1-[[3-(6,7-디히드로-1-메틸-7-옥소-3-프로필-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-5-일)-4-에톡시페닐]술포닐]-4-메틸피페라진으로도 알려져 있는 5-[2-에톡시-5-(4-메틸-1-피페라지닐술포닐)페닐]-1-메틸-3-n-프로필-1,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 (실데나필) (EP-A-0463756 참조); 5-(2-에톡시-5-모르폴리노아세틸페닐)-1-메틸-3-n-프로필-1,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 (EP-A-0526004 참조); 3-에틸-5-[5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)-2-n-프로폭시페닐]-2-(피리딘-2-일)메틸-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 (W0 98/49166 참조); 3-에틸-5-[5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)-2-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일]-2-(피리딘-2-일)메틸-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 (W0 99/54333 참조); 6-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-메틸-2,3,6,7,12,12a-헥사히드로-피라지노[1',2':1,6]피리도[3,4-b]인돌-1,4-디온 (시알리스); 3-에틸-5-{5-[4-에틸피페라진-1-일술포닐]-2-([(1R)-2-메톡시-1-메틸에틸]옥시)피리딘-3-일}-2-메틸-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온으로도 알려져 있는 (+)-3-에틸-5-[5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)-2-(2-메톡시-1(R)-메틸 에톡시)피리딘-3-일]-2-메틸-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 (W0 99/54333 참조); 1-{6-에톡시-5-[3-에틸-6,7-디히드로-2-(2-메톡시에틸)-7-옥소-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-5-일]-3-피리딜술포닐)-4-에틸피페라진으로도 알려져 있는 5-[2-에톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)피리딘-3-일]-3-에틸-2-[2-메톡시에틸]-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 (W0 01/27113, 실시예 8 참조); 5-[2-이소-부톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)피리딘-3-일]-3-에틸-2-(1-메틸피페리딘-4-일)-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 (W0 01/27113, 실시예 15 참조); 5-[2-에톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)피리딘-3-일]-3-에틸 -2-페닐-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 (W0 01/27113, 실시예 66 참조); 5-(5-아세틸-2-프로폭시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-이소프로필-3-아제티디닐)-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 (W0 01/27112, 실시예 124 참조); 5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 (W0 01/27112, 실시예 132 참조); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-헥사히드로-2-메틸-6-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-피라지노[2',1':6,1]피리도[3,4-b]인돌-1,4-디온 (IC-351), 즉, W0 95/19978의 실시예 78 및 95의 화합물, 및 실시예 1,3, 7 및 8의 화합물; 1-[[3-(3,4-디히드로-5-메틸-4-옥소-7-프로필이미다조[5,1-f]-as-트리아진-2-일)-4-에톡시페닐]술포닐]-4-에틸피페라진으로도 알려져 있는 2-[2-에톡시-5-(4-에틸-피페라진-1-일-1-술포닐)-페닐]-5-메틸-7-프로필-3H-이미다조[5,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 (바르데나필), 즉, W0 99/24433의 실시예 20, 19, 337 및 336의 화합물; W0 93/07124(EISAI)의 실시예 11의 화합물; 및 문헌[Rotella D P, *J. Med. Chem.* , 2000, 43, 1257]의 화합물 3 및 14를 포함한다.

본 발명에 유용한 또 다른 cGMP PDE5 억제제는 4-브로모-5-(피리딜메틸아미노)-6-[3-(4-클로로페닐)-프로폭시]-3(2H)피리다지논; 1-[4-[(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)아미오노]-6-클로로-2-퀴노졸리닐]-4-피페리딘-카르복실산, 1 나트륨염; (+)-시스-5,6a,7,9,9,9a-헥사히드로-2-[4-(트리플루오로메틸)-페닐메틸-5-메틸-시클로펜트-4,5]이미다조[2,1-b]퓨린-4(3H)온; 푸라즐로실린; 시스-2-헥실-5-메틸-3,4,5,6a,7,8,9,9a-옥타히드로시클로펜트[4,5]-이미다조[2,1-b]퓨린-4-온; 3-아세틸-1-(2-클로로벤질)-2-프로필인돌-6-카르복실레이트; 3-아세틸-1-(2-클로로벤질)-2-프로필인돌-6-카르복실레이트; 4-브로모-5-(3-피리딜메틸아미노)-6-(3-(4-클로로페닐)프로폭시)-3(2H)피리다지논; 1-메틸-5(5-모르폴리노아세틸-2-n-프로폭시페닐)-3-n-프로필-1,6-디히드로-7H-피라졸로(4,3-d)피리미딘-7-온; 1-[4-[(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)아미노]-6-클로로-2-퀴나졸리닐]-4-피페리딘카르복실산, 1 나트륨염; 파마프로젝트(Pharmaprojects) 제4516호 (Glaxo Wellcome); 파마프로젝트 제5051호 (Bayer); 파마프로젝트 제5064호 (Kyowa Hakko; WO 96/26940 참조); 파마프로젝트 제5069호 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); E-8010 및 E-4010 (Eisai); Bay-38-3045 amp; 38-9456 (Bayer) 및 Sch-51866; 실데나필; 5-(2-에톡시-5-모르폴리노아세틸페닐)-1-에틸-3-n-프로필-1,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온; 3-에틸-5-[5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)-2-n-프로폭시페닐]-2-(피리딘-2-일)메틸-2,6-디히드로-7H-피라 졸로[4,3-d]피리미딘-7-온; 3-에틸-5-[5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)-2-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일]-2-(피리딘-2-일)메틸-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온; 5-[2-에톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)피리딘-3-일]-3-에틸-2-(2-메톡시에틸)-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온; 및 1-[[3-(3,4-디히드로-5-메틸-4-옥소-7-프로필이미다졸로[5,1-f]-as-트리진-2-일)-4-에톡시페닐]술포닐]-4-에틸피페라진, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 프로드럭 또는 다형을 포함한다.

본 발명의 배합물에서 제2 화합물로 사용하기에 더 바람직한 cGMP PDE5 억제제는 실데나필, 실데나필 시트레이트(비아그라(등록상표)로도 알려져 있음; 5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온; 2-[2-에톡시-5-(4-에틸-피페라진-1-일-1-술포닐)-페닐]-5-메틸-7-프로필-3H-이미다조[5,1-f][1,2,4]트리아진-4-온(바르데나필); 6-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-메틸-2,3,6,7,12,12a-헥사히드로-피라지노[1',2':1,6]피리도[3,4-b]인돌-1,4-디온 (시알리스); 및 5-[2-에톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)피리딘-3-일]-3-에틸-1-(2-메톡시에틸)-1,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온을 포함한다.

임의의 멜라노코르틴 수용체 작용제, 멜라노코르틴 수용체 조절자 또는 멜라노코르틴 수용체 인핸서가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 멜라노코르틴 수용체 작용제, 조절자 또는 인핸서는 멜라노탄 II; PT-14; PT-141; 및 W0 99/64002, WO 00/74679, W0 99/55679, W0 01/05401, WO 00/58361, W0 01/14879, W0 01/13112 및 W0 99/54358에 개시되어 있는 화합물을 포함한다.

임의의 세로토닌 수용체 작용제, 길항제 또는 조절자가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 5HT1A의 작용제, 길항제 또는 조절자를 사용하는 것이 특히 바람직하다. 적합한 작용제, 길항제 또는 조절자는 W0 99/02159, WO 00/02550 and WO 00/28993에 기재된 것을 비롯한, VML 670; 5HT2A; 5HT2C; 5HT3; 및 5HT6 수용체를 포함한다.

임의의 테스토스테론 대체약이 본 발명의 배합물에서 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 테스토스테론 대체약은 데히드로안드로스텐디온, 테스토스테르논(토스트렐), 디히드로테스토스테론 및 테스토스테론 삽입물을 포함한다.

임의의 호르몬 대체 요법(HRT)제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 HRT 약제는 프레마린(등록상표), 세네스틴(등록상표), 에스트로페미날(등록상표), 에퀸(등록상표), 에스트레이스(등록상표), 에스트로펨(등록상표), 엘레스트 솔로(등록상표), 에스트링(등록상표), 에스트라덤 TTS(등록상표), 에스트라덤 매트릭스(등록상표), 더메스트릴(등록상표), 프렘페이스(등록상표), 프레엠프로(등록상표), 프렘파크(등록상표), 프레미크(등록상표), 에스트라테스트(등록상표), 에스트라테스트 HS(등록상표) 및 리비알(등록상표; 티볼론)을 포함한다.

임의의 노르아드레날린, 도파민 및(또는) 세로토닌 전달체 조절자가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 조절자는 부프로피온 및 GW-320659를 포함한다.

임의의 뉴로키닌 (NK) 수용체 길항제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 NK 수용체 길항제는 W0 99/64008에 기재된 것을 포함한다.

임의의 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACE 억제제)가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 ACE 억제제는 알라세프릴(미국 특허 제4,248,883호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 베나제프릴(미국 특허 제4,410,520호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 캅토프릴(미국 특허 제4,046,889호 및 제4,105,776호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 세로나프릴(미국 특허 제4,452,790호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 델라프릴(미국 특허 제4,385,051호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 에날라프릴(미국 특허 제4,374,829호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 포시노프릴(미국 특허 제4,337,201호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 이마다프릴(미국 특허 제4,508,727호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 리시노프릴(미국 특허 제4,555,502호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 모벨토프릴(미국 특허 제893,553호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 페린도프릴(미국 특허 제4,508,729호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 퀴나프릴(미국 특허 제4,344,949호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 라미프릴(미국 특허 제4,587,258호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 스피라프릴(미국 특허 제4,470,972호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 테모카프릴(미국 특허 제4,699,905호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음); 및 트란돌라프릴(미국 특허 제4,933,361호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음)을 포함하나, 이에 제한되는 것 은 아니다.

안지오텐신 전환 효소 및 중성 엔도펩티다제의 조합 억제제인 임의의 화합물이 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 조합 억제제는, 예를 들어, 오마파트릴라트이다.

임의의 단백질 키나제 C-β억제제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 단백질 키나제 C-β억제제는, 예를 들어, LY333531이다.

임의의 AMP-활성화된 단백질 키나제 활성화제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 활성화제는, 예를 들어, 5-아미노-4-이미다졸카르복사미드 리보뉴클레오시드이다.

임의의 체중 감량제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 체중 감량제는 시부트라민 및 오를리스타트를 포함한다.

임의의 디펩티딜 펩티다제 IV (DPPIV) 억제제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 DPPIV 억제제는 NVP DPP728 및 P32/98을 포함한다.

임의의 글루카곤 길항제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 글루카곤 길항제는, 예를 들어, NNC25-2504이다.

임의의 IKK-β억제제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 IKK-β억제제는, 예를 들어, 살리실레이트이다.

임의의 PTP1B 억제제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 PTP1B 억제제는, 예를 들어, PTP112이다.

임의의 글리코겐 합성효소 키나제-3 (GSK-3) 억제제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 GSK-3 억제제는, 예를 들어, Chir98014이다.

임의의 GLP-1 작용제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 GLP-1 작용제는 GLP1, NN-2211 및 엑센딘 4를 포함한다.

임의의 PPAR-γ작용제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 PPAR-γ작용제는 레줄린(등록상표), 아반디아(등록상표), 악토스(등록상표) 또는 CS011을 포함한다.

임의의 PPAR-γ길항제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 PPAR-γ길항제는, 예를 들어, 비스페놀 A 디글리시딜 에테르(BADGE)이다.

임의의 PPAR-α작용제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 PPAR-α작용제는, 예를 들어, 페노피브레이트이다.

임의의 이중 PPAR-α/PPAR-γ작용제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 이중 작용제는 파글리타자르, GW1929, DRF2725, AZ242 및 KRP 297을 포함한다.

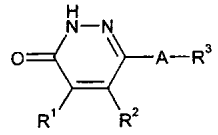
임의의 RXR 길항제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 RXR 길항제는, 예를 들어, HX531이다.

임의의 글리코겐 포스포릴라아제 억제제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 글리코겐 포스포릴라아제 억제제는, 예를 들어, CP-316819이다.

임의의 소르비톨 탈수소효소 억제제(SDI)가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 SDI는 WO 00/59510에 기재된 것을 포함한다. 특히 바람직한 SDI는 1R-(4-(4-(4,6-디메틸)-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일)-에탄올이다.

임의의 알도스 환원효소 억제제(ARI)가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 ARI는 조폴레스타트, 에팔레스타트, 포날레스타트, 제나레스타트 또는 피다레스타트를 포함한다.

본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용하기에 적합한 다른 ARI는 하기 화학식의 화합물, 그의 프로드럭, 및 상기 화합물 및 프로드럭의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다:



ARI

상기 식에서,

A는 S, SO 또는 $SO_2$ 이고;

$R^1$ 및 $R^2$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

$R^3$ 은 $Het^1$, $-CHR^4Het^1$ 또는 $NR^6R^7$ 이고;

$R^4$ 는 수소 또는 ($C_1$-$C_3$)알킬이고;

$R^6$ 은 ($C_1$-$C_6$)알킬, 아릴 또는 $Het^2$ 이고;

$R^7$ 은 $Het^3$ 이고;

$Het^1$ 은 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 프탈라지닐, 신노리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 피라지노피라지닐, 피라지노피리다지닐, 피리미도피리다지닐, 피리미도피리미딜, 피리도피리미딜, 피리도피라지닐, 피리도피리다지닐, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴,

이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 피롤로피리딜, 푸로피리딜, 티에노피리딜, 이미다졸로피리딜, 옥사졸로피리딜, 티아졸로피리딜, 이속사졸로피리딜, 이소티아졸로피리딜, 피롤로피리미딜, 푸로피리미딜, 티에노피리미딜, 이미다졸로피리미딜, 옥사졸로피리미딜, 티아졸로피리미딜, 피라졸로피리미딜, 이속사졸로피리미딜, 이소티아졸로피리미딜, 피롤로피라지닐, 푸로피라지닐, 티에노피라지닐, 이미다졸로피라지닐, 옥사졸로피라지닐, 티아졸로피라지닐, 피라졸로피라지닐, 이속사졸로피라지닐, 이소티아졸로피라지닐, 피롤로피리다지닐, 푸로피리다지닐, 티에노피리다지닐, 이미다졸로피리다지닐, 옥사졸로피리다지닐, 티아졸로피리다지닐, 피라졸로피리다지닐, 이속사졸로피리다지닐 또는 이소티아졸로피리다지닐이고; Het $^{1}$ 은 할로, 포르밀, ($C_1$-$C_6$)알콕시카르보 닐, ($C_1$-$C_6$)알킬레닐옥시카르보닐, ($C_1$-$C_4$)알콕시-($C_1$-$C_4$)알킬, C(OH)$R^{12}$ $R^{13}$, ($C_1$-$C_4$)알킬카르보닐아미도, ($C_3$-$C_7$)시클로알킬카르보닐아미도, 페닐카르보닐아미도, 벤질, 페닐, 나프닐, 이미다졸릴, 피리딜, 트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 벤조티아졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤족사졸릴, 피리다지닐, 피리딜옥시, 피리딜술포닐, 푸라닐, 페녹시, 티오페녹시, ($C_1$-$C_4$)알킬술페닐, ($C_1$-$C_4$)알킬술포닐, ($C_3$-$C_7$)시클로알킬, 3개 이하의 불소로 치환될 수 있는 ($C_1$-$C_6$)알킬 또는 5개 이하의 불소로 치환될 수 있는 ($C_1$-$C_4$)알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 총 4개 이하의 치환체로 치환될 수 있고; 상기 Het $^{1}$ 의 치환체의 정의에서 벤질, 페닐, 나프틸, 이미다졸릴, 피리딜, 트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 벤조티아졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤족사졸릴, 피리다지닐, 피리딜옥시, 피리딜술포닐, 푸라닐, 페녹시, 티오페녹시는 히드록시, 할로, 히드록시-($C_1$-$C_4$)알킬, ($C_1$-$C_4$)알콕시-($C_1$-$C_4$)알킬, ($C_1$-$C_6$)알킬술페닐, ($C_1$-$C_6$)알킬술피닐, ($C_1$-$C_6$)알킬술포닐, 5개 이하의 불소로 치환될 수 있는 ($C_1$-$C_6$)알킬 및 5개 이하의 불소로 치환될 수 있는 ($C_1$-$C_6$)알콕시로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있고; 상기 Het $^{1}$ 의 치환체의 정의에서 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 피라졸릴은 히드록시, 할로, ($C_1$-$C_6$)알킬, 히드록시-($C_1$-$C_4$)알킬, ($C_1$-$C_4$)알콕시-($C_1$-$C_4$)알킬, 또는 페닐 부분이 하나의 Cl, Br, OMe, Me 또는 $SO_2$-페닐(상기 $SO_2$-페닐은 페닐 부분이 하나의 Cl, Br, OMe, Me, 5개 이하의 불소로 치환될 수 있는 ($C_1$-$C_4$)알킬, 또는 3개 이하의 불소로 치환될 수 있는 ($C_1$-$C_4$)알콕시로 치환될 수 있음)로 치환될 수 있는 ($C_1$-$C_4$)알킬-페닐로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있고; R $^{12}$ 및 R $^{13}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 ($C_1$-$C_4$)알킬이고;

Het $^{2}$ 및 Het $^{3}$ 은 각각 독립적으로 이미다졸릴, 피리딜, 트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 벤조티아졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤족사졸릴, 피리다지닐, 피리딜옥시, 피리딜술포닐, 푸라닐, 페녹시 또는 티오페녹시이고; Het $^{2}$ 및 Het $^{3}$ 은 각각 독립적으로, 할로, 포르밀, ($C_1$-$C_6$)알콕시카르보닐, ($C_1$-$C_6$)알킬레닐옥시카르보닐, ($C_1$-$C_4$)알콕시-($C_1$-$C_4$)알킬, C(OH)$R^{18}$ $R^{19}$, ($C_1$-$C_4$)알킬카르보닐아미도, ($C_3$-$C_7$)시클로알킬카르보닐아미도, 페닐카르보닐아미도, 페닐, 나프틸, 이미다졸릴, 피리딜, 트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 벤조티아졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤족사졸릴, 피리다지닐, 피리딜옥시, 피리딜술포닐, 푸라닐, 페녹시, 티오페녹시, ($C_1$-$C_4$)알킬술페닐, ($C_1$-$C_4$)알킬술포닐, ($C_3$-$C_7$)시클로알킬, 3개 이하의 불소로 치환될 수 있는 ($C_1$-$C_4$)알킬 또는 5개 이하의 불소로 치환될 수 있는 ($C_1$-$C_4$)알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 총 4개 이하의 치환체로 치환될 수 있고; 상기 Het $^{2}$ 및 Het $^{3}$ 의 치환체의 정의에서 페닐, 나프틸, 이미다졸릴, 피리딜, 트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 벤조티아졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤족사졸릴, 피리다지닐, 피리딜옥시, 피리딜술포닐, 푸라닐, 페녹시, 티오페녹시는 히드록시, 할로, 히드록시-($C_1$-$C_4$)알킬, ($C_1$-$C_4$)알콕시-($C_1$-$C_4$)알킬, 5개 이하의 불소로 치환될 수 있는 ($C_1$-$C_4$)알킬 또는 5개 이하의 불소로 치환될 수 있는 ($C_1$-$C_4$)알콕시로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있고; 상기 Het $^{2}$ 및 Het $^{3}$ 의 치환체의 정의에서 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 피라졸릴은 히드록시, 할로, 히드록시-($C_1$-$C_4$)알킬, ($C_1$-$C_4$)알콕시-($C_1$-$C_4$)알킬, 5개 이하의 불소로 치환될 수 있는 ($C_1$-$C_4$)알킬, 또는 3개 이하의 불소로 치환될 수 있는 ($C_1$-$C_4$)알콕시로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있고; R $^{18}$ 및 R $^{19}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 ($C_1$-$C_4$)알킬이나, 단, R $^{3}$ 이 NR $^{6}$R $^{7}$ 일 때, A는 $SO_2$ 이다. 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용하기에 특히 적합한 화학식 ARI의 화합물은 6-(5-클로로-3-메틸-벤조푸란-2-술포닐)-2H-피리다진-3-온이다.

