



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년08월12일

(11) 등록번호 10-1544290

(24) 등록일자 2015년08월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7014065

(22) 출원일자(국제) 2011년11월17일
심사청구일자 2013년05월31일

(85) 번역문제출일자 2013년05월31일

(65) 공개번호 10-2013-0108618

(43) 공개일자 2013년10월04일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2011/055158

(87) 국제공개번호 WO 2012/073143

국제공개일자 2012년06월07일

(30) 우선권주장

61/418,802 2010년12월01일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20050009870 A1

(73) 특허권자

화이자 인코포레이티드

미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트
235

(72) 발명자

도우네이, 에이미 베쓰

미국 06340 코네티컷 그로튼 이스턴 포인트 로드
화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨로프먼트

맥캘리스터, 로라 앤

미국 06340 코네티컷 그로튼 이스턴 포인트 로드
화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨로프먼트

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 15 항

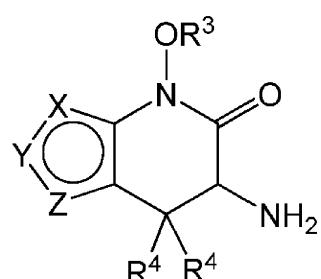
심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 KAT II 억제제

(57) 요약

하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 인간을 비롯한 포유동물에서 정신분열증과 연련된 인지 결핍, 및 다른 정신 장애, 신경변성 장애 및/또는 신경계 장애를 치료하는데 유용한 것으로 기재된다.

<화학식 I>



상기 식에서, X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴는 본원에 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

페리크, 비노드 디

미국 06355 코네티컷 미스틱 탑세일 레인 38

릉, 쇄바오

미국 18901 웬실배니아 도일스타운 아발론 코트 23

베르호에스트, 페트릭 로버트

미국 06340 코네티컷 그로튼 엠에스9114 이스턴 포
인트 로드 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨로프먼
트

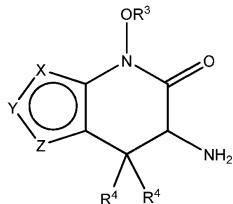
명세서

청구범위

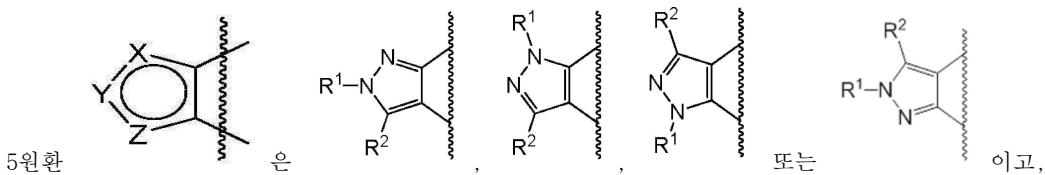
청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,



R^1 은 C_1 내지 C_6 알킬, C_3 내지 C_6 시클로알킬, 폐닐, 나프틸, $-CH_2$ -폐닐 또는 $-CH_2$ -나프틸이고, 여기서 각각의 C_1 내지 C_6 알킬, C_3 내지 C_6 시클로알킬, 폐닐, 나프틸, $-CH_2$ -폐닐 및 $-CH_2$ -나프틸은 할로, C_1 내지 C_6 알킬, C_1 내지 C_6 할로알킬, CN, C_1 내지 C_6 알콕시 및 C_1 내지 C_6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

R^2 는 H, 할로, C_1 내지 C_6 알킬, C_3 내지 C_6 시클로알킬, 폐닐, 나프틸, $-CH_2$ -폐닐 또는 $-CH_2$ -나프틸이고, 여기서 각각의 C_1 내지 C_6 알킬, C_3 내지 C_6 시클로알킬, 폐닐, 나프틸, $-CH_2$ -폐닐 및 $-CH_2$ -나프틸은 할로, C_1 내지 C_6 알킬, C_1 내지 C_6 할로알킬, CN, C_1 내지 C_6 알콕시 및 C_1 내지 C_6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

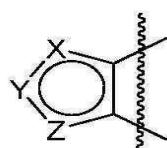
R^3 은 H, $C(=O)R^7$, $C(=O)OR^7$ 또는 $C(=O)NR^{7a}R^{7b}$ 이고;

각각의 R^4 는 독립적으로 H, 메틸, 또는 플루오로메틸이고;

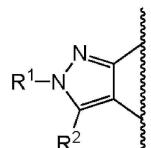
R^7 은 C_1 내지 C_6 알킬, 폐닐, 나프틸 또는 C_3 내지 C_6 시클로알킬이고, 여기서 각각의 C_1 내지 C_6 알킬, 폐닐, 나프틸 및 C_3 내지 C_6 시클로알킬은 히드록시, 아미노, 할로, C_1 내지 C_6 알콕시 및 C_1 내지 C_6 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

R^{7a} 및 R^{7b} 는 독립적으로 H, C_1 내지 C_6 알킬, 폐닐, 나프틸 또는 C_3 내지 C_6 시클로알킬이고, 여기서 각각의 C_1 내지 C_6 알킬, 폐닐, 나프틸 및 C_3 내지 C_6 시클로알킬은 히드록시, 아미노, 할로, C_1 내지 C_6 알콕시 및 C_1 내지 C_6 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있거나, 또는 R^3 이 $C(=O)NR^{7a}R^{7b}$ 인 경우에 R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 5- 또는 6-원 N-함유 헤테로시클리 고리를 형성할 수 있다.