임의의 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC) 활성화제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 sGC 활성화제는 BAY 41-2272 및 BAY 41-8543을 포함한다.

임의의 성장 호르몬 분비촉진제가 본 발명의 배합물의 제2 화합물로 사용될 수 있다. 적합한 성장 호르몬 분비촉진제는 미국 특허 제6,124,264호; 제6,110,932호; 제6,278,000호; 및 제6,251,902호에 기재된 것을 포함한다. 특히 바람직한 성장 호르몬 분비촉진제는 2-아미노-N-(2-(3a(R)-벤질-2-메틸-3-옥소-2,3,3a,4,6,7-헥사히드로-피라졸로-[4,3c]피리딘-5-일)-1(R)-벤질옥시메틸-2-옥소-에틸)-이소부티라미드이다.

본 발명에 따른 배합물 및 제약 조성물에서 제2 화합물로 사용하기에 특히 바람직한 화합물은 상기 기재된 바와 같은 인슐린 감작제, PDE5 억제제, 단백질 키나제 C-β억제제, AMP-활성화된 단백질 키나제 활성화제, 인슐린, 체중 감

량제, PPAR-γ작용제, PPAR-α작용제, 이중 PPAR-γ/PPAR-α작용제, 소르비톨 탈수소효소 억제제 및 알도스 환원효소 억제제 화합물 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다.

PDE9 억제제 - 시험 방법

포스포디에스테라제 (PDE) 억제 활성

본 발명에 따라 사용하기에 바람직한 PDE 화합물은 강력한 cGMP PDE9 억제제이다. 시클릭 구아노신 3',5'-모노포스페이트 (cGMP) 및 시클릭 아데노신 3',5'-모노포스페이트 (cAMP) 포스포디에스테라제에 대한 시험관내 PDE 억제 활성을 $IC_{50}$ 값(효소 활성의 50% 억제에 요구되는 화합물의 농도)의 측정에 의해 결정하였다.

포스포디에스테라제 9는 문헌[Fisher et al., Journal of Biological Chemistry, 1998, 273, 15559-15564]에 기재된 바와 같이, SF9 세포 내로 형질감염된 전장 인간 재조합 클론으로부터 생성될 수 있다.

W. J. 톰슨 등(Biochem., 1979, 18 , 5228)의 '뱃치' 방법을 변형하거나, 또는 제품 코드 TRKQ7090/7100 하에 에머샴 피엘씨(Amersham plc)에 의해 기재된 프로토콜을 변형한 AMP/GMP을 직접 검출하기 위한 섬광 접근 분석법을 사용하여 분석을 수행한다. 요약하면, 다양한 억제제 농도 및 $IC_{50}$ 이 거의 $K_i$가 될 정도로 낮은 농도의 기질(약 1/3 $K_m$ 의 농도에서 [$^3$H]-표지된 것에 대한 표지되지 않은 것의 비가 3:1인 cGMP)의 존재 하에서 고정된 효소량을 분석함으로써 PDE9 억제제의 효과를 연구한다. 최종 분석 부피를 분석 완충액(20 mM Tris-HCl pH 7.4, 5 mM $MgCl_2$, 1 mg/ml 소 혈청 알부민)으로 100 ㎕가 되게 한다. 효소로 반응을 개시하고, 30°C에서 30-60분 동안 배양하여 30% 미만의 기질 전환을 얻고, 50㎕ 이트륨 규산염 SPA 비드(PDE 9 및 11에 대해 각 비표지된 시클릭 뉴클레오티드 3 mM을 함유)로 반응을 종결하였다. 플레이트를 재밀봉하고, 20분 동안 흔든 후, 비드를 어두운 곳에서 30분 동안 가라앉히고, 탑카운트 플레이트 판독기(Packard, Meriden, CT)로 계수하였다. 방사능 유닛을 비억제 대조군(100%)의 활성%로 전환하고, 억제제 농도에 대해 플롯팅하고, '피트 커브(Fit Curve)' 마이크로소프트 엑셀 엑스텐션을 사용하여 억제제 $IC_{50}$ 값을 얻었다.

동물에서 인슐린 저항 증후군에 대한 특정 PDE9 억제제의 영향 - *ob/ob* 마우스에서 혈장 포도당, 트리글리세라이드, 인슐린 및 cGMP 수준에 대한 영향

생물학적 데이타

실험 프로토콜

시험 화합물 :

시험할 PDE9 억제제 화합물을 10% DMSO/0.1% 플루로닉스에 용해시키고, 마우스 경구 급식 침(20 gauge, Popper amp; Sons, Inc., New Hyde Park, NY)을 사용하여 경구 위관 영양법에 의해 투여하였다. 각 투여량에 대해 4 ml/체중 kg을 투여하였다. 화합물을 1-50 mg/kg 범위의 투여량으로 시험하였다.

실험 동물 :

잭슨 래보러토리즈(Bar Harbor, ME)로부터 얻은 수컷 *ob/ob* 마우스를 6 내지 10주 연령에서 연구에 사용하였다. 마우스를 우리 당 5 마리로 사육하고, D11 마우스 음식(Purina, Brentwood, MO) 및 물에 자유롭게 접근하도록 하였다.

실험 프로토콜 :

시험 시작 전 1주일 동안 마우스를 화이자 동물 시설에 순응시켰다. 제1일 에, 안와후방 혈액 샘플을 얻고, 혈장 포도당을 하기 기술된 바와 같이 측정하였다. 마우스를 각 군의 평균 혈장 포도당 농도가 상이하지 않도록 5개 군으로 분류하였다. 제1일에, 비히클 또는 시험 PDE9 억제제 화합물을 마우스에 오후에만 투여하였다. 이어서, 제2일 내지 제4일에는 오전 및 오후에 1일 2회 마우스에 투약하였다. 제5일에, 오전에 마우스에 투약하고, 하기 기술된 바와 같은 포도당 및 트리글리세라이드 분석용 혈장 부분표본을 위해 3 시간 후에 채혈하였다. 제5일에 하기 기술된 바와 같은 안와후방 동 채혈 후에 최종 혈장 샘플을 수집하였다. 시험 제1일 및 제5일에 체중을 측정하고, 5일에 걸쳐 음식 소비량을 평가하였다.

최종 채혈 및 조직 수집

시험 마지막 날 오전에, 시험 화합물 또는 비히클을 오전 8시쯤 투약하였다. 투약 3시간 후, 혈액 25 μℓ를 안와후방 동으로부터 얻고, 덴빌 사이언티픽 마이크로튜브(Denville Scientific microtubes) 중의 0.025% 헤파린 처리된 염수 100 μℓ에 첨가하였다. 튜브를 2분 동안 베크만 마이크로퓨지(Beckman Microfuge) 12에서 최고 속도로 회전시켰다. 혈당 및 트리글리세라이드 측정을 위해 혈장을 수집하였다. 단두에 의해 마우스를 희생시키고, 혈액 약 1 ml를 리튬 헤파린을 함유한 벡톤-디킨슨 마이크로테이너(Becton-Dickinson Microtainer) 브랜드 혈장 분리기 튜브에 수집하였다. 튜브를 5분 동안 베크만 마이크로퓨지 12에서 최고 속도로 회전시켰다. 혈장을 1.5 ml 에펜도르프(Eppendorf) 튜브에 수집하고, 액화 질소에서 스냅 동결시켰다. 혈장 샘플을 분석될 때까지 -80℃에서 저장하였다.

대사물 및 호르본 분석 :

애보트에 의해 공급된 키트를 사용하여 알시온 클리니칼 케미스트리 분석기(Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)를 사용하여 혈장 포도당 및 트리글리세라이드를 측정하였다. 애머샴(Piscataway, NJ)에 의한 바이오트랙(Biotrak) 효소-면역분석 시스템을 사용하여 혈장 cGMP를 측정하였다. 유사한 기술에 의해 ALPCO (Uppsala, Sweden)에 의한 메르코디아 ELISA 인슐린 키트에 의해 혈장 인슐린을 평가하였다. 모든 분석은 제조자에 의해 제공된 지시사항에 따라 수행되었다.

결과

표 1은 화합물 A, 5-(3-클로로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로피라졸로 [4,3-d]피리미딘-7-온에서 관찰된 5일에 걸친 혈장 포도당, 트리글리세라이드 및 인슐린 수준의 변화를 나타낸다.

종합하면, 고혈당, 인슐린-저항 *ob/ob* 마우스에서의 실험 결과는 선택적 PDE9 억제제가 IRS와 관련된 대사 변수를 개선시킨다는 것을 암시한다.

[표 1]

| 처리 | 혈장 포도당 (mg/dl) | 혈장 트리글리세라이드 (mg/dl) | 혈장 인슐린 (pmol/ml) |
|---|---|---|---|
| 비히클 | 370 ±23 | 207 ±9 | 12.0 ±1.5 |
| 화합물 A (10 mg/kg) | 304 ±17 | 155 ±8 | 8.2 ±1.5 |

표 1의 데이타는 평균 ±평균의 표준 오차이다.

표 2는 5-(3-클로로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온의 5일 처리에 의한 혈장 cGMP의 증가를 나타낸다.

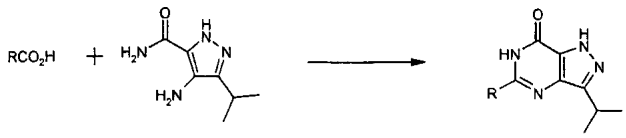
[표 2]

| 처리 | 혈장 cGMP (pmol/ml) |
|---|---|
| 비히클 | 9.8 ±0.5 |
| 화합물 A (10 mg/kg) | 16.8 ±3.1 |

표 2의 데이타는 평균 ±평균의 표준 오차이다.

실시예

**실시예 1 내지 77의 제조를 위한 일반적 공정**



카르복실산(80 μmol)을 디메틸아세트아미드(400 μℓ) 중의 트리에틸아민 3.75% 용액에 용해시키고, 96 웰 플레이트에 첨가하였다. 피리딘(212 μℓ)에 용해된 카르보닐디이미다졸(13 mg, 80 μmol)을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 2시간 동안 방치하였다. 디메틸아세트아미드(100 μℓ)에 용해된 4-아미노-5-이소프로필-2H-피라졸-3-카르복실산 아미드(13.5 mg, 80 μmol)를 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고, 질소 하의 오븐에서 70℃까지 가열하였다. 이것을 18시간 유지하고, 플레이트를 꺼내어, 실온으로 냉각시켰다(2 시간). GENEVAC(45℃, 0.15 mbar)를 사용하여 5.5시간에 걸쳐 용매를 제거하였다. 이소프로필알콜(0.5 ml) 중의 칼륨 t-부톡시드(268 mg, 240 μmol) 용액을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고, 질소 하의 110℃의 오븐으로 옮겼다. 이것을 15시간 유지하고, 플레이트를 꺼내어, 실온으로 냉각시켰다(2 시간). GENEVAC(45℃, 0.15 mbar)를 사용하여 5.5시간에 걸쳐 용매를 다시 제거하고, 이소프로필알콜(0.5 ml) 중의 p-톨루엔술폰산(30 mg, 160 μℓ) 용액을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 18시간 동안 방치 하고, GENEVAC(45℃, 0.15 mbar)를 사용하여 5.5시간에 걸쳐 용매를 제거하였다. 잔사를 디메틸술폭시드(웰 당 450 μℓ)에 용해시키고, 각 화합물을 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 화합물을 LC-MS 분석에 의해 특성화하였다.

제조용 HPLC 조건

칼럼: 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C18, 5 μm, 150 x 10 mm id

온도: 주위 온도

용리제 A: 0.05% 디에틸아민 (수성)

용리제 B: 아세토니트릴

샘플 용매: 물 중 90% 디메틸술폭시드

초기 펌프 조건: A% 90, B% 10, 흐름 6 ml/분

검출: 길스톤(Gilston) 119 자외선 검출기 - 225 nm

주입 부피 - 600 μℓ

구배 시간표

| 시간 (분) | A% | B% | 흐름 (ml/분) |
|---|---|---|---|
| 0.0 | 95 | 5 | 6 |
| 0.2 | 95 | 5 | 6 |
| 7.0 | 5 | 95 | 6 |
| 9.0 | 5 | 95 | 6 |
| 9.1 | 95 | 5 | 6 |
| 10.5 | 95 | 5 | 6 |

LC-MS 조건

칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 5 μm, 30 x 4.6 mm id.

온도: 40℃

용리제 A: 0.05% 디에틸아민 (수성)

용리제 B: 아세토니트릴

초기 펌프 조건: A% 90, B% 10, 흐름 3 ml/분

주입 부피 - 5 μℓ

검출: 개시 범위 210 nm, 종결 범위 280 nm, 범위 간격 5 nm, 역치 0.1 mAU, 피크폭 0.4분.

구배 시간표

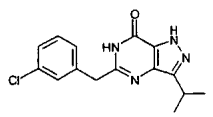
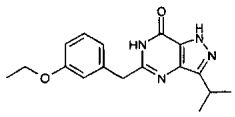
| 시간 (분) | A% | B% | 흐름 (ml/분) | 압력 (바아) |
|---|---|---|---|---|
| 0.0 | 90 | 10 | 3 | 400 |
| 2.2 | 5 | 95 | 3 | 400 |
| 2.4 | 5 | 95 | 3 | 400 |
| 2.5 | 90 | 10 | 3 | 400 |

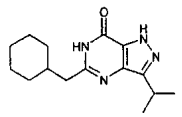
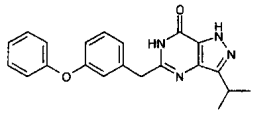
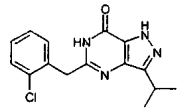
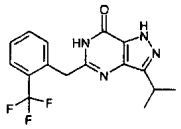
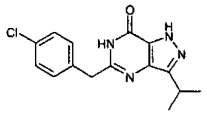
ELSD: 세데르 데덱스(Sedere Dedex) 55, 온도: 40℃, 기체 흐름: 2.3 바아

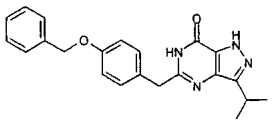
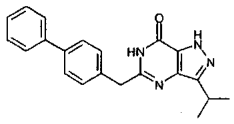
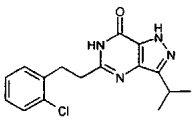
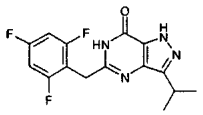
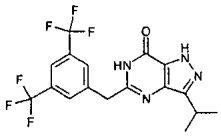
MS: 플랫폼 LC, ES+ 콘 전압: 26v, 모세관: 4.08kv

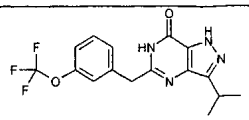
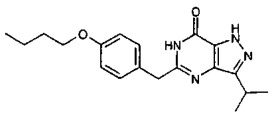
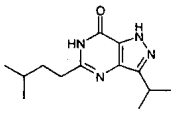
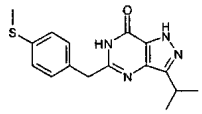
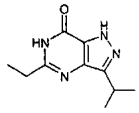
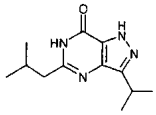
ES- 콘 전압: -24v, 모세관: -3.58kv

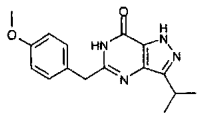
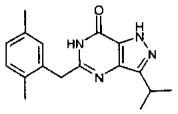
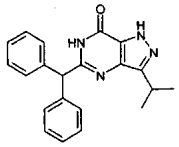
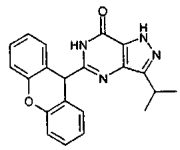
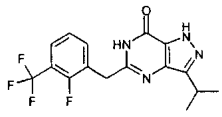
덮개 기체: 500 l/분, 온도: 130℃