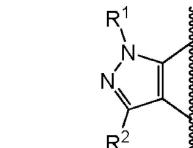
청구항 2



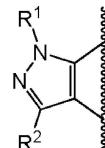
제1항에 있어서, 5원환



가

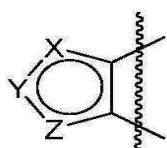


또는

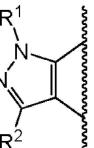
이고; R²가 H, C₁ 내지 C₆ 알킬,

C₃ 내지 C₆ 시클로알킬, 페닐, 나프틸, -CH₂-페닐 또는 -CH₂-나프틸이고; 여기서 각각의 C₁ 내지 C₆ 알킬, C₃ 내지 C₆ 시클로알킬, 페닐, 나프틸, -CH₂-페닐 및 -CH₂-나프틸은 제1항에 허용된 바와 같이 치환될 수 있고; R¹, R³ 및 R⁴가 제1항에 정의된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3



제1항에 있어서, 5원환



가

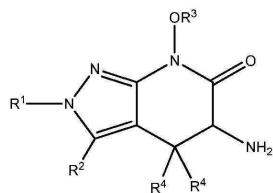
인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

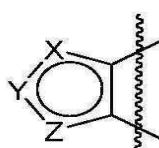
제1항에 있어서, R¹의 C₁ 내지 C₆ 알킬이 C₁ 내지 C₃ 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

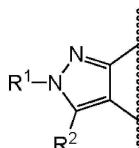
제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 6



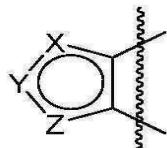
제1항에 있어서, 5원환



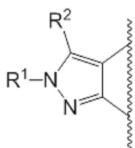
가

이고; R¹이 C₁ 내지 C₆ 알킬이고; R²가 H, 페닐, 나프틸, -CH₂-페닐 또는 -CH₂-나프틸이고; 여기서 각각의 C₁ 내지 C₆ 알킬, 페닐, 나프틸, -CH₂-페닐 또는 -CH₂-나프틸은 제1항에 허용된 바와 같이 치환될 수 있는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7



제1항에 있어서, 5원환



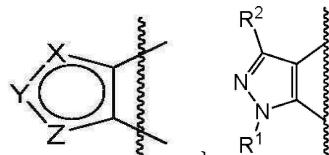
가

이고; R¹이 C₁ 내지 C₆ 알킬, 페닐, 나프틸, -CH₂-페

닐 또는 -CH₂-나프틸이고; R²가 H 또는 C₁ 내지 C₃ 알킬이고; 여기서 각각의 C₁ 내지 C₆ 알킬, C₁ 내지 C₃ 알킬, 페닐, 나프틸, -CH₂-페닐 및 -CH₂-나프틸은 제1항에 허용된 바와 같이 치환될 수 있는 화합물 또는 그의 제약상

허용되는 염.

청구항 8



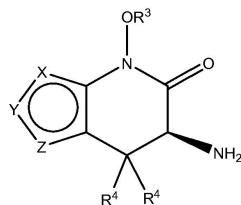
제1항에 있어서, 5원환
가
이고; R^1 이 C_1 내지 C_6 알킬, 페닐, 나프틸, $-CH_2$ -페닐
또는 $-CH_2$ -나프틸이고; R^2 가 H 또는 C_1 내지 C_3 알킬이고; 여기서 각각의 C_1 내지 C_6 알킬, C_1 내지 C_3 알킬,
페닐, 나프틸, $-CH_2$ -페닐 및 $-CH_2$ -나프틸은 제1항에 허용된 바와 같이 치환될 수 있고; R^3 및 R^4 가 제1항에 정의
된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 H이고, 각각의 R^4 가 H인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제9항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 NH_2 가 하기 입체화학을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



상기 식에서, X, Y 및 Z는 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고, R^3 은 H이고, 각각의 R^4 는
H이다.

청구항 11

제1항에 있어서,

(5S)-5-아미노-2-벤질-7-히드록시-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]페리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-3-벤질-7-히드록시-1-메틸-1,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]페리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-3-벤질-7-히드록시-2-메틸-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]페리딘-6-온;

(6S)-6-아미노-1-벤질-4-히드록시-1,4,6,7-테트라히드로-5H-피라졸로[4,3-b]페리딘-5-온;

(6S)-6-아미노-1-벤질-4-히드록시-3-(트리플루오로메틸)-1,4,6,7-테트라히드로-5H-피라졸로[4,3-b]페리딘-5-온;

(5S)-5-아미노-7-히드록시-2-[4-(트리플루오로메톡시)벤질]-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]페리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-7-히드록시-2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]페리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-7-히드록시-2-(1-나프틸메틸)-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]페리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-7-히드록시-2-(2-나프틸메틸)-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]페리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-7-히드록시-2-(2-메톡시벤질)-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]페리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-7-히드록시-2-(3-메톡시벤질)-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]페리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-2-벤질-7-히드록시-3-메틸-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온;