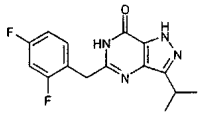
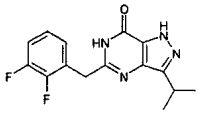
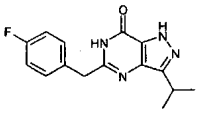
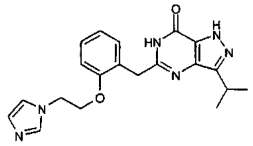
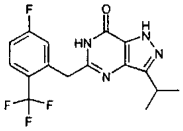
| 실시예 번호 | 화합물 | 분자량 | 잔류 시간(분) |
|---|---|---|---|
| 1 |  5-(3-클로로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 302.1 | 1.95 |
| 2 |  5-(3-에톡시-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 312.2 | 1.85 |

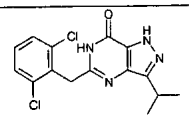
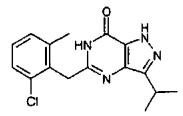
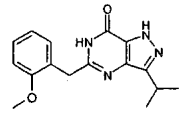
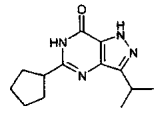
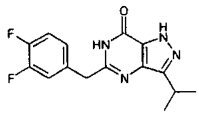
| | | | |
|---|---|---|---|
| 3 | <br>5-시클로헥실메틸-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 274.2 | 1.92 |
| 4 | <br>3-이소프로필-5-(3-페녹시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 360.2 | 2.02 |
| 5 | <br>3-이소프로필-5-(2-트리플루오로메틸-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 302.1 | 1.85 |
| 6 | <br>5-(3-클로로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 336.1 | 1.96 |
| 7 | <br>5-(4-클로로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 302.1 | 1.91 |

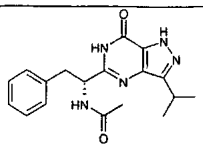
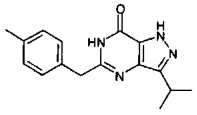
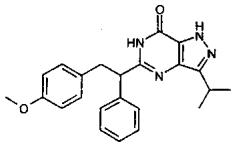
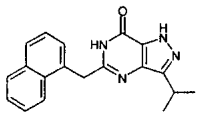
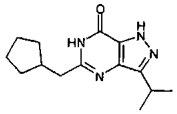
| | | | |
|---|---|---|---|
| 8 | <br>5-(4-벤질옥시-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 374.2 | 2.05 |
| 9 | <br>5-비페닐-4-일메틸-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 344.2 | 2.04 |
| 10 | <br>5-[2-(2-클로로-페닐)-에틸]-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 316.1 | 1.93 |
| 11 | <br>3-이소프로필-5-(2,4,6-트리플루오로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 322.1 | 1.89 |
| 12 | <br>5-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 404.1 | 2.07 |

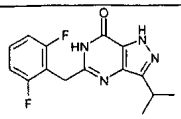
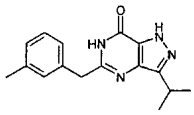
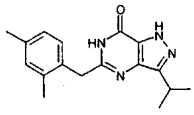
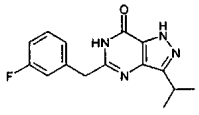
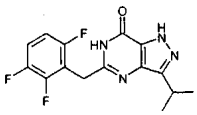
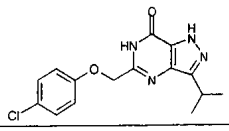
| | | | |
|---|---|---|---|
| 13 | <br>3-이소프로필-5-(3-트리플루오로메톡시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 352.1 | 1.97 |
| 14 | <br>5-(4-부톡시-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 340.2 | 2.08 |
| 15 | <br>3-이소프로필-5-(3-메틸-부틸)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 248.2 | 1.80 |
| 16 | <br>3-이소프로필-5-(4-메틸술파닐-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 314.2 | 1.83 |
| 17 | <br>5-에틸-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 206.1 | 1.42 |
| 18 |  | 234.2 | 1.63 |

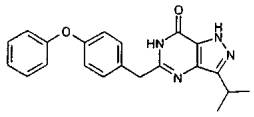
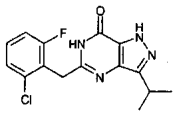
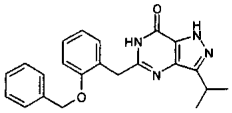
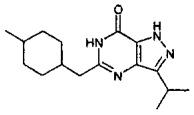
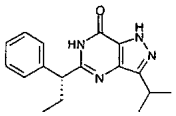
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 5-이소부틸-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | | |
| 19 | <br>3-이소프로필-5-(4-메톡시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 298.1 | 1.77 |
| 20 | <br>5-(2,5-디메틸-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 296.2 | 1.93 |
| 21 | <br>5-벤즈히드릴-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 344.2 | 2.07 |
| 22 | <br>3-이소프로필-5-(9H-크산텐-9-일)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 358.1 | 2.08 |
| 23 | <br>5-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 354.1 | 1.95 |

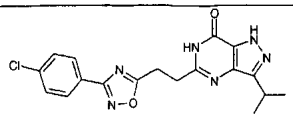
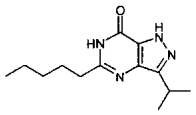
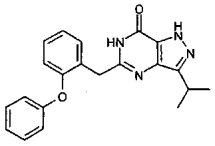
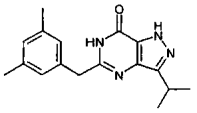
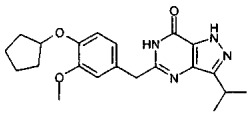
| | | | |
|---|---|---|---|
| 24 | <br>5-(2,4-디플루오로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 304.1 | 1.82 |
| 25 | <br>5-(2,3-디플루오로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 304.1 | 1.86 |
| 26 | <br>5-(4-플루오로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 286.1 | 1.80 |
| 27 | <br>5-[2-(2-이미다졸-1-일-에톡시)-벤질]-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 378.2 | 1.44 |
| 28 | <br>5-(5-플루오로-2-트리플루오로메틸-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 354.1 | 1.98 |

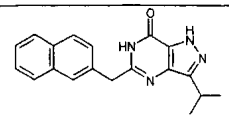
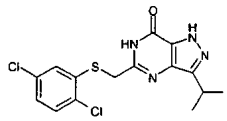
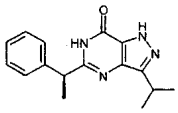
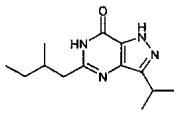
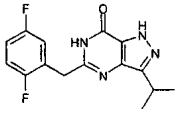
| | | | |
|---|---|---|---|
| 29 | <br>5-(2,6-디클로로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 336.1 | 1.97 |
| 30 | <br>5-(2-클로로-6-메틸-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 332.1 | 2.03 |
| 31 | <br>3-이소프로필-5-(2-메톡시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 298.1 | 1.76 |
| 32 | <br>5-시클로펜틸-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 246.2 | 1.83 |
| 33 | <br>5-(3,4-디플루오로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 304.1 | 1.83 |
| 34 | | 339.2 | 1.73 |

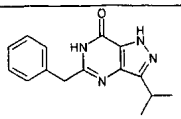
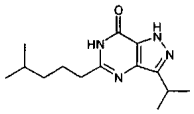
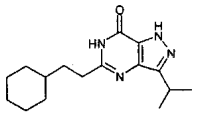
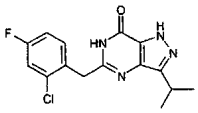
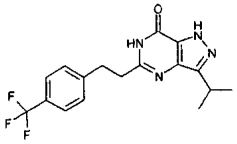
| | | | |
|---|---|---|---|
| | <br>N-[1R-1-(3-이소프로필-7-옥소-6,7-디히드로-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-5-일)-2-페닐-에틸]-아세트아미드 | | |
| 35 | <br>5-(4-메틸-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 282.2 | 1.83 |
| 36 | <br>3-이소프로필-5-[2-(4-메톡시-페닐)-1-페닐-에틸]-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 388.2 | 2.13 |
| 37 | <br>3-이소프로필-5-나프탈렌-1-일메틸-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 318.2 | 2.05 |
| 38 | <br>5-시클로펜틸메틸-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 260.2 | 1.77 |

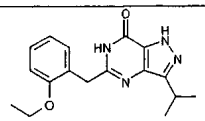
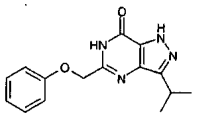
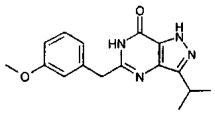
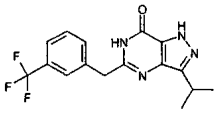
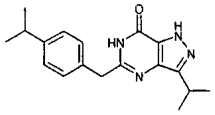
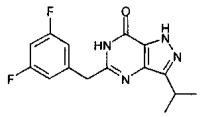
| | | | |
|---|---|---|---|
| 39 | <br>5-(2,6-디플루오로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 304.1 | 1.83 |
| 40 | <br>5-(3-메틸-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 282.2 | 1.84 |
| 41 | <br>5-(2,4-디메틸-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 296.2 | 1.99 |
| 42 | <br>5-(3-플루오로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 286.1 | 1.82 |
| 43 | <br>5-(2,3,6-트리플루오로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 322.1 | 1.91 |
| 44 |  | 318.1 | 1.97 |

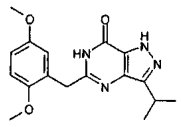
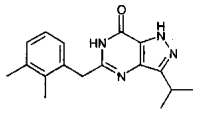
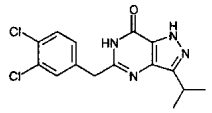
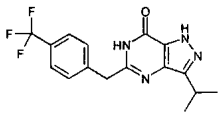
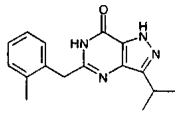
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 5-(4-클로로-페녹시메틸)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | | |
| 45 | <br>3-이소프로필-5-(4-페녹시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 360.2 | 2.05 |
| 46 | <br>5-(2-클로로-6-플루오로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 320.1 | 1.88 |
| 47 | <br>5-(2-벤질옥시-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 374.2 | 2.04 |
| 48 | <br>3-이소프로필-5-(4-메틸-시클로헥실메틸)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 288.2 | 2.02 |
| 49 | <br>3-이소프로필-5-(1R-1-페닐-프로필)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 296.2 | 2.09 |

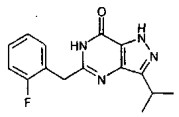
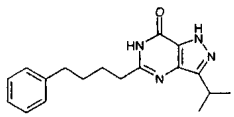
| | | | |
|---|---|---|---|
| 50 | <br>5-{2-[3-(4-클로로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-에틸}-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 384.1 | 2.05 |
| 51 | <br>3-이소프로필-5-펜틸-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 248.2 | 1.83 |
| 52 | <br>3-이소프로필-5-(2-페녹시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 360.2 | 2.03 |
| 53 | <br>5-(3,5-디메틸-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 296.2 | 1.97 |
| 54 | <br>5-(4-시클로펜틸옥시-3-메톡시-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 382.2 | 1.95 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 55 | <br>3-이소프로필-5-나프탈렌-2-일메틸-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 318.2 | 1.97 |
| 56 | <br>5-(2,5-디클로로-페닐술파닐메틸)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 368.0 | 2.09 |
| 57 | <br>3-이소프로필-5-(1S-1-페닐-에틸)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 282.2 | 1.95 |
| 58 | <br>3-이소프로필-5-(2-메틸-부틸)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 248.2 | 1.78 |
| 59 | <br>5-(2,5-디플루오로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 304.1 | 1.86 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 60 | <br>5-벤질-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 268.1 | 1.77 |
| 61 | <br>3-이소프로필-5-(4-메틸-펜틸)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 262.2 | 1.94 |
| 62 | <br>5-(2-시클로헥실-에틸)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 288.2 | 2.07 |
| 63 | <br>5-(2-클로로-4-플루오로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 320.1 | 1.92 |
| 64 | <br>3-이소프로필-5-[2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 350.1 | 2.03 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 65 | <br>5-(2-에톡시-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 312.2 | 1.88 |
| 66 | <br>3-이소프로필-5-페녹시메틸-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 284.1 | 1.85 |
| 67 | <br>5-(3-메톡시-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 298.1 | 1.76 |
| 68 | <br>5-(3-트리플루오로메틸-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 336.1 | 1.99 |
| 69 | <br>5-(4-이소프로필-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 310.2 | 2.04 |
| 70 |  | 304.1 | 1.89 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 5-(3,5-디플루오로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | | |
| 71 | <br>5-(2,5-디메톡시-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 328.2 | 1.80 |
| 72 | <br>5-(2,3-디메틸-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 312.2 | 2.04 |
| 73 | <br>5-(3,4-디클로로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 336.1 | 2.02 |
| 74 | <br>5-(4-트리플루오로메틸-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 336.1 | 1.93 |
| 75 | <br>5-(2-메틸-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 282.2 | 1.85 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 76 | <br>5-(2-플루오로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 286.1 | 1.80 |
| 77 | <br>3-이소프로필-5-(4-페닐-부틸)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 310.2 | 1.98 |

**실시예 78 내지 159의 제조를 위한 일반적 공정**



카르복실산(80 μmol)을 디메틸아세트아미드(400 μℓ) 중의 트리에틸아민 3.75% 용액에 용해시키고, 96 웰 플레이트에 첨가하였다. 피리딘(212 μℓ)에 용해된 카르보닐디이미다졸(13 mg, 80 μmol)을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 2시간 동안 방치하였다. 디메틸아세트아미드(100 μℓ)에 용해된 5-치환된-4-아미노-피라졸-3-카르복사미드(80 μmol) 용액을 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고, 질소 하의 오븐에서 70℃까지 가열하였다. 이것을 18시간 유지하고, 플레이트를 꺼내어, 실온으로 냉각시켰다(2 시간). GENEVAC(30℃, 0.15 mbar)를 사용하여 11시간에 걸쳐 용매를 제거하였다. 이소프로필알콜(0.5 ml) 중의 칼륨 t-부톡시드(268 mg, 240 μmol) 용액을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고, 질소 하의 110℃의 오븐으로 옮겼다. 이것을 15시간 유지하고, 플레이트를 꺼내어, 실온으로 냉각시켰다(2 시간). GENEVAC(30℃, 0.15 mbar)를 사용하여 11시간에 걸쳐 용매를 다시 제거하고, 이소프로필알콜(0.5 ml) 중의 p-톨루엔술폰산(30 mg, 160 μℓ) 용액을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 18시간 동안 방치하고, GENEVAC(30℃, 0.15 mbar)를 사용하여 11시간에 걸쳐 용매를 제거하였다. 잔사를 디메틸술폭시드(웰 당 450 μℓ)에 용해시키고, 각 화합물을 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 화합물을 LC-MS 분석에 의해 특성화하였다.

제조용 HPLC 조건

칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 5 μm, 150 x 10 mm id

온도: 주위 온도

용리제 A: 0.05% 디에틸아민 (수성)

용리제 B: 아세토니트릴

샘플 용매: 물 중 90% 디메틸술폭시드

초기 펌프 조건: A% 90, B% 10, 흐름 6 ml/분

검출: 길스톤 119 자외선 검출기 - 225 nm

주입 부피 - 600 μℓ

구배 시간표

| 시간 (분) | A% | B% | 흐름 (ml/분) |
|---|---|---|---|
| 0.0 | 95 | 5 | 6 |
| 0.2 | 95 | 5 | 6 |
| 7.0 | 5 | 95 | 6 |
| 9.0 | 5 | 95 | 6 |
| 9.1 | 95 | 5 | 6 |
| 10.5 | 95 | 5 | 6 |

LC-MS 조건

칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 5 μm, 30 x 4.6 mm id.

온도: 40℃

용리제 A: 0.05% 디에틸아민 (수성)

용리제 B: 아세토니트릴

초기 펌프 조건: A% 90, B% 10, 흐름 3 ml/분

주입 부피 - 5 μℓ

검출: 개시 범위 210 nm, 종결 범위 280 nm, 범위 간격 5 nm, 역치 0.1 mAU, 피크폭 0.4분.