(6S)-6-아미노-2-벤질-4-히드록시-2,4,6,7-테트라히드로-5H-피라졸로[4,3-b]파리딘-5-온;

(5S)-5-아미노-7-히드록시-2-페닐-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-7-히드록시-2-(4-메톡시벤질)-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온;

6-아미노-4-히드록시-2-페닐-2,4,6,7-테트라히드로-5H-피라졸로[4,3-b]파리딘-5-온;

(6S)-6-아미노-4-히드록시-3-메틸-2-페닐-2,4,6,7-테트라히드로-5H-피라졸로[4,3-b]파리딘-5-온;

(5S)-5-아미노-7-히드록시-1-메틸-1,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-2-시클로부틸-7-히드록시-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-7-히드록시-2-이소프로필-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-7-히드록시-3-(4-메톡시벤질)-1-메틸-1,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-7-히드록시-3-(3-메톡시벤질)-1-메틸-1,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-3-벤질-2-에틸-7-히드록시-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-3-벤질-7-히드록시-2-이소프로필-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-7-히드록시-2-메틸-3-[3-(트리플루오로메틸)벤질]-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-7-히드록시-2-메틸-3-[2-(트리플루오로메틸)벤질]-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-7-히드록시-2-메틸-3-[4-(트리플루오로메틸)벤질]-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-7-히드록시-2-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온; 및

(5S)-5-아미노-7-히드록시-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온
으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제1항에 있어서,

(5S)-5-아미노-2-벤질-7-히드록시-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-7-히드록시-2-페닐-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-3-벤질-2-에틸-7-히드록시-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-3-벤질-7-히드록시-1-메틸-1,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온;

(6S)-6-아미노-1-벤질-4-히드록시-1,4,6,7-테트라히드로-5H-피라졸로[4,3-b]파리딘-5-온;

(6S)-6-아미노-1-벤질-4-히드록시-3-(트리플루오로메틸)-1,4,6,7-테트라히드로-5H-피라졸로[4,3-b]파리딘-5-온;

(6S)-6-아미노-2-벤질-4-히드록시-2,4,6,7-테트라히드로-5H-피라졸로[4,3-b]파리딘-5-온;

6-아미노-4-히드록시-2-페닐-2,4,6,7-테트라히드로-5H-피라졸로[4,3-b]파리딘-5-온;

(6S)-6-아미노-4-히드록시-3-메틸-2-페닐-2,4,6,7-테트라히드로-5H-피라졸로[4,3-b]파리딘-5-온;

(5S)-5-아미노-7-히드록시-1-메틸-1,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-7-히드록시-3-(4-메톡시벤질)-1-메틸-1,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온; 및

(5S)-5-아미노-7-히드록시-3-(3-메톡시벤질)-1-메틸-1,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온

으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제1항에 있어서,

(5S)-5-아미노-2-벤질-7-히드록시-2,4,5,7-테트라히드로-6H-페라졸로[3,4-b]페리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-3-벤질-7-히드록시-1-메틸-1,4,5,7-테트라히드로-6H-페라졸로[3,4-b]페리딘-6-온;

(5S)-5-아미노-7-히드록시-2-페닐-2,4,5,7-테트라히드로-6H-페라졸로[3,4-b]페리딘-6-온; 및

(5S)-5-아미노-3-벤질-2-에틸-7-히드록시-2,4,5,7-테트라히드로-6H-페라졸로[3,4-b]페리딘-6-온

으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제1항 내지 제8항 및 제11항 내지 제13항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 급성 신경계 및 정신 장애; 졸중; 뇌 허혈; 척수 외상; 인지 장애; 두부 외상; 주산기 저산소증; 심장 정지; 저혈당성 뉴런 손상; 치매; 알츠하이머병; 헌팅تون 무도병; 근위축성 측삭 경화증; 안구 손상; 망막병증; 인지 장애; 특발성 약물-유발 파킨슨병; 근육 연축, 및 근육 경직과 연관된 장애; 간질; 경련; 편두통; 요실금; 물질 내성; 물질 금단; 정신병; 정신분열증; 정신분열증과 연관된 음성 증상; 자폐증; 양극성 장애; 우울증; 우울증과 연관된 인지 장애; 암 요법과 연관된 인지 장애; 불안; 기분 장애; 염증성 장애; 폐혈증; 간경변증; 면역 반응 회피와 연관된 암 및/또는 종양; 삼차 신경통; 청력 상실; 이명; 안구의 횡반 변성; 구토; 뇌 부종; 통증; 지연성 운동이상증; 수면 장애; 주의력 결핍/과잉행동 장애; 주의력 결핍 장애; 증상으로서 주의력 및/또는 인지의 결핍을 포함하는 장애; 및 행동 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 상태를 치료하거나 예방하기 위한 제약 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상태가 치매; 알츠하이머병의 인지 결핍 증상; 알츠하이머병의 주의력 결핍 증상; 다발경색 치매, 알콜성 치매 또는 다른 약물-관련 치매, 두개내 종양 또는 뇌 외상과 연관된 치매, 헌팅تون병 또는 파킨슨 병과 연관된 치매, 또는 AIDS-관련 치매; 섬망; 기억상실 장애; 외상후 스트레스 장애; 정신 지체; 학습 장애; 주의력-결핍/과잉행동 장애; 연령-관련 인지 저하; 정신병과 연관된 인지 결핍; 또는 정신분열증과 연관된 인지 결핍인 제약 조성물.