구배 시간표

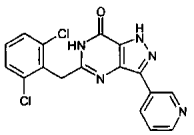
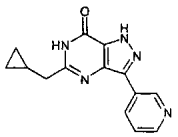
| 시간 (분) | A% | B% | 흐름 (ml/분) | 압력 (바아) |
|---|---|---|---|---|
| 0.0 | 90 | 10 | 3 | 400 |
| 2.2 | 5 | 95 | 3 | 400 |
| 2.4 | 5 | 95 | 3 | 400 |
| 2.5 | 90 | 10 | 3 | 400 |

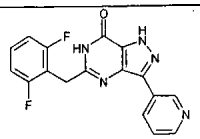
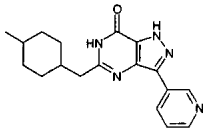
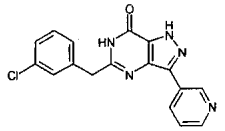
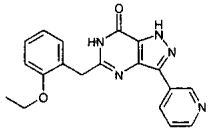
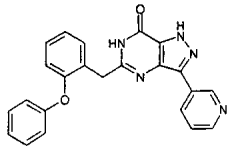
ELSD: 세데르 데덱스 55, 온도: 40°C, 기체 흐름: 2.3 바아

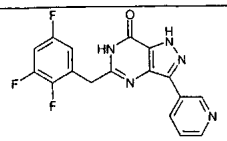
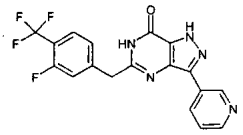
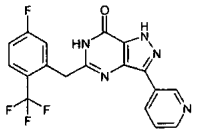
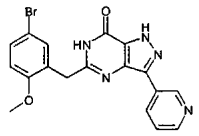
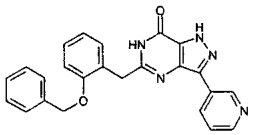
MS: 플랫폼 LC, ES+ 콘 전압: 26v, 모세관: 4.08kv

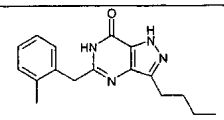
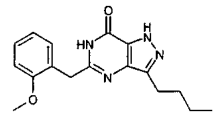
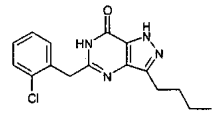
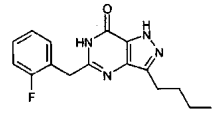
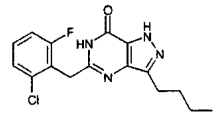
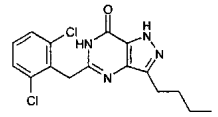
ES- 콘 전압: -24v, 모세관: -3.58kv

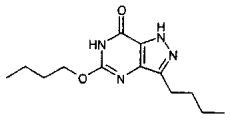
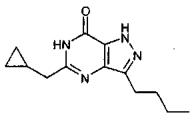
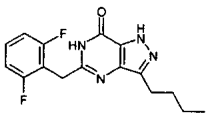
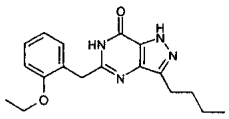
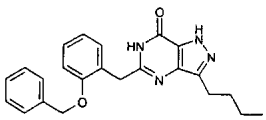
덮개 기체: 500 l/분, 온도: 130°C

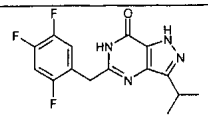
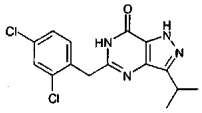
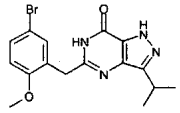
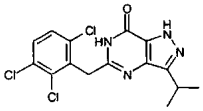
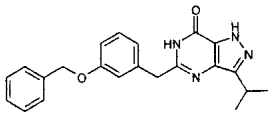
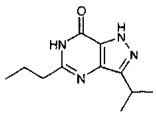
| | | | |
|---|---|---|---|
| 78 | <br>5-(2,6-디클로로-벤질)-3-피리딘-3-일-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 371.0 | 1.24 |
| 79 | <br>5-시클로프로필메틸-3-피리딘-3-일-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 267.1 | 0.92 |

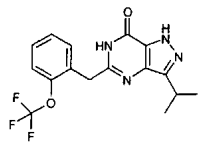
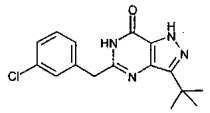
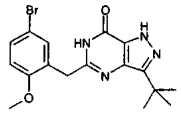
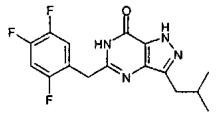
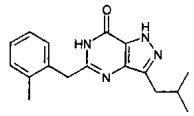
| | | | |
|---|---|---|---|
| 80 | <br>5-(2,6-디플루오로-벤질)-3-피리딘-3-일-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 339.1 | 1.10 |
| 81 | <br>5-(4-메틸-시클로헥실메틸)-3-피리딘-3-일-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 323.2 | 1.46 |
| 82 | <br>5-(3-클로로-벤질)-3-피리딘-3-일-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 337.1 | 1.23 |
| 83 | <br>5-(2-에톡시-벤질)-3-피리딘-3-일-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 347.1 | 1.24 |
| 84 | <br>5-(2-페녹시-벤질)-3-피리딘-3-일-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 395.1 | 1.46 |

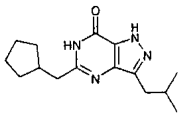
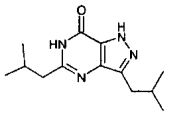
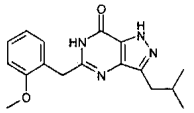
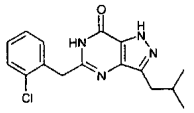
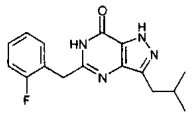
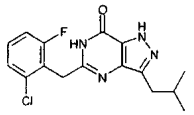
| | | | |
|---|---|---|---|
| 85 | <br>5-(2,3,5-트리플루오로-벤질)-3-피리딘-3-일-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 357.1 | 1.18 |
| 86 | <br>5-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-벤질)-3-피리딘-3-일-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 389.1 | 1.37 |
| 87 | <br>5-(5-플루오로-2-트리플루오로메틸-벤질)-3-피리딘-3-일-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 389.1 | 1.29 |
| 88 | <br>5-(5-브로모-2-메톡시-벤질)-3-피리딘-3-일-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 411.0 | 1.30 |
| 89 | <br>5-(2-벤질옥시-벤질)-3-피리딘-3-일-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 409.2 | 1.42 |

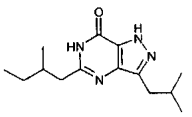
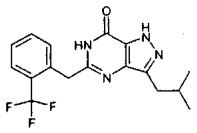
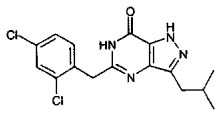
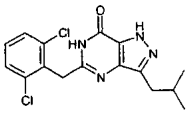
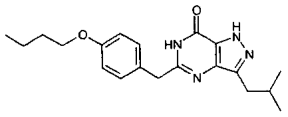
| | | | |
|---|---|---|---|
| 90 | <br>3-부틸-5-(2-메틸-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 296.2 | 1.44 |
| 91 | <br>3-부틸-5-(2-메톡시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 312.2 | 1.36 |
| 92 | <br>3-부틸-5-(2-클로로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 316.1 | 1.45 |
| 93 | <br>3-부틸-5-(2-플루오로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 300.14 | 1.34 |
| 94 | <br>3-부틸-5-(2-클로로-6-플루오로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 334.1 | 1.47 |
| 95 |  | 350.1 | 1.56 |

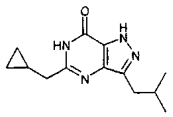
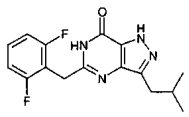
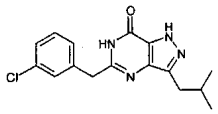
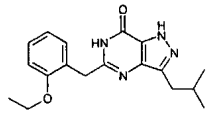
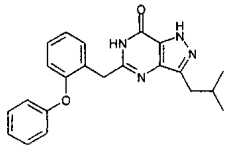
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 3-부틸-5-(2,6-디클로로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | | |
| 96 | <br>5-부톡시-3-부틸-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 354.2 | 1.72 |
| 97 | <br>3-부틸-5-시클로프로필메틸-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 246.2 | 1.14 |
| 98 | <br>3-부틸-5-(2,6-디플루오로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 318.1 | 1.38 |
| 99 | <br>3-부틸-5-(2-에톡시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 326.2 | 1.48 |
| 100 | <br>3-부틸-5-(2-벤질옥시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 388.2 | 1.67 |

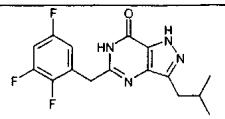
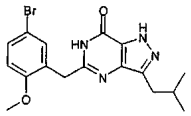
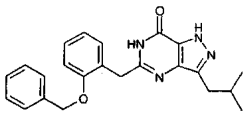
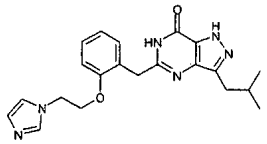
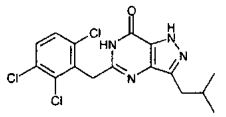
| | | | |
|---|---|---|---|
| 101 | <br>5-(2,4,5-트리플루오로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 322.1 | 1.36 |
| 102 | <br>5-(2,4-디클로로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 336.1 | 1.54 |
| 103 | <br>5-(5-브로모-2-메톡시-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 376.1 | 1.46 |
| 104 | <br>5-(2,3,6-트리클로로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 370.0 | 1.59 |
| 105 | <br>5-(3-벤질옥시-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 374.2 | 1.59 |
| 106 |  | 220.1 | 0.96 |

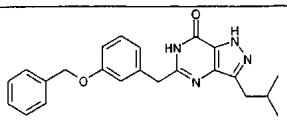
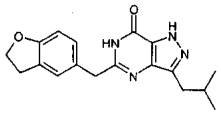
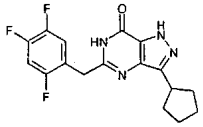
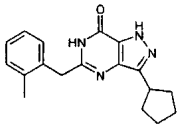
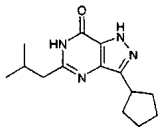
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 3-이소프로필-5-프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | | |
| 107 | <br>5-(2-트리플루오로메톡시-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 352.1 | 1.49 |
| 108 | <br>3-tert-부틸-5-(3-클로로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 316.1 | 1.61 |
| 109 | <br>3-tert-부틸-5-(5-브로모-2-메톡시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 390.1 | 1.68 |
| 110 | <br>3-이소부틸-5-(2,4,5-트리플루오로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 336.1 | 1.42 |
| 111 | <br>3-이소부틸-5-(2-메틸-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 296.2 | 1.40 |

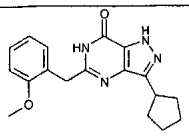
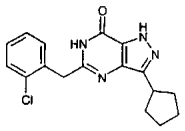
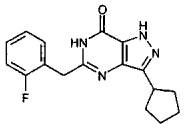
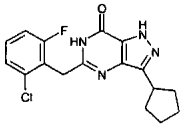
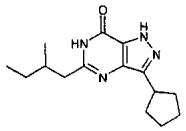
| | | | |
|---|---|---|---|
| 112 | <br>5-시클로펜틸메틸-3-이소부틸-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 274.2 | 1.39 |
| 113 | <br>3,5-디이소부틸-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 248.2 | 1.20 |
| 114 | <br>3-이소부틸-5-(2-메톡시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 312.2 | 1.32 |
| 115 | <br>3-이소부틸-5-(2-클로로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 316.1 | 1.41 |
| 116 | <br>3-이소부틸-5-(2-플루오로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 300.1 | 1.31 |
| 117 |  | 334.1 | 1.44 |

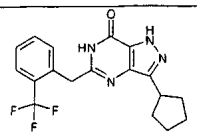
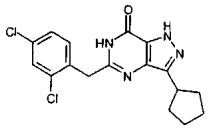
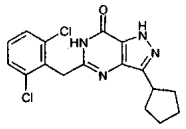
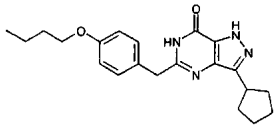
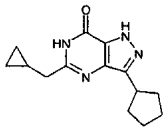
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 3-이소부틸-5-(2-클로로-6-플루오로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | | |
| 118 | <br>3-이소부틸-5-(2-메틸-부틸)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 262.2 | 1.35 |
| 119 | <br>3-이소부틸-5-(2-트리플루오로메틸-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 350.1 | 1.53 |
| 120 | <br>3-이소부틸-5-(2,4-디클로로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 350.1 | 1.61 |
| 121 | <br>3-이소부틸-5-(2,6-디클로로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 350.1 | 1.54 |
| 122 | <br>5-(4-부톡시-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 354.2 | 1.69 |

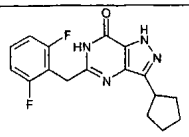
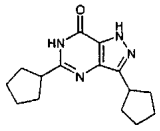
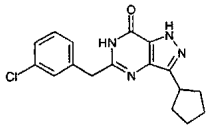
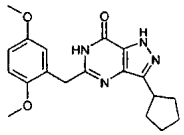
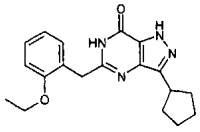
| | | | |
|---|---|---|---|
| 123 | <br>5-시클로프로필메틸-3-이소부틸-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 246.2 | 1.08 |
| 124 | <br>3-이소부틸-5-(2,6-디플루오로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 318.1 | 1.34 |
| 125 | <br>3-이소부틸-5-(3-클로로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 316.1 | 1.44 |
| 126 | <br>3-이소부틸-5-(2-에톡시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 326.2 | 1.44 |
| 127 | <br>3-이소부틸-5-(2-페녹시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 374.2 | 1.65 |

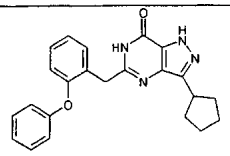
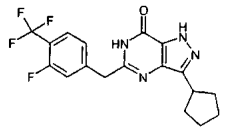
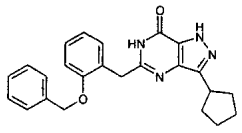
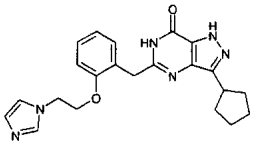
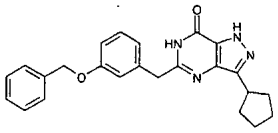
| | | | |
|---|---|---|---|
| 128 | <br>3-이소부틸-5-(2,3,5-트리플루오로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 336.1 | 1.43 |
| 129 | <br>3-이소부틸-5-(5-브로모-2-메톡시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 390.1 | 1.53 |
| 130 | <br>3-이소부틸-5-(2-벤질옥시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 388.2 | 1.64 |
| 131 | <br>5-[2-(2-이미다졸-1-일-에톡시)-벤질]-3-이소부틸-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 392.2 | 1.12 |
| 132 | <br>3-이소부틸-5-(2,3,6-트리클로로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 384.0 | 1.66 |

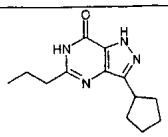
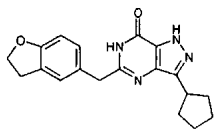
| | | | |
|---|---|---|---|
| 133 | <br>3-이소부틸-5-(3-벤질옥시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 388.2 | 1.64 |
| 134 | <br>5-(2,3-디히드로-벤조푸란-5-일메틸)-3-이소부틸-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 324.2 | 1.25 |
| 135 | <br>3-시클로펜틸-5-(2,4,5-트리플루오로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 348.1 | 1.51 |
| 136 | <br>3-시클로펜틸-5-(2-메틸-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 308.2 | 1.52 |
| 137 | <br>3-시클로펜틸-5-이소부틸-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 260.2 | 1.33 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 138 | <br>3-시클로펜틸-5-(2-메톡시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 324.2 | 1.44 |
| 139 | <br>3-시클로펜틸-5-(2-클로로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 328.1 | 1.52 |
| 140 | <br>3-시클로펜틸-5-(2-플루오로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 312.1 | 1.42 |
| 141 | <br>3-시클로펜틸-5-(2-클로로-6-플루오로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 346.1 | 1.53 |
| 142 | <br>3-시클로펜틸-5-(2-메틸-부틸)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 274.2 | 1.49 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 143 | <br>3-시클로펜틸-5-(2-트리플루오로메틸-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 362.1 | 1.62 |
| 144 | <br>3-시클로펜틸-5-(2,4-디클로로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 362.1 | 1.70 |
| 145 | <br>3-시클로펜틸-5-(2,6-디클로로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 362.1 | 1.61 |
| 146 | <br>5-(4-부톡시-벤질)-3-시클로펜틸-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 366.2 | 1.80 |
| 147 | <br>3-시클로펜틸-5-시클로프로필메틸-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 258.2 | 1.22 |

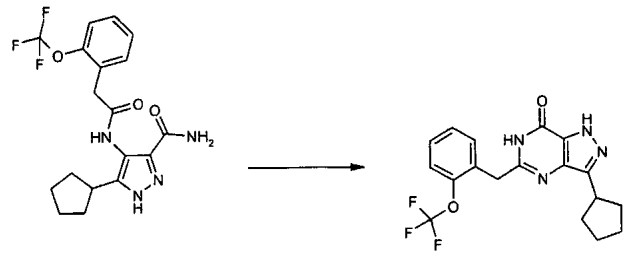
| | | | |
|---|---|---|---|
| 148 | <br>3-시클로펜틸-5-(2,6-디플루오로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 330.1 | 1.44 |
| 149 | <br>3,5-디시클로펜틸-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 272.2 | 1.52 |
| 150 | <br>3-시클로펜틸-5-(3-클로로-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 328.1 | 1.55 |
| 151 | <br>3-시클로펜틸-5-(2,5-디메톡시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 354.2 | 1.41 |
| 152 | <br>3-시클로펜틸-5-(2-에톡시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 338.2 | 1.55 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 153 | <br>3-시클로펜틸-5-(2-페녹시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 386.2 | 1.75 |
| 154 | <br>3-시클로펜틸-5-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 380.1 | 1.67 |
| 155 | <br>3-시클로펜틸-5-(2-벤질옥시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 400.2 | 1.73 |
| 156 | <br>3-시클로펜틸-5-[2-(2-이미다조-1-일-에톡시)-벤질]-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 404.2 | 1.20 |
| 157 | <br>3-시클로펜틸-5-(3-벤질옥시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 400.2 | 1.73 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 158 | <br>3-시클로펜틸-5-프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 246.2 | 1.19 |
| 159 | <br>3-시클로펜틸-5-(2,3-디히드로-벤조푸란-5-일메틸)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 | 336.2 | 1.35 |

실시예 160

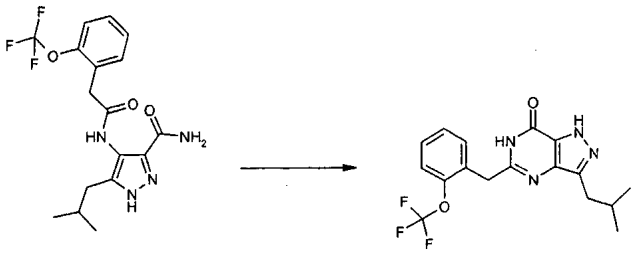
3-시클로펜틸-5-(2-트리플루오로메톡시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온



5-시클로펜틸-4-[2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세틸아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(120 mg, 0.303 mmol) 및 칼륨 tert-부톡시드(102 mg, 0.909 mmol)를 이소프로필알콜(5 ml)에 현탁시키고, 반응물을 질소 하에 18시간 동안 환류온도까지 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트(20 ml)와 물(20 ml) 사이에 분배시켰다. 수성상을 제거하고, 2N HCl로 pH 2 로 산성화하고, 에틸 아세테이트(2 x 15 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출액을 포화 탄산나트륨 용액(3 x 10 ml)으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고, 잔사를 디클로로메탄:메탄올(95:5 부피비)을 용리액으로 하는 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 3-시클로펜틸-5-(2-트리플루오로메톡시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온(21 mg)을 회백색 고체로 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$): δ = 7.36-7.41 (2H, m), 7.29-7.36 (2H, m), 3.97-4.03 (2H, brs), 2.39-2.45 (1H, m, 용매에 의해 부분적으로 차폐됨), 1.82-1.94 (2H, m), 1.66-1.79 (2H, m), 1.58-1.65 (2H, m), 1.49-1.58 (2H, m) ppm. LRMS (전기분무) : m/z [M-H]$^+$ 377.