청구항 16

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인간을 비롯한 포유동물에서의 정신분열증과 연관된 인지 결핍, 및 다른 정신 장애, 신경변성 장애 및/또는 신경계 장애의 치료에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 이러한 장애의 치료에 유용한 KAT II 효소의 비시클릭 억제제에 관한 것이다.

배경 기술

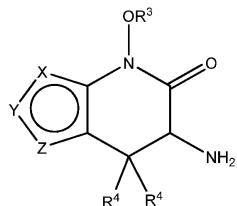
[0002] KAT (키누레닌 아미노트랜스페라제) II는 KYNA (키누렌산)로의 키누레닌의 아미노전이를 촉매화하기 위한 뇌의 주요 효소이다 (문헌 [E. Okuno et al., J. Neurochem., vol. 57, 533-540, 1991]). KYNA는 N-메틸-D-아스파르테이트 (NMDA) 수용체 복합체의 글리신 조절 부위에 대한 친화도를 갖는 효과적인 흥분성 아미노산 (EAA) 수용체 길항제이다 (문헌 [M. Kessler et al., J. Neurochem., vol. 52, pp. 1319-1328, 1989]). 자연 발생 뇌 대사물인 KYNA는 아마도 뇌 글루타메이트성 기능의 음성 내인성 조절제 (문헌 [R. Schwarcz et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., vol. 648, pp. 140-153, 1992]) 및 아릴히드로카본 수용체의 활성화제 (문헌 [B. DiNatale et al., Toxicol. Sci. vol 115, pp.89-97, 2010])로서의 역할을 한다.

[0003] EAA 수용체 및 특히 NMDA 수용체는 포유동물 뇌의 기능에서 중추적 역할을 하는 것으로 공지되어 있다 (문헌 [J. C. Watkins and G. L. Collingridge, Eds., The NMDA Receptor, Oxford University Press, Oxford, 1989, p. 242]). 예를 들어, NMDA 수용체 활성화는 인지 과정, 예컨대 예를 들어 학습 및 기억에 필수적이다 (상기 문헌 [Watkins and Collingridge, pp. 137-151]). 따라서, 그의 합성 효소의 억제에 의해 KYN은 합성을 감소시키는 것은, 특히 NMDA 기능저하가 예상되는 질환 상태에서 EAA 신호전달을 증진시키고 인지 과정을 개선할 수 있다. 따라서, 뇌 내의 KYN은 합성을 감소시켜 인간 질환 상태에서의 인지 기능장애를 개선하는 KAT II 억제제로서 작용하는 화합물이 요구된다.

발명의 내용

[0004] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0005] <화학식 I>



[0006]

[0007] 상기 식에서,

[0008] 실선의 원은 원자가 요구치에 따라 단일 또는 이중 결합을 나타내고;

[0009] X, Y, 및 Z는 독립적으로 =N-, -N=, NR¹, 및 CR²로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단 적어도 2개는 CR² 이외의 것이고;

[0010] R¹은 H, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, SO₂NR⁵R⁶, 또는 SO₂R^{5a}이고, 여기서 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 및 헤�테로아릴은 히드록시, 아미노, 할로, 알킬, 할로알킬, CN, 알콕시, 할로알콕시, 알킬아미노, 아미노알킬, -(CH₂)_n시클로알킬, -(CH₂)_n헤테로시클로알킬, -(CH₂)_n아릴, 및 -(CH₂)_n헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0011] R²는 H, 할로, 알킬, 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 알콕시, 시클로알킬옥시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 헤�테로아릴옥시, CN, -(CH₂)_nNR⁵R⁶, C(=O)NR⁵R⁶, SO₂NR⁵R⁶, SO₂R^{5a}, NR⁵SO₂R^{5a}, 또는 NR⁵C(=O)R^{5a}이고, 여기서 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 알콕시, 시클로알킬옥시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤�테로시클로알킬옥시, 및 헤�테로아릴옥시는 히드록시, 아미노, 할로, 알킬, 할로알킬, CN, 알콕시, 할로알콕시, 알킬아미노, 아미노알킬, -(CH₂)_n시클로알킬, -(CH₂)_n헤테로시클로알킬, -(CH₂)_n아릴, 및 -(CH₂)_n헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0012] R³은 H, C(=O)R⁷, C(=O)OR⁷, C(=O)NR^{7a}R^{7b}, 또는 (CH₂)R⁸이고;

[0013] 각각의 R⁴는 독립적으로 H, 메틸, 또는 플루오로메틸이고;

[0014] R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 H, 알킬, 플루오로알킬, 아릴, 또는 헤�테로아릴이거나, 또는

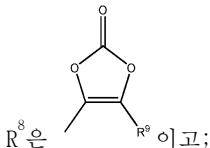
[0015] C(=O)NR⁵R⁶ 또는 SO₂NR⁵R⁶의 R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고;

[0016] R^{5a}는 알킬, 플루오로알킬, 아릴, 또는 헤�테로아릴이고;

[0017] R⁷은 알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 또는 시클로알킬이고, 여기서 각각의 상기 알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 및 시클로알-

킬은 히드록시, 아미노, 할로, 알콕시, 및 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0018] R^{7a} 및 R^{7b} 는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 시클로알킬이고, 여기서 각각의 상기 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 시클로알킬은 히드록시, 아미노, 할로, 알콕시, 및 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있거나, 또는 R^3 이 $C(=O)NR^{7a}R^{7b}$ 인 경우에 R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 5- 또는 6-원 N-함유 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;



[0020] R^9 는 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 시클로알킬이고, 여기서 각각의 상기 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 시클로알킬은 히드록시, 아미노, 할로, 알콕시, 및 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0021] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0022] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 결정질 및 비-결정질 형태, 동형체, 다형체 및 대사물을 포함한다. 본 발명은 또한 이들 화합물의 모든 호변이성질체 및 입체화학이성질체를 포함한다.

[0023] 본 발명은 또한 부분적으로 포유동물에서 KAT II-매개 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 장애는 정신분열증과 연관된 인지 결핍, 및 다른 정신 장애, 신경변성 장애 및/또는 신경계 장애를 포함한다. 방법은 포유동물에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 상태를 치료하는데 치료상 유효한 양으로 투여하는 것을 포함한다.

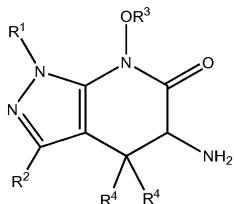
[0024] 본 발명의 요소 또는 그의 예시적 실시양태(들)를 소개할 때, 단수 표현 및 "상기"는 하나 이상의 요소가 존재함을 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "포함하는", "비롯한" 및 "갖는"은 포괄적인 것으로서, 열거된 요소 이외의 추가의 요소가 있을 수 있음을 의미하는 것으로 의도된다. 본 발명이 구체적인 실시양태에 관하여 기재되었지만, 이러한 실시양태의 세부사항은 본 발명에 대한 제한으로 해석되어서는 안되며, 그의 범주는 첨부된 특허청구범위에 의해 한정된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 본 발명의 한 실시양태는 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0026] 본 발명의 또 다른 실시양태는 X 또는 Y 중 하나가 NR^1 이고, 다른 하나가 $-N=$ 또는 $=N-$ 이고; Z가 CR^2 이고; R^1 이 C_1 내지 C_6 알킬; C_3 내지 C_6 시클로알킬, 아릴, 또는 아릴알킬이고; R^2 가 H, C_1 내지 C_6 알킬, C_3 내지 C_6 시클로알킬, 아릴 또는 아릴알킬이고; 여기서 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 및 아릴알킬이 화학식 I에서 허용된 바와 같이 치환될 수 있고; R^3 및 R^4 가 화학식 I의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0027] 본 발명의 또 다른 실시양태는 X가 NR^1 이고; Y가 $-N=$ 또는 $=N-$ 이고; Z가 CR^2 이고; 여기서 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 가 화학식 I의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 한 이러한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 하기 구조를 갖는다.



[0028]

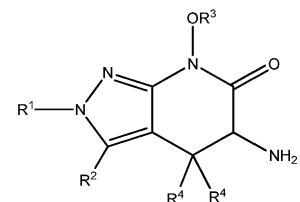
본 발명의 또 다른 실시양태는 R^1 의 알킬이 C_1 내지 C_3 알킬이고; R^2 , R^3 , 및 R^4 가 화학식 I의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0029]

본 발명의 또 다른 실시양태는 R^1 및 R^2 의 아릴이 폐닐 또는 나프틸이고, R^1 및 R^2 의 아릴알킬이 $-CH_2\text{-페닐}$ 또는 $-CH_2\text{-나프틸}$ 이고, 여기서 임의의 폐닐 또는 나프틸이 할로, 알킬 (예를 들어, C_1 내지 C_3 알킬), 할로알킬 (예를 들어, CF_3), 알콕시 (예를 들어, 메톡시), 할로알콕시 (예를 들어, $CF_3\text{-O}$), 및 CN으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0030]

본 발명의 또 다른 실시양태는 X가 $=N=$ 또는 $=N-$ 이고; Y가 NR^1 이고; Z가 CR^2 이고; R^1 이 C_1 내지 C_6 알킬이고; R^2 가 H, 아릴 또는 아릴알킬이고; 여기서 각각의 상기 알킬, 아릴, 및 아릴알킬이 화학식 I에 정의된 바와 같이 치환될 수 있고; R^3 및 R^4 가 화학식 I의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 한 이러한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 구조를 갖는다.