실시예 161

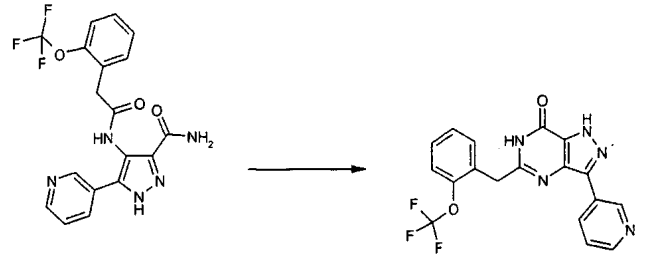
3-이소부틸-5-(2-트리플루오로메톡시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온



5-이소부틸-4-[2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세틸아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(140 mg, 0.365 mmol) 및 칼륨 tert-부톡시드(123 mg, 1.09 mmol)를 이소프로필알콜(6 ml)에 현탁시키고, 반응물을 질소 하에 18시간 동안 환류온도까지 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트(20 ml)와 물(20 ml) 사이에 분배시켰다. 수성상을 제거하고, 2N HCl로 pH 2로 산성화하고, 에틸 아세테이트(2 x 15 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출액을 포화 탄산나트륨 용액(3 x 10 ml)으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고, 잔사를 디클로로메탄:메탄올(95:5 부피비)을 용리액으로 하는 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 3-이소부틸-5-(2-트리플루오로메톡시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온(27 mg)을 회백색 고체로 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 8.64-8.74 (1 H, brs), 7.22-7.41 (4H, m, 용매에 의해 부분적으로 차폐됨), 4.15 (2H, s), 2.79-2.84 (2H, d), 2.13-2.23 (1H, m), 0.92-1.00 (6H, d) ppm. LRMS (전기분무): m/z [M+H]$^+$ 367, [M-H]$^+$ 365.

실시예 162

3-피리딘-3-일-5-(2-트리플루오로메톡시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온



5-피리딘-3-일-4-[2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세틸아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(345 mg, 0.85 mmol) 및 칼륨 tert-부톡시드(286 mg, 2.55 mmol)를 이소프로필알콜(5 ml)에 현탁시키고, 반응물을 질소 하에 18시간 동안 55℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트(20 ml)와 물(20 ml) 사이에 분배시켰다. 수성상을 제거하고, 2N HCl로 pH 2로 산성화하고, 에틸 아세테이트(2 x 15 ml) 및 디클로로메탄(2 x 15 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고, 잔사를 디클로로메탄:메탄올(99:1 부피비에서 95:5 부피비로 변화)의 용매 구배로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 메탄올(3 ml), 디클로로메탄(3 ml) 및 디에틸에테르(3 ml)로 연화하여, 3-피리딘-3-일-5-(2-트리플루오로메톡시-벤질)-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온(13 mg)을 회백색 고체로 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$): δ = 9.34 (1H, brs), 8.57-8.61 (1H, d), 8.43-8.48 (1H, m), 7.32-7.47 (5H, m), 4.18 (2H, s) ppm. LRMS (전기분무): m/z $[M-H]^+$ 386.

제조 1

4-메틸-3-옥소-펜탄산 에틸 에스테르



나트륨 펠렛(3.39 g, 148 mmol)을 실온에서 질소 하에 에탄올(100 ml)에 용 해시키고, 3-메틸-2-부타논(18.9 ml, 177 mmol) 중의 디에틸옥살레이트(20 ml, 147 mmol) 용액을 실온에서 30분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 에탄올(100 ml)로 희석하고, 60℃까지 가열하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 빙냉 2N HCl(200 ml)에 쏟아붓고, 디에틸에테르(300 ml) 및 에틸 아세테이트(300 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고, 잔사를 펜탄:에틸 아세테이트(99:1 부피비에서 95:5 부피비로 변화)의 용매 구배로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 4-메틸-3-옥소-펜탄산 에틸 에스테르(23.8 g)를 황색 오일로 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 14.40-14.80 (1H, brs), 6.40 (1H, s), 4.30-4.39 (2H, quart), 2.60-2.71 (1H, quin), 1.35-1.40 (3H, t), 1.15-1.20 (6H, d) ppm. LRMS (전기분무): m/z $[M-H]^+$ 185.

제조 2

5-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르



히드라진 수화물(6.6 ml, 134 mmol)을 실온에서 질소 하에 에탄올(100 ml) 중 4-메틸-옥소-펜탄산 에틸 에스테르(23.8 g, 188 mmol) 용액에 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 반응을 진행시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 디 클로로메탄(300 ml)과 물(300 ml) 사이에 분배시키고, 수성상을 제거하였다. 유기상을 물(2 x 200 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 펜탄:에틸 아세테이트(4:1 부피비에서 2:1 부피비로 변화)의 용매 구배로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 5-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르(18.9 g)를 백색 고체로 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 10.80-10.95 (1H, brs), 6.61 (1H, s), 4.33-4.40 (2H, quart), 2.98-3.08 (1H, quin), 1.35-1.41 (3H, t), 1.24-1.32 (6H, d) ppm. LRMS (전기분무): m/z $[M-H]^+$ 181.

제조 3

5-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산



5-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르(18.9 g, 104 mmol) 및 1M NaOH 용액(260 ml, 259 mmol)을 1,4-디옥산(300 ml)에 용해시키고, 반응물을 질소 하에 50℃까지 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농 황산을 사용하여 pH 2로 조절하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류 고체를 톨루엔(2 x 30 ml)

과 공비하고, 에틸 아세테이트(500 ml)에 용해시키고, 물(200 ml)로 세척하였다. 수성상을 제거하고, 에틸 아세테이트(2 x 200 ml)로 추출하고, 합한 유기 추출액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 디클로로메탄(2 x 50 ml)과 공비하여, 5-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산(14.7 g)을 백색 고체로 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$D_6$): δ = 12.50-13.30 (2H, brs), 6.42 (1H, s), 2.84-2.94 (1H, quin), 1.15-1.19 (6H, d) ppm. LRMS (전기분무): m/z [M-H]$^+$ 153.

제조 4

5-이소프로필-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산



5-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산(5 g, 32.5 mmol)을 실온에서 교반하면서 농 황산(25 ml)에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃까지 가열하고, 온도를 60℃로 유지하면서 농 질산(70%, 6 ml, 90 mmol)을 적가하였다. 반응물을 60℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 교반하면서 얼음 50 ml에 쏟아부었다. 15분 후, 백색 침전물을 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 감압 하에 건조시켜, 5-이소프로필-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산(5.2 g)을 백색 고체로 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$D_6$): δ = 13.86-13.93 (1H, brs), 13.50-13.80 (1H, brs), 3.39-3.52 (1H, m), 1.18-1.30 (6H, d) ppm. LRMS (전기분무): m/z [M-H]$^+$ 198.

제조 5

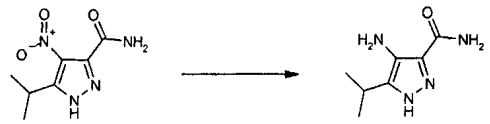
5-이소프로필-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드



0℃에서 질소 하에 옥살릴 클로라이드(6.8 ml, 77.6 mmol)를 디메틸포름아미드(0.1 ml)를 함유하는 디클로로메탄(80 ml) 중의 5-이소프로필-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산(5.15 g, 25.9 mmol) 현탁액에 적가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 승온시키고, 2시간 동안 더 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 톨루엔(100 ml)에 용해시키고, 2시간 동안 암모니아 기체를 용액에 버블링시켰다. 반응물을 실온에서 질소 하에 18시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하고, 잔사를 열 메탄올(300 ml)에 용해시켰다. 생성된 침전물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(300 ml)과 공비하고, 감압 하에 약 80 ml로 농축하고, 침전물을 여과에 의해 단리하였다. 이것을 물로 세척하고, 건조시켜, 5-이소프로필-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(3. 1 g)를 오렌지색 고체로 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$D_6$): δ = 7.94-7.99 (1H, brs), 7.68-7.72 (1H, brs), 3.45-3.55 (1H, m), 1.24-1.30 (6H, d) ppm. LRMS (전기분무): m/z [M+Na]$^+$ 221, [M-H]$^+$ 197.

제조 6

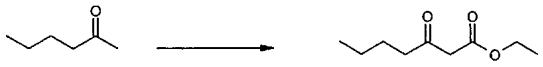
4-아미노-5-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드



에탄올(30 ml) 중 5-이소프로필-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(3 g, 15.1 mmol) 및 10% 탄소 상 팔라듐(500 mg)을 실온에서 수소(50 psi) 하에 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 메탄올(50 ml), 디클로로메탄(50 ml), 에탄올(50 ml) 및 에틸 아세테이트(50 ml)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하고, 잔사를 디클로로메탄:메탄올(9:1 부피비)로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 4-아미노-5-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(2.6 g)를 회백색 고체로 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$D_6$): δ = 12.20-12.30 (1H, brs), 7.02-7.14 (1H, brs), 6.85-6.95 (1H, brs), 4.30-4.46 (2H, brs), 2.90-3.00 (1H, m), 1.15-1.21 (6H, d) ppm. LRMS (전기분무): m/z [M-H]$^+$ 167, [2M-H]$^+$ 335. 실측치 C, 49.86; H, 7.21; N, 33.07. $C_7H_{12}N_4O$는 C, 49.99; H, 7.19; N, 33.31%를 요구함.

제조 7

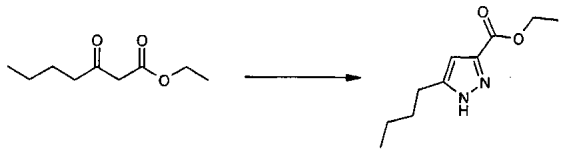
3-옥소-헵탄산 에틸 에스테르



나트륨 펠렛(3.82 g, 166 mmol)을 실온에서 질소 하에 에탄올(100 ml)에 용해시키고, 헥산-2-온(20 g, 198 mmol) 및 디에틸옥살레이트(22.6 ml, 166 mmol) 용액을 실온에서 30분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 에탄올(100 ml)로 희석하고, 60℃까지 가열하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 빙냉 2N HCl(200 ml)에 쏟아붓고, 디에틸에테르(300 ml) 및 에틸 아세테이트(300 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고, 잔사를 펜탄:에틸 아세테이트(99:1 부피비에서 95:5 부피비로 변화)의 용매 구배로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 3-옥소-펩탄산 에틸 에스테르(30.3 g)를 오렌지색 오일로 얻었다. $^1H$ NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 14.30-14.80 (1H, brs), 6.37 (1H, s), 4.30-4.39 (2H, quart), 2.43-2.50 (2H, t), 1.59-1.62 (2H, quin), 1.31-1.40 (5H, t + m), 0.86-0.97 (3H, t) ppm. LRMS (전기분무): m/z $[M-H]^+$ 199.

제조 8

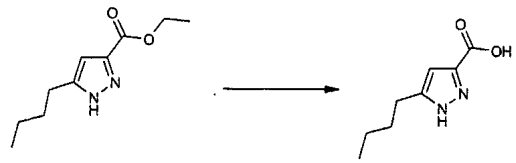
5-부틸-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르



히드라진 수화물(7.75 ml, 157 mmol)을 실온에서 질소 하에 에탄올(100 ml) 중 3-옥소-헵탄산 에틸 에스테르(30 g, 150 mmol) 용액에 적가하였다. 반응물을 50℃까지 가열하고, 이 온도에서 18시간 동안 반응시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 디클로로메탄(300 ml)과 물(300 ml) 사이에 분배시키고, 수성상을 제거하였다. 유기상을 물(2 x 200 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 펜탄:에틸 아세테이트(8:1 부피비)로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 5-부틸-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르(24 g)를 황색 오일로 얻었다. $^1H$ NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 10.58-10.78 (1H, brs), 6.62 (1H, s), 4.35-4.40 (2H, quart), 2.63-2.70 (2H, t), 1.60-1.67 (2H, quin), 1.35-1.42 (5H, t + m), 0.90-0.96 (3H, t) ppm. LRMS (전기분무): m/z $[M-H]^+$ 195.

제조 9

5-부틸-1H-피라졸-3-카르복실산



5-부틸-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르(24 g, 122 mmol) 및 1M NaOH 용액(305 ml, 306 mmol)을 1,4-디옥산(300 ml)에 용해시키고, 반응물을 질소 하에 55℃까지 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농 황산을 사용하여 pH 2로 조절하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류 고체를 에틸 아세테이트(300 ml)에 용해시키고, 물(300 ml)로 세척하였다. 수성상을 제거하고, 에틸 아세테이트(300 ml)로 추출하고, 합한 유기 추출액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 디클로로메탄(2 x 50 ml)과 공비하여, 5-부틸-1H-피라졸-3-카르복실산(22.6 g)을 백색 고체로 얻었다. $^1H$ NMR (400MHz, DMSO-$D_6$): δ = 12.50-13.00 (2H, brs), 6.41 (1H, s), 2.47-2.57 (2H, t), 1.46-1.56 (2H, quin), 1.19-1.29 (2H, sext), 1.15-1.19 (3H, t) ppm. LRMS (전기분무): m/z $[M-H]^+$ 167. 실측치 C, 57.01; H, 7.23; N, 16.50. $C_8H_{12}N_2O_2$ 는 C, 57.13; H, 7.19; N, 16.66%를 요구함.

제조 10

5-부틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산



5-부틸-1H-피라졸-3-카르복실산(22.6 g, 134 mmol)을 실온에서 교반하면서 농 황산(100 ml)에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃까지 가열하고, 온도를 60℃로 유지하면서 농 질산(70%, 23.7 ml, 376 mmol)을 적가하였다. 반응물을 60℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 교반하면서 얼음 50 ml에 쏟아부었다. 15분 후, 담황색 침전물을 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 감압 하에 건조시켜, 5-부틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산(21.9 g)을 담황색 고체로 얻었다. $^{1}$H NMR (400MHz, DMSO-$D_6$): δ= 2.83-2.92 (2H, t), 1.56-1.64 (2H, quin), 1.22-1.36 (2H, sext), 0.84-0.90 (3H, t) ppm. LRMS (전기분무): m/z [M- H] $^{+}$ 212. 실측치 C, 30.19; H, 5.41; N, 13.12. $C_8H_{11}N_3O_4$ · 6몰 $H_2O$는 C, 29.91; H, 7.22; N, 13.08%를 요구함.

제조 11

5-부틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드



0℃에서 질소 하에 옥살릴 클로라이드(12.3 ml, 141 mmol)를 디메틸포름아미드(0.5 ml)를 함유하는 디클로로메탄(100 ml) 중의 5-부틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산(10 g, 46.9 mmol) 현탁액에 적가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 승온시키고, 2시간 동안 더 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 톨루엔(100 ml)에 용해시키고, 2시간 동안 암모니아 기체를 용액에 버블링시켰다. 반응물을 실온에서 질소 하에 18시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하고, 잔사를 디클로로메탄:메탄올(9:1 부피비)로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 5-부틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(3. 1 g)를 오렌지색 고체로 얻었다. $^{1}$H NMR (400MHz, DMSO-$D_6$): δ= 7.87- 7.96 (1H, brs), 7.57-7.66 (1H, brs), 2.83-2.90 (2H, t), 1.56-1.63 (2H, quin), 1.24-1.36 (2H, sext), 0.84-0.92 (3H, t) ppm. LRMS (전기분무): m/z [M-H] $^{+}$ 211. 실측치 C, 44.66; H, 5.56; N, 25.50. $C_8H_{12}N_4O_3$ · 0.23몰 $H_2O$는 C, 44.41; H, 5.80; N, 25.90%를 요구함.

제조 12

4-아미노-5-부틸-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드



에탄올 (50 ml) 중 5-부틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(3.1 g, 17.0 mmol) 및 10% 탄소 상 팔라듐(600 mg)을 실온에서 수소(50 psi) 하에 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 메탄올(50 ml), 디클로로메탄(50 ml), 에탄올(50 ml) 및 에틸 아세테이트(50 ml)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하고, 잔사를 디클로로메탄:메탄올(95:5 부피비에서 90:10 부피비로 변화)의 용매 구배로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 4-아미노-5-부틸-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(2.37 g)를 오렌지색 고체로 얻었다. $^{1}$H NMR (400MHz, DMSO-$D_6$): δ= 12.24-12.32 (1H, brs), 7.02-7.14 (1H, brs), 6.80-6.95 (1H, brs), 4.28-4.46 (2H, brs), 2.39-2.50 (2H, t, 용매에 의해 부분적으로 차폐됨), 1.45-1.56 (2H, quin), 1.22-1.35 (2H, sext), 0.83-0.90 ppm. LRMS (전기분무): m/z [M-H] $^{+}$ 181, [2M-H] $^{+}$ 363. 실측치 C, 52.58; H, 7.80; N, 30.56. $C_8H_{14}N_4O$는 C, 52.73; H, 7.74; N, 30.75%를 요구함.