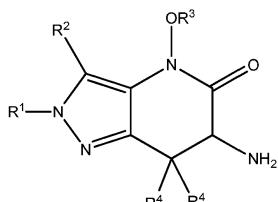


[0031]

본 발명의 또 다른 실시양태는 R^2 의 아릴이 폐닐 또는 나프틸이고, R^2 의 아릴알킬이 $-CH_2\text{-페닐}$ 또는 $-CH_2\text{-나프틸}$ 이고, 여기서 임의의 폐닐 또는 나프틸이 할로, 알킬 (예를 들어, C_1 내지 C_3 알킬), 할로알킬 (예를 들어, CF_3), 알콕시 (예를 들어, 메톡시), 할로알콕시 (예를 들어, $CF_3\text{-O}$), 및 CN으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있고, R^1 , R^3 및 R^4 가 화학식 I의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0032]

본 발명의 또 다른 실시양태는 X가 CR^2 이고; Y가 NR^1 이고; Z가 $=N=$ 또는 $=N-$ 이고; R^1 이 H, C_1 내지 C_6 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이고; R^2 가 H 또는 C_1 내지 C_3 알킬이고; 여기서 각각의 상기 알킬, 아릴, 및 아릴알킬이 화학식 I의 임의의 실시양태에서 허용된 바와 같이 치환될 수 있고; R^3 및 R^4 가 화학식 I의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 한 이러한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 구조를 갖는다.



[0033]

본 발명의 또 다른 실시양태는 X가 CR^2 이고; Y가 $-N=$ 또는 $=N-$ 이고; Z가 NR^1 이고; R^1 이 H, C_1 내지 C_6 알킬, 아

릴 또는 아릴알킬이고; R^2 가 H 또는 C_1 내지 C_3 알킬이고; 여기서 각각의 상기 알킬, 아릴, 및 아릴알킬이 화학식 I의 임의의 실시양태에서 허용된 바와 같이 치환될 수 있고; R^3 및 R^4 가 화학식 I의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 한 이러한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 구조를 갖는다.

[0034]

본 발명의 또 다른 실시양태는 X가 CR^2 이고; Y가 $-N=$ 또는 $=N-$ 이고; Z가 NR^1 이고; R^1 이 H, C_1 내지 C_6 알킬, 아

릴 또는 아릴알킬이고; R^2 가 H 또는 C_1 내지 C_3 알킬이고; 여기서 각각의 상기 알킬, 아릴, 및 아릴알킬이 화학식 I의 임의의 실시양태에서 허용된 바와 같이 치환될 수 있고; R^3 및 R^4 가 화학식 I의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 한 이러한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 구조를 갖는다.

[0035]

본 발명의 또 다른 실시양태는 X가 CR^2 이고; Y가 $-N=$ 또는 $=N-$ 이고; Z가 NR^1 이고; R^1 이 H, C_1 내지 C_6 알킬, 아

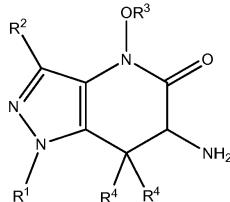
릴 또는 아릴알킬이고; R^2 가 H 또는 C_1 내지 C_3 알킬이고; 여기서 각각의 상기 알킬, 아릴, 및 아릴알킬이 화학식 I의 임의의 실시양태에서 허용된 바와 같이 치환될 수 있고; R^3 및 R^4 가 화학식 I의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 한 이러한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 구조를 갖는다.

[0036]

본 발명의 또 다른 실시양태는 X가 CR^2 이고; Y가 $-N=$ 또는 $=N-$ 이고; Z가 NR^1 이고; R^1 이 H, C_1 내지 C_6 알킬, 아

릴 또는 아릴알킬이고; R^2 가 H 또는 C_1 내지 C_3 알킬이고; 여기서 각각의 상기 알킬, 아릴, 및 아릴알킬이 화학식 I의 임의의 실시양태에서 허용된 바와 같이 치환될 수 있고; R^3 및 R^4 가 화학식 I의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 한 이러한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 구조를 갖는다.

릴 또는 아릴알킬이고; R^2 가 H 또는 C_1 내지 C_3 알킬이고; 여기서 각각의 상기 알킬, 아릴, 및 아릴알킬이 화학식 I의 임의의 실시양태에서 허용된 바와 같이 치환될 수 있고; R^3 및 R^4 가 화학식 I의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 한 이러한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 구조를 갖는다.



[0037]

본 발명의 또 다른 실시양태는 R^1 의 아릴이 폐닐 또는 나프틸이고, R^1 의 아릴알킬이 $-CH_2\text{-폐닐}$ 또는 $-CH_2\text{-나프틸}$ 이고, 여기서 임의의 폐닐 또는 나프틸이 할로, 알킬(예를 들어, C_1 내지 C_3 알킬), 할로알킬(예를 들어, CF_3), 알콕시(예를 들어, 메톡시), 할로알콕시(예를 들어, $CF_3\text{-O}$), 및 CN 으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있고, R^2 , R^3 및 R^4 가 화학식 I의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0039]

또한, 예로서 및 비제한적으로, 아릴 및 아릴알킬이 R^1 및 R^2 에 대해 지정되는 경우에 R^1 및 R^2 는 화학식 I에서 허용된 바와 같은 임의의 다른 가변기일 수 있다. 이러한 정의가 사용되는 경우에 R^1 및 R^2 는 하기 정의를 가질 수 있다:

[0040]

R^1 은 H, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 폐닐, 나프틸, $-CH_2\text{-폐닐}$, $-CH_2\text{-나프틸}$, 헤테로아릴, $SO_2NR^{5a}R^6$, 또는 SO_2R^{5a} 이고, 여기서 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 폐닐, 나프틸, $-CH_2\text{-폐닐}$, $-CH_2\text{-나프틸}$, 및 헤테로아릴은 히드록시, 아미노, 할로, 알킬, 할로알킬, CN , 알콕시, 할로알콕시, 알킬아미노, 아미노알킬, $-(CH_2)_n$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$ 헤테로시클로알킬, $-(CH_2)_n$ 아릴, 및 $-(CH_2)_n$ 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0041]