제조 13

4,4-디메틸-3-옥소-펜탄산 에틸 에스테르



나트륨 펠렛(4.6 g, 200 mmol)을 실온에서 질소 하에 에탄올(165 ml)에 용해시키고, tert-부틸-메틸 케톤(20.1 g, 200 mmol) 중의 디에틸옥살레이트(27.2 ml, 200 mmol) 용액을 실온에서 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 에탄올(100 ml)로 희석하고, 60℃까지 가열하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 64시간 동안 교반하고, 빙냉 2N HCl(200 ml)에 쏟아붓고, 디에틸에테르(3 x 200 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출액을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 4,4-디메틸-3-옥소-펜탄산 에틸 에스테르(36.7 g)를 황색 오일로 얻었다. $^1H$ NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 6.48 (1H, s), 4.26-4.37 (2H, quart), 1.29-1.38 (3H, t), 1.17 (9H, s) ppm. LRMS (전기분무): m/z $[M+Na]^+$ 223, $[M-H]^+$ 199.

제조 14

5-tert-부틸-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르



히드라진 수화물(9.5 ml, 180 mmol)을 실온에서 질소 하에 에탄올(188 ml) 중 4,4-디메틸-3-옥소-펜탄산 에틸 에스테르(36.7 g, 180 mmol) 용액에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 반응시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 디클로로메탄(500 ml)과 물(400 ml) 사이에 분배시키고, 수성상을 제거하였다. 유기상을 염수(200 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 5-tert-부틸-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르(30.6 g)를 백색 고체로 얻었다. $^1H$ NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 14.50-14.90 (1H, brs), 6.45 (1H, s), 4.25-4.31 (2H, quart), 1.27-1.36 (3H, t), 1.16 (9H, s) ppm. LRMS (열분무): m/z $[M+H]^+$ 197. 실측치 C, 61.12; H, 8.20; N, 14. 28. $C_{10}H_{16}N_2O_2$ 는 C, 61.20; H, 8.22; N, 14.27%를 요구함.

제조 15

5-tert-부틸-1H-피라졸-3-카르복실산



5-tert-부틸-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르(20 g, 100 mmol) 및 1M NaOH 용액(250 ml, 250 mmol)을 1,4-디옥산(300 ml)에 용해시키고, 반응물을 질소 하에 60℃까지 가열하고, 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 18시간 동안 더 교반하였다. 농 황산을 사용하여 반응 혼합물을 pH 2로 조절하고, 에틸 아세테이트(4 x 200 ml)로 추출하고, 합한 유기 추출액을 염수(100 ml)로 세척하였다. 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하여, 5-tert-부틸-1H-피라졸-3-카르복실산(14.7 g)을 담황색 고체로 얻었다. $^1H$ NMR (400MHz, DMSO-$D_6$): δ = 12.80-12.88 (2H, brs), 6.41 (1H, s), 1.11 (9H, s) ppm. LRMS (전기분무): m/z $[M+H]^+$ 169, $[M+Na]^+$ 191, $[M-H]^+$ 167.

제조 16

5-tert-부틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산



5-tert-부틸-1H-피라졸-3-카르복실산(5 g, 29.7 mmol)을 실온에서 교반하면서 농 황산(25 ml)에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃까지 가열하고, 온도를 60℃로 유지하면서 농 질산(70%, 5.15 ml)을 적가하였다. 반응물을

60℃에서 2.5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 교반하면서 얼음 50 ml에 쏟아부었다. 15분 후, 백색 침전물을 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 감압 하에 건조시켜, 5-tert-부틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산(6.0 g)을 백색 고체로 얻었 다. $^{1}$H NMR (400MHz, DMSO-D $_{6}$): δ= 13.50-13.88 (2H, brs), 1.13 (9H, s) ppm. LRMS (전기분무): m/z [M+Na] $^{+}$ 236, [M-H] $^{+}$ 212.

제조 17

5-tert-부틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드



0℃에서 질소 하에 옥살릴 클로라이드(10.2 ml, 117 mmol)를 디메틸포름아미드(0.1 ml)를 함유하는 디클로로메탄(55 ml) 중의 5-tert-부틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산(6 g, 28 mmol) 현탁액에 적가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 실온으로 승온시키고, 1.5시간 동안 더 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 디클로로메탄(50 ml)과 공비하고, 잔사를 디클로로메탄(100 ml)에 용해시켰다. 암모니아 기체를 용액에 45분 동안 버블링시키고, 반응물을 실온에서 질소 하에 18시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트(250 ml)에 용해시켰다. 물(100 ml) 및 염수(100 ml)로 세척한 후, 유기상을 여과하고, 여액을 MgS0 $_{4}$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 5-tert-부틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(4.0 g)를 담갈색 고체로 얻었다. $^{1}$H NMR (400MHz, DMSO-D $_{6}$): δ= 12.90-13.08 (1H, brs), 7.78-7.86 (1H, brs), 7.49-7.60 (1H, brs), 1.30 (9H, s) ppm. LRMS (전기분무): m/z [M+H] $^{+}$ 213, [M+Na] $^{+}$ 235, [M-H] $^{+}$ 211.

제조 18

4-아미노-5-tert-부틸-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드



에탄올(80 ml) 중의 5-tert-부틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(4.6 g, 21 mmol) 및 10% 탄소 상 팔라듐(300 mg)을 실온에서 수소(60 psi) 하에 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔로 미리 흡수시키고, 디클로로메탄:메탄올(100:0 부피비에서 95:5에 이어 90:10 부피비로 변화)의 용매 구배로 용리하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 4-아미노-5-tert-부틸-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(2.96 g)를 로타머(rotamer) 혼합물인 회백색 고체로 얻었다. $^{1}$H NMR (400MHz, DMSO-D $_{6}$): δ= 12.10-12.20 (0.75H, brs), 11.75-11.85 (0.25H, brs), 7.04-7.16 (1.5H, brs), 6.88-6.96 (0.5H, brs), 4.27-4.59 (2H, 2xbrs), 1.12 (9H, s) ppm. LRMS (전기분무): m/z [M+H] $^{+}$ 183, [M+Na] $^{+}$ 205, [M-H] $^{+}$ 181. 실측치 C, 52.45; H, 7.84; N, 30.62. C $_{8}$ H $_{14}$ N $_{4}$ O는 C, 52.73; H, 7.74; N, 30.75%를 요구함.

제조 19

5-메틸-3-옥소-헥산산 에틸 에스테르



나트륨 펠렛(4.6 g, 200 mmol)을 실온에서 질소 하에 에탄올(165 ml)에 용해시키고, 이소부틸메틸 케톤(30 ml, 200 mmol) 중의 디에틸옥살레이트(13.5 ml, 100 mmol) 용액을 실온에서 20분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 60℃까지 가열하고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 빙냉 2N HCl(200 ml)에 쏟아붓고, 디에틸에테르(4 x 200 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출액을 물로 세척하고, MgS0 $_{4}$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 5-메틸-3-옥소-헥산산 에틸 에스테르(20 g)를 황색 오일로 얻었다. $^{1}$H NMR (400MHz, CDCl $_{3}$): δ= 14.40-14.70 (1H, brs), 6.27 (1H, s), 4.25-4.32 (2H, quart), 2.26-2.31 (2H, d), 2.02-2.18 (1H, m), 1.29-1.34 (3H, t), 0.89-0.94 (6H, d) ppm. LRMS (열분무): m/z [M+NH $_{4}$ ] $^{+}$ 218.

제조 20

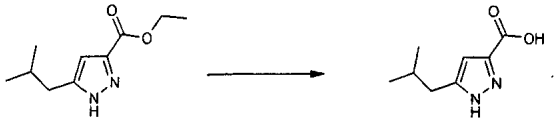
5-이소부틸-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르



히드라진 수화물(5.7 ml, 115 mmol)을 실온에서 질소 하에 에탄올(113 ml) 중의 5-메틸-3-옥소-헥산산 에틸 에스테르(22 g, 110 mmol) 용액에 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 반응시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 디클로로메탄(400 ml)과 물(400 ml) 사이에 분배시키고, 수성상을 제거하였다. 유기상을 염수(200 ml), 물(200 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 펜탄:에틸 아세테이트(1:0 부피비에서 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 최종적으로 1:1 부피비로 변화)의 용매 구배로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 5-이소부틸-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르(16.5 g)를 백색 고체로 얻었다. $^1H$ NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 11.60-12.60 (1H, brs), 6.53 (1H, s), 4.26-4.35 (2H, quart), 2.48-2.54 (2H, d), 1.80-1.90 (1H, m), 1.25-1.31 (3H, t), 0.81-0.88 (6H, d) ppm. LRMS (열분무): m/z $[M+H]^+$ 197, $[2M+H]^+$ 393. 실측치 C, 61.49; H, 8.30; N, 14.24. $C_{10}H_{16}N_2O_2$ 는 C, 61.20; H, 8.22; N, 14.27%를 요구함.

제조 21

5-이소부틸-1H-피라졸-3-카르복실산



5-이소부틸-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르(16.2 g, 83 mmol) 및 1M NaOH 용액(173 ml, 173 mmol)을 1,4-디옥산(260 ml)에 용해시키고, 반응물을 실온 에서 질소 하에 64시간 동안 교반하였다. 농 염산을 사용하여 반응 혼합물을 pH 7로 조절하고, 감압 하에 농축하였다. 물(500 ml)을 첨가하고, 슬러리를 농 염산으로 pH 1로 조절하고, 수성상을 에틸 아세테이트(5 x 300 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하여, 5-이소부틸-1H-피라졸-3-카르복실산(10 g)을 백색 고체로 얻었다. $^1H$ NMR (400MHz, DMSO-$D_6$): δ = 12.72-12.90 (1H, brs), 6.39 (1H, s), 2.39-2.43 (2H, d), 1.77-1.86 (1H, m), 0.78-0.83 (6H, d) ppm. LRMS (전기분무): m/z $[M+Na]^+$ 191, $[2M+Na]^+$ 359, $[M-H]^+$ 167, $[2M-H]^+$ 335.

제조 22

5-이소부틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산



5-이소부틸-1H-피라졸-3-카르복실산(5 g, 29.7 mmol)을 실온에서 교반하면서 농 황산(25 ml)에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C까지 가열하고, 온도를 60°C로 유지하면서 농 질산(70%, 5.15 ml)을 적가하였다. 반응물을 60°C에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 교반하면서 얼음 50 ml에 쏟아부었다. 생성된 백색 침전물을 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 감압 하에 건조시켜, 5-이소부틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산(6.4 g)을 백색 고체로 얻었다. $^1H$ NMR (400MHz, DMSO-$D_6$): δ = 2.71-2.76 (2H, d), 1.88-2.00 (1H, m), 0.80-0.87 (6H, d) ppm. LRMS (열분무): m/z $[M+NH_4]^+$ 231, $[M-H]^+$ 212. LRMS (전기분무): m/z $[M-H]^+$ 212, $[2M-H]^+$ 425. 실측치 C, 42.54; H, 5.18; N, 18.63. $C_8H_{11}N_3O_4 \cdot 0.7$몰 $H_2O$는 C, 42.55; H, 5.54; N, 18.61%를 요구함.

제조 23

5-이소부틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드



0°C에서 질소 하에 옥살릴 클로라이드(10 ml, 115 mmol)를 디메틸포름아미드(0.1 ml)를 함유하는 디클로로메탄(70 ml) 중의 5-이소부틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산(5.6 g, 26 mmol) 현탁액에 적가하였다. 반응물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하고, 실온으로 승온시키고, 2시간 동안 더 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 디클로로메탄(3 x 50 ml)과 공비하고, 잔사를 톨루엔(100 ml)에 용해시켰다. 암모니아 기체를 용액에 2시간 동안 버블링시키고, 반응물을 실온에서 질소 하에 18시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하고, 잔사를 메탄올 (250 ml)에 현탁시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축하고, 잔사를 에 틸 아세테이트(400 ml)에 용해시키고, 물(50 ml)로 세척하였다. 유기상을 여과하고, 여액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 여과된 고체 및 여액으로부터의 잔사를 합하여, 5-이소부틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(4.8 g)를 회백색 고체로 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$D_6$): δ= 13.61-13.81 (1H, brs), 7.80-7.96 (1H, brs), 7.50-7.66 (1H, brs), 2.70-2.76 (2H, d), 1.90-2.01 (1H, m), 0.83-0.88 (6H, d) ppm. LRMS (전기분무): m/z [M+Na] $^+$ 235, [2M+Na] $^+$ 447, [M-H] $^+$ 211, [2M-H] $^+$ 423. 실측치 C, 45.12; H, 5.68; N, 26.31. $C_8H_{12}N_4O_3$ 은 C, 45.28; H, 5.70; N, 26.40%를 요구함.

제조 24

4-아미노-5-이소부틸-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드



에탄올 (80 ml) 중의 5-이소부틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(4.7 g, 22 mmol) 및 10% 탄소 상 팔라듐(300 mg)을 실온에서 수소(60 psi) 하에 4시간 동안 교반하고, 질소 하에 64시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 디클로로메탄:메탄올(100:0 부피비에서 95:5에 이어 90:10 부피비로 변화)의 용매 구배로 용리하는 플래시 칼럼 크로마토 그래피로 정제하여, 4-아미노-5-이소부틸-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(3.8 g)를 로타머 혼합물인 회백색 고체로 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$D_6$): δ= 12.20-12.28 (1H, brs), 7.00-7.10 (1.34H, brs), 6.80-6.85 (0.66H, brs), 4.27-4.40 (2H, brs), 2.27-2.36 (2H, d), 1.78-1.88 (1H, m), 0.77-0.84 (6H, d) ppm. LRMS (전기분무): m/z [M+H] $^+$ 183, [M+Na] $^+$ 205. 실측치 C, 52.27; H, 7.78; N, 30.59. $C_8H_{14}N_4O$는 C, 52.73; H, 7.76; N, 30.75%를 요구함.

제조 25

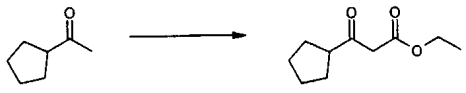
1-시클로펜틸에타논



농 황산(22.4 ml, 420 mmol)을 실온에서 물(50 ml)에 용해된 삼산화크롬(26.3 g, 263 mmol) 용액에 서서히 첨가하였다. 10분 후, 온도를 35°C 미만으로 유지하면서 이 용액을 아세톤(450 ml)에 용해된 1-시클로펜틸에탄올(20 g, 175 mmol)에 첨가하였다. 밝은 오렌지색이 10분 동안 지속될 때까지 첨가를 계속하였다. 이소프로필 알콜로 반응 혼합물을 급냉하여 과량의 크롬산을 소실시키고, 중탄산나트륨을 조금씩 첨가하여 pH 5로 중화하였다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축하고(50 ml로), 디에틸에테르(3 x 300 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 1-시클로펜틸에타논(16.7 g) 을 무색 오일로 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ2.80-2.90 (1H, quin), 2.18 (3H, s), 1.53-1.86 (8H, 2xm) ppm.

제조 26

3-시클로펜틸-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르



나트륨 펠렛(3.1 g, 135 mmol)을 실온에서 질소 하에 에탄올(100 ml)에 용해시키고, 디에틸옥살레이트(18.4 ml, 135 mmol) 및 1-시클로펜틸에타논(16.7 g, 149 mmol) 용액을 실온에서 30분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 에탄올(100 ml)로 희석하고, 60℃까지 가열하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 빙냉 2 N HCl(200 ml)에 쏟아붓고, 디에틸에테르(300 ml) 및 에틸 아세테이트(300 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고, 잔사를 펜탄:에틸 아세테이트(6:1 부피비)로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 3-시클로펜틸-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르(23.8 g)를 오렌지색 오일로 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 14.38-14.65 (1H, brs), 6.83 (1H, s), 4.30-4.39 (2H, quart), 2.82-2.92 (1H, quin), 1.83-1.96 (2H, m), 1.57-1.83 (6H, 2xm), 1.33-1.40 (3H, t) ppm. LRMS (전기분무): m/z [M-H] $^+$ 211.

제조 27

5-시클로펜틸-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르



히드라진 수화물(5.8 ml, 117 mmol)을 실온에서 질소 하에 에탄올(100 ml) 중의 3-시클로펜틸-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르(23.7 g, 112 mmol) 용액에 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 반응시키고, 50℃까지 가열하고, 이 온도에서 4시간 동안 유지하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 디클로로메탄(300 ml)과 물(300 ml) 사이에 분배시키고, 수성상을 제거하였다. 유기상을 물(2 x 200 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 펜탄:에틸 아세테이트(4:1 부피비)의 용매 구배로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 5-시클로펜틸-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르(17.1 g)를 담황색 고체로 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 10.40-10.60 (1H, brs), 6.58 (1H, s), 4.30-4.38 (2H, quart), 3.01-3.10 (1H, quin), 2.00-2.10 (2H, m), 1.56-1.80 (6H, 2xm), 1.33-1.39 (3H, t) ppm. LRMS (전기분무): m/z [M+H] $^+$ 209, [M+Na] $^+$ 231. 실측치 C, 63.40; H, 7.75; N, 13.41. $C_{11}H_{16}N_2O_2$ 는 C, 63.44; H, 7.74; N, 13.45%를 요구함.

제조 28

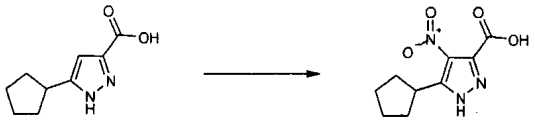
5-시클로펜틸-1H-피라졸-3-카르복실산



5-시클로펜틸-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르(17.1 g, 82 mmol) 및 1M NaOH 용액(205 ml, 205 mmol)을 1,4-디옥산(300 ml)에 용해시키고, 반응물을 질소 하에 50℃까지 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농 염산을 사용하여 pH 2로 조절하고, 용매를 감압 하에 농축하였다. 잔류 고체를 톨루엔(2 x 30 ml)과 공비하고, 에틸 아세테이트(500 ml)에 용해시키고, 물(200 ml)로 세척하였다. 수성상을 제거하고, 에틸 아세테이트(2 x 200 ml)로 추출하고, 합한 유기 추출액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 디클로로메탄(2 x 50 ml)과 공비하여, 5-시클로펜틸-1H-피라졸-3-카르복실산(13 g)을 백색 고체로 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$D_6$): δ = 12.75-12.88 (2H, brs), 6.43 (1H, s), 2.97-3.08 (1H, quin), 1.91-2.02 (2H, m), 1.50-1.76 (6H, 2xm) ppm. LRMS (전기분무): m/z [M-H] $^+$ 179. 실측치 C, 59.72; H, 6.74; N, 15.37. $C_9H_{12}N_2O_2$ 는 C, 59.99; H, 6.71; N, 15.55%를 요구함.