R^2 는 H, 할로, 알킬, 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 폐닐, 나프틸, $-CH_2\text{-폐닐}$, $-CH_2\text{-나프틸}$, 헤테로아릴, 알콕시, 시클로알킬옥시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 헤테로아릴옥시, CN , $-(CH_2)_nNR^5R^6$, $C(=O)NR^5R^6$, $SO_2NR^5R^6$, SO_2R^{5a} , $NR^5SO_2R^{5a}$, 또는 $NR^5C(=O)R^{5a}$ 이고, 여기서 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 폐닐, 나프틸, $-CH_2\text{-폐닐}$, $-CH_2\text{-나프틸}$, 헤테로아릴, 알콕시, 시클로알킬옥시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤�테로시클로알킬옥시, 및 헤�테로아릴옥시는 히드록시, 아미노, 할로, 알킬, 할로알킬, CN , 알콕시, 할로알콕시, 알킬아미노, 아미노알킬, $-(CH_2)_n$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$ 헤�테로시클로알킬, $-(CH_2)_n$ 아릴, 및 $-(CH_2)_n$ 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0042]

따라서, "폐닐, 나프틸"은 아릴을 대체하고, " $-CH_2\text{-폐닐}$, $-CH_2\text{-나프틸}$ "은 아릴알킬을 대체하는 것으로 의도되며, 여기서 R^1 및 R^2 는 R^1 또는 R^2 의 모든 정의를 반복할 필요 없이 본원의 실시양태에 제공된 임의의 정의를 갖는다. 따라서, 이는 R^1 또는 R^2 가 임의의 실시양태에 정의될 수 있는 것을 포함한다. 예를 들어, R^1 은, R^1 이 H, C_1 내지 C_6 알킬, 폐닐, 나프틸, $-CH_2\text{-폐닐}$ 또는 $-CH_2\text{-나프틸}$ 임을 의미하도록 H, C_1 내지 C_6 알킬, 아릴 또는 아릴알킬로 정의될 수 있다. 또한, R^2 가 H, 폐닐, 나프틸, $-CH_2\text{-폐닐}$ 또는 $-CH_2\text{-나프틸}$ 임을 의미하도록 R^2 가 H, 아릴 또는 아릴알킬로 정의될 수 있는 것을 포함한다. 또한, R^1 은 C_1 내지 C_6 알킬; C_3 내지 C_6 시클로알킬, 아릴 또는 아릴알킬로 정의될 수 있고, R^2 는 H, C_1 내지 C_6 알킬, C_3 내지 C_6 시클로알킬, 아릴 또는 아릴알킬로 정의될 수

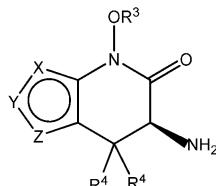
있으며, 이로써 상기 정의 내의 각각의 아릴 및 아릴알킬은 각각 "페닐, 나프틸" 및 "-CH₂-페닐, -CH₂-나프틸"로 대체된다.

[0043] 더욱이, 정의에서의 아릴/아릴알킬의 설명은 화학식 I의 R 기 내의 다른 가변기에 적용된다. 예를 들어, 알킬을 언급하는 경우, 가능한 다른 모든 정의가 포함되지만 이를 반복하지 않는다 (알킬이 예를 들어 C₁ 내지 C₃ 알킬로 제한될 수 있는 경우). 간결성을 위해, 특정한 R 기의 정의에 대한 가변기의 전체 목록을 반복하지 않는다.

[0044] 본 발명의 또 다른 실시양태는 R³이 H이고 각각의 R⁴가 H인 화학식 I의 화합물을 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

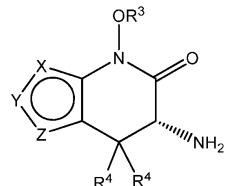
[0045] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 화학식 IA 또는 화학식 IB의 화합물이다:

[0046] <화학식 IA>



[0047]

[0048] <화학식 IB>



[0049]

[0050] 상기 식에서, X, Y, Z, R³ 및 각각의 R⁴는 본원에 논의된 모든 실시양태를 포함하여 화학식 I에 대해 본원에 정의된 바와 같다. 화학식 I의 화합물을 언급하는 경우, 구체적으로 언급할 필요 없이 화학식 IA 및 IB의 화합물을 또한 포함하는 것으로 이해한다.

[0051] 한 실시양태에서, 본 발명은 또한 개별적으로 본원에 논의된 실시예 1 내지 29에 기재된 각각의 화합물 (유리염기 또는 그의 제약상 허용되는 염 포함)에 관한 것이다.