제조 29

5-시클로펜틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산



5-시클로펜틸-1H-피라졸-3-카르복실산(13 g, 72.1 mmol)을 실온에서 교반하면서 농 황산(75 ml)에 조금씩 첨가

하였다. 반응 혼합물을 60℃까지 가열하고, 온도를 60℃로 유지하면서 농 질산(70%, 12.7 ml, 202 mmol)을 적가하였다. 반응물을 60℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 교반하면서 얼음 50 ml에 쏟아부었다. 15분 후, 침전물을 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 감압 하에 건조시켜, 5-시클로펜틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산(7.1 g)을 황색 고체로 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-D $_6$): δ= 14.00-14.41 (1H, brs), 13.28-13.85 (1H, brs), 3.20-3.56 (1H, brs, 용매에 의해 부분적으로 차폐됨), 1.96-2.10 (2H, m), 1.54-1.80 (6H, 2xm) ppm. LRMS (전기분무): m/z [M-H] $^+$ 224, [2M-H] $^+$ 449. 실측치 C, 43.83; H, 5.35; N, 16.94. C $_9$H $_{11}$N $_3$0 $_4$ · 1.2몰 H $_2$O는 C, 43.80; H, 5.47; N, 17.02%를 요구함.

제조 30

5-시클로펜틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드



0℃에서 질소 하에 옥살릴 클로라이드(7.65 ml, 87.7 mmol)를 디메틸포름아미드(0.5 ml)를 함유하는 디클로로메탄(100 ml) 중의 5-이소프로필-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산(6.58 g, 29.2 mmol) 현탁액에 적가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 승온시키고, 2시간 동안 더 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 디클로로메탄(2 x 50 ml)과 공비하고, 톨루엔(100 ml)에 용해시켰다. 암모니아 기체를 용액에 2시간 동안 버블링시키고, 반응물을 실온에서 질소 하에 18시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하고, 디클로로메탄:메탄올(95:5 부피비에서 90:10 부피비로 변화)의 용매 구배로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 5-시클로펜틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(5.48 g)를 황색 고체로 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-D $_6$): δ= 13.67-13.79 (1H, brs), 7.88-8.03 (1H, brs), 7.59-7.77 (1H, brs), 3.46-3.60 (1H, quin), 1.97-2.11 (2H, m), 1.58-1.81 (6H, 2xm) ppm. LRMS (전기분무): m/z [M-H] $^+$ 223, [2M-H] $^+$ 447. 실측치 C, 56.12; H, 7.39; N, 27.55. C $_9$H $_{12}$N $_4$0 $_3$ · 0.2몰 아세톤은 C, 56.01; H, 7.44; N, 27.22%를 요구함.

제조 31

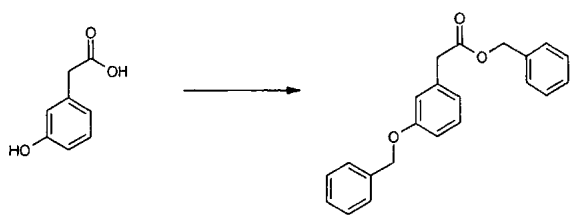
4-아미노-5-시클로펜틸-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드



에탄올 (50 ml) 중의 5-시클로펜틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(4.48 g, 20 mmol) 및 10% 탄소 상 팔라듐(800 mg)을 실온에서 수소(50 psi) 하에 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아르보셀(arbocel)로 여과하고, 고체를 에탄올(50 ml), 메탄올(50 ml), 디클로로메탄(50 ml) 및 에틸 아세테이트(50 ml)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하고, 잔사를 디클로로메탄:메탄올(9:1 부피비)로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 4-아미노-5-시클로펜틸-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(4.0 g)를 로타머 혼합물인 회백색 고체로 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-D $_6$): δ= 12.20-12.31 (0.75H, brs), 11.78-11.87 (0.25H, brs), 7.02-7.18 (1.5H, brs), 6.80-6.93 (0.5H, brs), 4.22-4.56 (2H, 2xbrs), 2.92-3.02 (1H, quin), 1.79-1.96 (2H, m), 1.48-1.78 (6H, 2xm) ppm. LRMS (전기분무): m/z [M-H] $^+$ 193. 실측치 C, 56.12; H, 7.39; N, 27.55. C9H14N4O · 0.2몰 아세톤은 C, 56.01; H, 7.44; N, 27.22%를 요구함.

제조 32

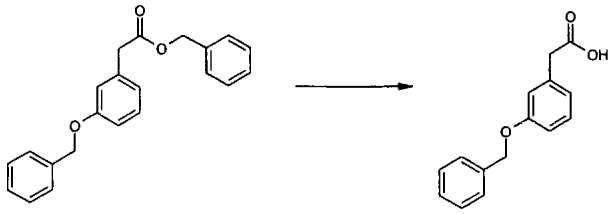
(3-벤질옥시-페닐)-아세트산 벤질 에스테르



3-히드록시-페닐-아세트산(15.3 g, 101 mmol), 브롬화벤질(36.2 g, 202 mmol) 및 탄산칼륨(29.2 g, 202 mmol)을 디메틸포름아미드(300 ml)에 현탁시키고, 반응물을 44시간 동안 질소 하에 환류온도까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(200 ml)와 물(200 ml) 사이에 분배시키고, 수성상을 에틸 아세테이트(2 x 200 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출액을 염수(200 ml)로 세척하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 펜탄:에틸 아세테이트(95:5 부피비)로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, (3-벤질옥시-페닐)-아세트산 벤질 에스테르(10.7 g)를 백색 고체로 얻었다.

제조 33

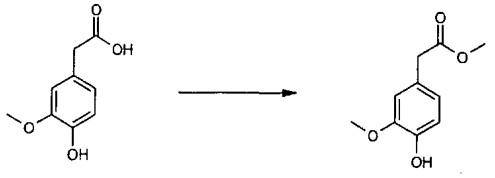
(3-벤질옥시-페닐)-아세트산



1N 수산화나트륨 용액(35 ml, 35 mmol)을 실온에서 질소 하에 메탄올(350 ml) 중의 (3-벤질옥시-페닐)-아세트산 벤질 에스테르(5.3 g, 16 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 환류 온도까지 가열하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 물(500 ml)에 용해시키고, 에테르(3 x 350 ml)로 추출하였다. 농 염산으로 수성상을 pH 1로 산성화하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 단리하고, 진공 하에 건조시켜, (3-벤질옥시-페닐)-아세트산(3.08 g)을 백색 고체로 얻었다. 녹는점 127-129℃. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 7.26-7.43 (5H, m), 7.20-7.26 (1H, m, 용매에 의해 부분적으로 차폐됨), 6.84-6.96 (3H, m + s), 5.04 (2H, s), 3.62 (2H, s) ppm. LRMS (전기분무): m/z [M-H]$^+$ 241. 실측치 C, 74.21; H, 5.82. $C_{15}H_{14}O$는 C, 74.36; H, 5.82%를 요구함.

제조 34

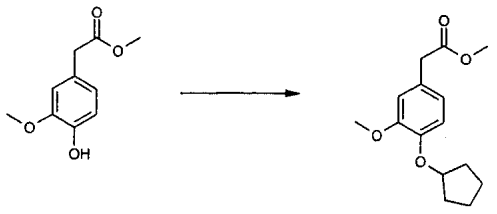
(4-히드록시-3-메톡시-페닐)-아세트산 메틸 에스테르



농 황산(12 ml)을 실온에서 메탄올(450 ml) 중의 (4-히드록시-3-메톡시-페닐)-아세트산(22.5 g, 123 mmol) 용액에 첨가하고, 반응물을 2.45시간 동안 90℃까지 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 18시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 빙수(300 ml)에 현탁시키고, 디에틸에테르(2 x 300 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출액을 포화 중탄산나트륨 용액(2 x 100 ml), 염수(100 ml)로 세척하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 시클로헥산:에틸 아세테이트(80:20 부피비에서 70:30, 60:40, 최종적으로 1:1 부피비로 변화)의 용매 구배로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, (4-히드록시-3-메톡시-페닐)-아세트산 메틸 에스테르(23 g)를 황색 오일로 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 6.82-6.85 (1H, d), 6.80 (1H, s), 6.76-6.79 (1H, d), 5.49 (1H, s), 3.86 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.53 (2H, s) ppm. LRMS (전기분무): m/z [M+Na]$^+$ 219.

제조 35

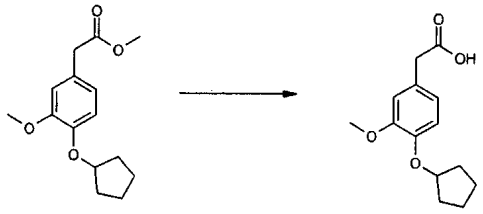
(4-시클로펜틸옥시-3-메톡시-페닐)-아세트산 메틸 에스테르



시클로펜타놀(7.7 ml, 85 mmol) 및 트리페닐포스핀(28 g, 107 mmol)을 0℃에서 질소 하에 테트라히드로푸란(280 ml) 중의 (4-히드록시-3-메톡시-페닐)-아세트산 메틸 에스테르(14 g, 71 mmol) 용액에 첨가하였다. 디에틸아조디카르복실레이트(15.7 ml, 100 mmol)를 적가하고, 반응물을 실온으로 승온시키고, 44시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 펜탄(200 ml)을 첨가하고, 현탁액을 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하고, 시클로헥산:에틸 아세테이트(90:10 부피비에서 85:15 부피비로 변화)의 용매 구배로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, (4-시클로펜틸옥시-3-메톡시-페닐)-아세트산 메틸 에스테르(12.4 g)를 무색 오일로 얻었다. $^{1}$H NMR (400MHz, $CD_3OD$): δ = 6.79-6.85 (2H, m), 6.73-6.79 (1H, d), 4.73-4.79 (1H, brs), 3.79 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.53 (2H, s), 1.74-1.89 (6H, m), 1.56-1.67 (2H, m) ppm. LRMS (전기분무): m/z $[M+Na]^+$ 287. 실측치 C, 68.01; H, 7.74. $C_{15}H_{20}O_4$ 는 C, 68.16; H, 7.63%를 요구함.

제조 36

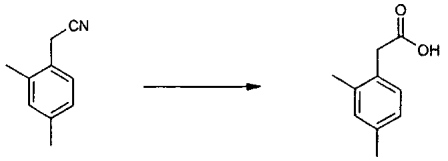
(4-시클로펜틸옥시-3-메톡시-페닐)-아세트산



수산화나트륨(4.75 g, 119 mmol)을 메탄올(100 ml)/물(100 ml) 중의 (4-시클로펜틸옥시-3-메톡시-페닐)-아세트산 메틸 에스테르(12.4, 46.9 mmol) 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 메탄올을 감압 하에 제거하고, 수성상을 디에틸에테르(100 ml)로 세척한 다음, 농 염산을 사용하여 pH 2로 산성화하였다. 이것을 에틸 아세테이트(2 x 200 ml)로 추출하고, 합한 유기 추출액을 염수(100 ml)로 세척하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, (4-시클로펜틸옥시-3-메톡시-페닐)-아세트산(11.1 g)을 백색 고체로 얻었다. $^{1}$H NMR (400MHz, $CD_3OD$): δ = 6.87 (1H, s), 6.81-6.86 (1H, d), 6.76-6.80 (1H, d), 4.75-4.79 (1H, brs), 3.78 (3H, s), 3.49 (2H, s), 1.71-1.89 (6H, m), 1.56-1.64 (2H, m) ppm. LRMS (전기분무): m/z $[M-H]^+$ 249, $[2M-H]^+$ 499. 실측치 C, 67.15; H, 7.25. $C_{14}H_{18}O_4$ 는 C, 67.18; H, 7.25%를 요구함.

제조 37

2,4-디메틸-페닐-아세트산



2,4-디메틸벤질시아나이드(70 g, 0.48 mol)를 물(134 ml)과 혼합하고, 농 황산(106 ml, 1.98 mol)을 서서히 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 환류 온도까지 가열하고, 18시간에 걸쳐 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 분쇄된 얼음(500 ml)에 쏟아붓고, 1시간 동안 교반하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 단리하였다. 물로 세척한 후, 고체를 1.2M 수산화나트륨 용액(500 ml)에 용해시키고, 디클로로메탄 (2 x 250 ml)으로 추출하고, 수성상을 환류 온도에서 10분 동안 탈색 탄소(2 g)로 처리하고, 하이플로 수퍼셀(hyflo supercel)로 여과하였다. 여액을 농 염산으로 산성화하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜, 2,4-디메틸-페닐-아세트산(52.6 g)을 백색 고체로 얻었다. $^{1}$H NMR (250MHz, $CD_3OD/D_2O$): 8 = 6.88-7.03 (3H, m), 3.48-3.68 (2H, s), 2.23 (6H, s) ppm
.

제조 38

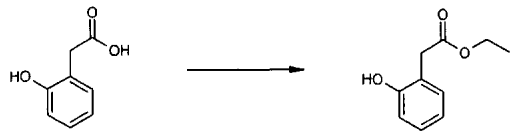
벤젠 술폰산 2-클로로-에틸 에스테르



2-클로로에탄올(1168 g, 975 mol) 및 벤젠 술포닐 클로라이드(2780 g, 2015 mol)를 -5℃에서 함께 교반하고, 온도를 0℃ 미만으로 유지하면서 피리딘(2158 g, 2200 mol)을 3시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 -5℃ 내지 0℃에서 3시간 동안 더 교반한 다음, 18시간에 걸쳐 실온으로 승온시켰다. 얼음(10 리터) 및 물(10 리터) 혼합물에 쏟아부은 후, 반응물을 15분 동안 교반하고, 에테르(10 리터)로 추출하고, 유기상을 5N HCl(2 x 2 리터) 및 물(2 x 4 리터)로 세척하였다. 이것을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 벤젠 황산 2-클로로-에틸 에스테르(1921 g)를 오렌지색 오일로 얻었다. $^1H$ NMR (250MHz, $CDCl_3$): δ = 7.78-8.02 (2H, m), 7.58-7.78 (3H, m), 4.20-4.45 (2H, t), 3.60-3.81 (2H, t) ppm.

제조 39

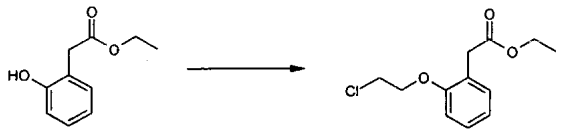
2-히드록시-페닐-아세트산 에틸 에스테르



2-히드록시-페닐-아세트산(30.4 g, 0.2 mol)을 클로로포름(200 ml)에 용해시키고, 염화티오닐(50 ml, 0.2 mol)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 서서히 환 류시키고, 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 온도를 10 내지 20℃로 유지하면서 잔사를 에탄올(200 ml)에 서서히 쏟아부었다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 열 증류로 정제하여, 2-히드록시-페닐-아세트산 에틸 에스테르(31.6 g)를 황색 오일로 얻었다. 끓는점 146-150℃. $V_{max}$ (박막) 1710$cm^{-1}$ (C=O, 에스테르).

제조 40

[2-(2-클로로-에톡시)-페닐]-아세트산 에틸 에스테르



광유 중 50% 수소화나트륨(8.11 g, 169 mmol)을 디메틸포름아미드(100 ml) 중의 2-히드록시-페닐-아세트산 에틸 에스테르(30.4 g, 169 mmol) 용액에 조금씩 첨가하였다. 초기 비등이 멈춘 후, 반응물을 10분 동안 100℃까지 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 디메틸포름아미드(5 ml) 중의 2-클로로-에틸 에스테르(37.2 g, 169 mmol) 용액을 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 100℃까지 가열하고, 18시간에 걸쳐 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 디에틸에테르(300 ml)와 물(300 ml) 사이에 분배시키고, 유기상을 제거하고, 물(100 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 열 증류로 정제하여, [2-(2-클로로-에톡시)-페닐]-아세트산 에틸 에스테르(22.0 g)를 담황색 오일로 얻었다. 끓는점 170-180℃. $V_{max}$ (박막) 1735$cm^{-1}$ (C=O, 에스테르); O-H 신장의 부 재. 실측치 C, 59.35; H, 6.29. $C_{12}H_{15}ClO_3$ 는 C, 59.38; H, 6.23%를 요구함.

제조 41

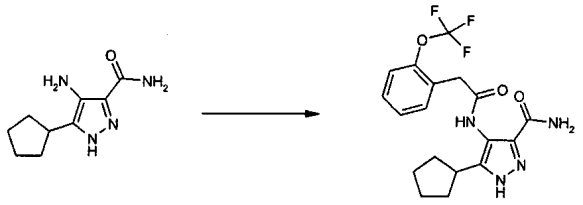
[2-(2-이미다졸-1-일-에톡시)-페닐]-아세트산



[2-(2-이미다졸-1-일-에톡시)-페닐]-아세트산 에틸 에스테르(3.5 g, 113 mmol)를 100℃에서 6시간 동안 50% 수성 염산(20 ml)에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 이소프로필알콜로부터 재결정화하여, [2-(2-이미다졸-1-일-에톡시)-페닐]-아세트산(2.73 g)을 백색 고체로 얻었다. 녹는점 146-147℃. $V_{max}$ (박막) 3410 (O-H), 1722cm $^{-1}$ (C=O, 산). 실측치 C, 54.89; H, 5,25; N, 9.80. $C_{13}H_{14}N_2O_3$ · 1몰 HCl은 C, 55.22; H, 5.35; N, 9.91%를 요구함.

제조 42

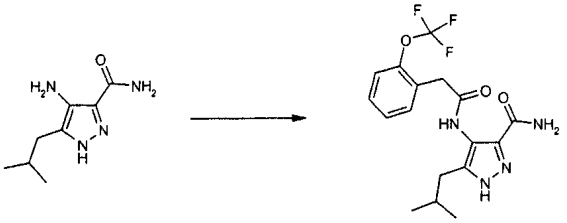
5-시클로펜틸-4-[2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세틸아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드



카르보닐디이미다졸(84 mg, 0.515 mmol)을 실온에서 질소 하에 테트라히드로푸란(4 ml) 중의 2-트리플루오로메톡시-페닐-아세트산(113 mg, 0.515 mmol) 용액에 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 4-아미노-5-시클로펜틸-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(100 mg, 0.515 mmol)를 첨가하고, 반응물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 ml)로 희석하고, 2N HCl로 pH 2로 산성화하고, 에틸 아세테이트(2 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 5-시클로펜틸-4-[2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세틸아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(120 mg)를 회백색 고체로 얻었다. LRMS (전기분무): m/z $[M+H]^+$ 397, $[M-H]^+$ 395.

제조 43

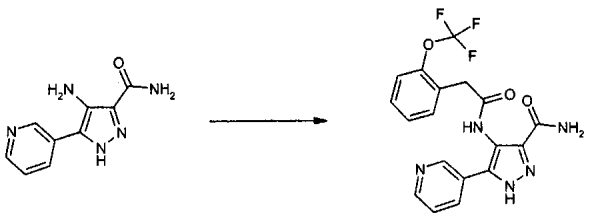
5-이소부틸-4-[2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세틸아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드



카르보닐디이미다졸(84 mg, 0.515 mmol)을 실온에서 질소 하에 테트라히드로푸란(4 ml) 중의 2-트리플루오로메톡시-페닐-아세트산(113 mg, 0.515 mmol) 용액에 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 4-아미노-5-이소부틸-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(100 mg, 0.515 mmol)를 첨가하고, 반응물을 18시간 동안 교반하였 다. 반응 혼합물을 물(20 ml)로 희석하고, 2N HCl로 pH 2로 산성화하고, 에틸 아세테이트(2 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 5-이소부틸-4-[2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세틸아미노] -1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(142 mg)를 회백색 고체로 얻었다. LRMS (전기분무): m/z $[M+H]^+$ 385, $[M-H]^+$ 383.

제조 44

5-피리딘-3-일-4-[2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세틸아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드



카르보닐디이미다졸(144 mg, 0.886 mmol)을 실온에서 질소 하에 테트라히드로푸란(5 ml) 중의 2-트리플루오로메

톡시-페닐-아세트산(195 mg, 0.886 mmol) 용액에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 4-아미노-5-시클로프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드(180 mg, 0.886 mmol)를 첨가하고, 반응물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수(20 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 5-피리딘-3-일-4-[2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세틸아미노]-1H-피라졸-3- 카르복실산 아미드(345 mg)를 회백색 고체로 얻었다. LRMS (전기분무): m/z $[M+Na]^+$ 428, $[M-H]^+$ 404.

## (57) 청구의 범위

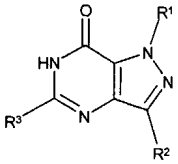
### 청구항 1.

포유동물에게 cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭 또는 용매화물, 또는 상기 PDE9 억제제, 프로드럭, 용매화물 또는 염의 제약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 인슐린 저항 증후군의 치료 방법.

### 청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 cGMP PDE9 억제제가 하기 화학식(I)의 화합물, 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인 방법.

<화학식 I>



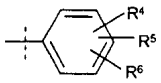
상기 식에서,

$R^1$ 은 H 또는 $(C_1-C_6)$알킬이고;

$R^2$ 는 직쇄 또는 분지쇄의 $(C_1-C_6)$알킬, $(C_3-C_7)$시클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

$R^3$ 는 Ar, $(C_3-C_7)$시클로알킬, OAr, SAr, NC(O)$(C_1-C_6)$알킬, 헤테로아릴, 크산텐 및 나프탈렌으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기에 의해 치환될 수 있 는, 직쇄 또는 분지쇄의 $(C_1-C_6)$알킬이고;

Ar은 하기 화학식의 기이고;



(여기에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$ 은 H, 할로, 페녹시, 페닐, $CF_3$, $OCF_3$, S$(C_1-C_6)$알킬, $(C_1-C_6)$알킬, O$(C_1-C_6)$알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬은 헤테로아릴기 또는 페닐기(페닐기는 할로, $CF_3$, $OCF_3$ 및 $(C_1-C_6)$알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환될 수 있음)에 의해 치환될 수 있거나; $R^4$ 및 $R^5$ 는 함께, O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 포함할 수 있는 $(C_2-C_3)$알킬 연결기를 형성할 수 있음)

헤테로아릴은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원의 방향족 헤테로시클이고, 상기 헤테로시클은 $(C_1-C_6)$알킬, 할로 및 페닐(페닐은 할로 및 $(C_1-C_6)$알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환될 수 있음)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있으나; 단, $R^1$ 이 $-CH_3$ 일 때, $R^2$ 는 $-CH_2CH_2CH_3$ 일 수 없음.

### 청구항 3.

제2항에 있어서, $R^1$ 이 H 또는 $CH_3$ 이고; $R^2$ 가 $(C_3-C_4)$알킬, 시클로펜틸 또는 피리디닐이고; $R^3$ 이 Ar, $(C_3-C_7)$시클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 2개의 기에 의해 치환될 수 있는 $(C_1-C_3)$알킬이고; $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$ 이 H, 할로, 페녹시, 페닐, $CF_3$, $OCF_3$, S$(C_1-C_6)$알킬, $(C_1-C_6)$알킬, O$(C_1-C_6)$알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고; $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$ 의 정의에서 상기 알킬은 헤테로아릴기, 또는 할로, $CF_3$, $OCF_3$ 및 $(C_1-C_6)$알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환될 수 있는 페닐기에 의해 치환될 수 있거나; $R^4$ 및 $R^5$ 가 함께 O 원자를 포함할 수 있는 $C_2$ 알킬 연결기를 형성할 수 있고; 헤테로아릴이 2 이상의 질소 원자를 함유

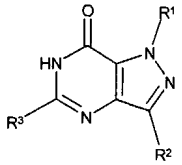
하는 5 내지 6원의 방향족 헤테로시클이고, 상기 헤테로시클이 ($C_1$-$C_6$)알킬, 할로 및 페닐(페닐은 할로 및 ($C_1$-$C_6$)알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환될 수 있음)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있는 방법.

## 청구항 4.
제1항에 있어서, 상기 포유동물에게 5-(3-클로로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 그의 프로드럭, 또는 상기 화합물 또는 프로드럭의 제약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 방법.

## 청구항 5.
포유동물에게 cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭 또는 용매화물, 또는 상기 PDE9 억제제, 프로드럭, 용매화물 또는 염의 제약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 2형 당뇨병의 치료 방법.

## 청구항 6.
제5항에 있어서, 상기 cGMP PDE9 억제제가 하기 화학식(I)의 화합물, 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인 방법.

<화학식 I>




상기 식에서,

$R^1$은 H 또는 ($C_1$-$C_6$)알킬이고;

$R^2$는 직쇄 또는 분지쇄의 ($C_1$-$C_6$)알킬, ($C_3$-$C_7$)시클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

$R^3$는 Ar, ($C_3$-$C_7$)시클로알킬, OAr, SAr, NC(O)($C_1$-$C_6$)알킬, 헤테로아릴, 크산텐 및 나프탈렌으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기에 의해 치환될 수 있는, 직쇄 또는 분지쇄의 ($C_1$-$C_6$)알킬이고;

Ar은 하기 화학식의 기이고;




(여기에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$은 H, 할로, 페녹시, 페닐, $CF_3$, $OCF_3$, S($C_1$-$C_6$)알킬, ($C_1$-$C_6$)알킬, O($C_1$-$C_6$)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬은 헤테로아릴기 또는 페닐기(페닐기는 할로, $CF_3$, $OCF_3$ 및 ($C_1$-$C_6$)알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환될 수 있음)에 의해 치환될 수 있거나; $R^4$ 및 $R^5$는 함께, O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 포함할 수 있는 ($C_2$-$C_3$)알킬 연결기를 형성할 수 있음)

헤테로아릴은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원의 방향족 헤테로시클이고, 상기 헤테로시클은 ($C_1$-$C_6$)알킬, 할로 및 페닐(페닐은 할로 및 ($C_1$-$C_6$)알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환될 수 있음)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있으나; 단, $R^1$이 $-CH_3$일 때, $R^2$는 $-CH_2CH_2CH_3$일 수 없음.

## 청구항 7.
제6항에 있어서, $R^1$이 H 또는 $CH_3$이고; $R^2$가 ($C_3$-$C_4$)알킬, 시클로펜틸 또는 피 리디닐이고; $R^3$이 Ar, ($C_3$-$C_7$)시클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 2개의 기에 의해 치환될 수 있는 ($C_1$-$C_3$)알킬이고; $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$이 H, 할로, 페녹시, 페닐, $CF_3$, $OCF_3$, S($C_1$-$C_6$)알킬, ($C_1$-$C_6$)알킬, O($C_1$-$C_6$)알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고; $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$의 정의에서 상기 알킬은 헤테로아릴기, 또는 할로, $CF_3$, $OCF_3$ 및 ($C_1$-$C_6$)알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환될 수 있는 페닐기에 의해 치환될 수 있거나; $R^4$ 및 $R^5$가 함께 O 원자를 포함할 수 있는 $C_2$ 알킬 연결기를 형성할 수 있고; 헤테로아릴이 2 이상의 질소 원자를 함유하는 5 내지 6원의 방향족 헤테로시클이고, 상기 헤테로시클이 ($C_1$-$C_6$)알킬, 할로 및 페닐(페닐은 할로 및 ($C_1$-$C_6$)알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환될 수 있음)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체

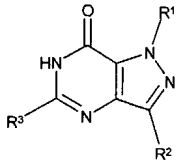
에 의해 치환될 수 있는 방법.

## 청구항 8.
제5항에 있어서, 상기 포유동물에게 5-(3-클로로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 그의 프로드럭, 또는 상기 화합물 또는 프로드럭의 제약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 방법.

## 청구항 9.
포유동물에게 cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭 또는 용매화물, 또는 상기 PDE9 억제제, 프로드럭, 용매화물 또는 염의 제약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 이상고지질혈증(dyslipidemia)의 치료 방법.

## 청구항 10.
제9항에 있어서, 상기 cGMP PDE9 억제제가 하기 화학식(I)의 화합물, 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인 방법.

<화학식 I>



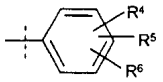
상기 식에서,

$R^1$은 H 또는 $(C_1-C_6)$알킬이고;

$R^2$는 직쇄 또는 분지쇄의 $(C_1-C_6)$알킬, $(C_3-C_7)$시클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

$R^3$는 Ar, $(C_3-C_7)$시클로알킬, OAr, SAr, NC(O)$(C_1-C_6)$알킬, 헤테로아릴, 크산텐 및 나프탈렌으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기에 의해 치환될 수 있는, 직쇄 또는 분지쇄의 $(C_1-C_6)$알킬이고;

Ar은 하기 화학식의 기이고;



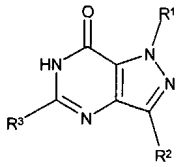
(여기에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$은 H, 할로, 페녹시, 페닐, $CF_3$, $OCF_3$, S$(C_1-C_6)$알킬, $(C_1-C_6)$알킬, O$(C_1-C_6)$알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬은 헤테로아릴기 또는 페닐기(페닐기는 할로, $CF_3$, $OCF_3$ 및 $(C_1-C_6)$알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환될 수 있음)에 의해 치환될 수 있거나; $R^4$ 및 $R^5$는 함께, O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 포함할 수 있는 $(C_2-C_3)$알킬 연결기를 형성할 수 있음)

헤테로아릴은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원의 방향족 헤테로시클이고, 상기 헤테로시클은 $(C_1-C_6)$알킬, 할로 및 페닐(페닐은 할로 및 $(C_1-C_6)$알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환될 수 있음)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있으나; 단, $R^1$이 $-CH_3$일 때, $R^2$는 $-CH_2CH_2CH_3$일 수 없음.

## 청구항 11.
단백질 키나제 억제제, AMP-활성화된 단백질 키나제, 체중 감량제, 인슐린, PPAR-γ 작용제, PPAR-γ 길항제, PPAR-α 작용제, 이중 PPAR-γ/PPAR-α 작용제, 소르 비톨 탈수소효소 억제제, 글리코겐 포스포릴라아제 억제제, 비구아나이드, HMG-CoA 환원효소 억제제, 알도스 환원효소 억제제 또는 PDE5 억제제 중 1종 이상 및 cGMP PDE9 억제제를 포함하는 배합물.

## 청구항 12.
제11항에 있어서, 상기 cGMP PDE9 억제제가 하기 화학식(I)의 화합물, 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인 배합물.

<화학식 I>



상기 식에서,

$R^1$은 H 또는 ($C_1$-$C_6$)알킬이고;

$R^2$는 직쇄 또는 분지쇄의 ($C_1$-$C_6$)알킬, ($C_3$-$C_7$)시클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

$R^3$는 Ar, ($C_3$-$C_7$)시클로알킬, OAr, SAr, NC(O)($C_1$-$C_6$)알킬, 헤테로아릴, 크산텐 및 나프탈렌으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기에 의해 치환될 수 있는, 직쇄 또는 분지쇄의 ($C_1$-$C_6$)알킬이고;

Ar은 하기 화학식의 기이고;



(여기에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$은 H, 할로, 페녹시, 페닐, $CF_3$, $OCF_3$, S($C_1$-$C_6$)알킬, ($C_1$-$C_6$)알킬, O($C_1$-$C_6$)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬은 헤테로아릴기 또는 페닐기(페닐기는 할로, $CF_3$, $OCF_3$ 및 ($C_1$-$C_6$)알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환될 수 있음)에 의해 치환될 수 있거나; $R^4$ 및 $R^5$는 함께, O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 포함할 수 있는 ($C_2$-$C_3$)알킬 연결기를 형성할 수 있음)

헤테로아릴은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원의 방향족 헤테로시클이고, 상기 헤테로시클은 ($C_1$-$C_6$)알킬, 할로 및 페닐(페닐은 할로 및 ($C_1$-$C_6$)알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환될 수 있음)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있으나; 단, $R^1$이 $-CH_3$일 때, $R^2$는 $-CH_2CH_2CH_3$일 수 없음.

## 청구항 13.

제12항에 있어서, $R^1$이 H 또는 $CH_3$이고; $R^2$가 ($C_3$-$C_4$)알킬, 시클로펜틸 또는 피리디닐이고; $R^3$이 Ar, ($C_3$-$C_7$)시클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 2개의 기에 의해 치환될 수 있는 ($C_1$-$C_3$)알킬이고; $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$이 H, 할로, 페녹시, 페닐, $CF_3$, $OCF_3$, S($C_1$-$C_6$)알킬, ($C_1$-$C_6$)알킬, O($C_1$-$C_6$)알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고; $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$의 정의에서 상기 알킬은 헤테로아릴기, 또는 할로, $CF_3$, $OCF_3$ 및 ($C_1$-$C_6$)알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환될 수 있는 페닐기에 의해 치환될 수 있거나; $R^4$ 및 $R^5$가 함께 O 원자를 포함할 수 있는 $C_2$ 알킬 연결기를 형성할 수 있고; 헤테로아릴이 2 이상의 질소 원자를 함유하는 5 내지 6원의 방향족 헤테로시클이고, 상기 헤테로시클이 ($C_1$-$C_6$)알킬, 할로 및 페닐(페닐은 할로 및 ($C_1$-$C_6$)알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환될 수 있음)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있는 배합물.

## 청구항 14.

제13항에 있어서, 상기 cGMP PDE9 억제제가 5-(3-클로로-벤질)-3-이소프로필-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 그의 프로드럭, 또는 상기 화합물 또는 프로드럭의 제약학적으로 허용되는 염이고, 제약학적으로 허용가능한 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는 배합물.

## 청구항 15.

a) cGMP PDE9 억제제, 그의 프로드럭 또는 용매화물, 또는 상기 화합물, 프로드럭 또는 용매화물의 제약학적으로 허용가능한 염 및 제약학적으로 허용가능한 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는, 제1 유닛 투여형;

b) 단백질 키나제 억제제; AMP-활성화된 단백질 키나제; 체중 감량제; 인슐린; PPAR-γ 작용제; PPAR-γ 길항제; PPAR-α 작용제; 이중 PPAR-γ/PPAR-α 작용제; 소르비톨 탈수소효소 억제제; 글리코겐 포스포릴라아제 억제제; 비구아나이드; HMG-CoA 환원효소 억제제; 알도스 환원효소 억제제; 또는 PDE5 억제제; 상기 단백질 키나제 억제제, AMP-활성화된 단백질 키나제, 체중 감량제, 인슐린, PPAR-γ 작용제, PPAR-γ 길항제, PPAR-α 작용제, 이중 PPAR-γ/PPAR-α 작용제, 소르비톨 탈수소효소 억제제, 글리코겐 포스포릴라아제 억제제, 비구아나이드, 바스타

틴, 알도스 환원효소 억제제 또는 PDE5 억제제의 프로드럭 또는 용매화물; 또는 상기 화합물, 프로드럭 또는 용매화물의 제약학적으로

허용가능한 염 및 제약학적으로 허용가능한 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는, 제2 유닛 투여형; 및

c) 용기

를 포함하는 키트.