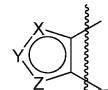
[0052] 본 발명의 또 다른 실시양태는 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물로부터 선택된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 급성 신경계 및 정신 장애; 졸중; 뇌 허혈; 척수 외상; 인지 장애 (경도 인지 장애 포함); 두부외상; 주산기 저산소증; 심장 정지; 저혈당성 뉴런 손상; 치매; 알츠하이머병; 헌팅تون 무도병; 근위축성 측삭경화증; 안구 손상; 망막병증; 인지 장애; 특발성 약물-유발 파킨슨병; 근육 연축, 및 근육 경직과 연관된 장애 (진전 포함); 간질; 경련; 편두통; 요실금; 물질 내성; 물질 금단; 정신병; 정신분열증; 정신분열증과 연관된 음성 증상; 자폐증 (자폐증 스펙트럼 장애 포함); 양극성 장애; 우울증 (주요 우울 장애 및 치료-저항성 우울증을 포함하나 이에 제한되지는 않음); 우울증과 연관된 인지 장애; 암 요법과 연관된 인지 장애; 불안; 기분 장애; 염증성 장애; 패혈증; 간경변증; 면역 반응 회피와 연관된 암 및/또는 종양; 삼차 신경통; 청력 상실; 이명; 안구의 황반 변성; 구토; 뇌 부종; 통증; 지연성 운동이상증; 수면 장애; 주의력 결핍/과잉행동 장애; 주의력 결핍 장애; 증상으로서 주의력 및/또는 인지 결핍을 포함하는 장애; 및 행동 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 상태를 치료 또는 예방하는 방법, 또는 이를 위한 의약의 제조이다.

[0053] 본 발명의 또 다른 실시양태는 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물로부터 선택된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 치매; 알츠하이머병의 인지 결핍 증상; 알츠하이머병의 주의력 결핍 증상; 다발경색 치매, 알콜성 치매 또는 다른 약물-관련 치매, 두개내 종양 또는 뇌 외상과 연관된 치매, 헌팅تون병 또는 파킨슨병과 연관된 치매, 또는 AIDS-관련 치매; 섬망; 기억상실 장애; 외상후 스트레스 장애; 정신 지체; 학습 장애 (예를 들어, 읽기 장애, 산술 장애, 쓰기 표현 장애); 주의력 결핍/과잉행동 장애; 연령-관련 인지 저하; 정신병과 연관된 인지 결핍; 또는 정신분열증과 연관된 인지 결핍으로 이루어진 군으로부터 선택된 상태를 치료 또는 예방하는

방법, 또는 이를 위한 의약의 제조이다.

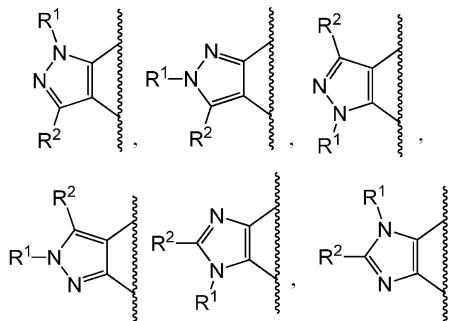
[0054] 본 발명의 또 다른 실시양태는 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 급성 신경계 및 정신 장애; 졸중; 뇌 혀혈; 척수 외상; 인지 장애 (경도 인지 장애 포함); 두부 외상; 주산기 저산기 저증; 심장 정지; 저혈당성 뉴런 손상; 치매; 알츠하이머병; 혼팅톤 무도병; 근위축성 측삭 경화증; 안구 손상; 망막병증; 인지 장애; 특발성 약물-유발 파킨슨병; 근육 연축, 및 근육 경직과 연관된 장애 (진전 포함); 간질; 경련; 편두통; 요실금; 물질 내성; 물질 금단; 정신병; 정신분열증; 정신분열증과 연관된 음성 증상; 자폐증 (자폐증 스펙트럼 장애 포함); 양극성 장애; 우울증 (주요 우울 장애 및 치료-저항성 우울증을 포함하나 이에 제한되지는 않음); 우울증과 연관된 인지 장애; 암 요법과 연관된 인지 장애; 불안; 기분 장애; 염증성 장애; 폐혈증; 간경변증; 면역 반응 회피와 연관된 암 및/또는 종양; 삼차 신경통; 청력 상실; 이명; 안구의 활반 변성; 구토; 뇌 부종; 통증; 지연성 운동이상증; 수면 장애; 주의력 결핍/과잉행동 장애; 주의력 결핍 장애; 증상으로서 주의력 및/또는 인지 결핍을 포함하는 장애; 및 행동 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 상태를 치료 또는 예방하는 방법, 또는 이를 위한 의약의 제조이다.

[0055] 본 발명의 또 다른 실시양태는 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 치매; 알츠하이머병의 인지 결핍 증상; 알츠하이머병의 주의력 결핍 증상; 다발경색 치매, 알콜성 치매 또는 다른 약물-관련 치매, 두개내 종양 또는 뇌 외상과 연관된 치매, 혼팅تون병 또는 파킨슨병과 연관된 치매, 또는 AIDS-관련 치매; 섬망; 기억상실 장애; 외상후 스트레스 장애; 정신 지체; 학습 장애 (예를 들어, 읽기 장애, 산술 장애, 쓰기 표현 장애); 주의력 결핍/과잉행동 장애; 연령-관련 인지 저하; 정신병과 연관된 인지 결핍; 또는 정신분열증과 연관된 인지 결핍으로 이루어진 군으로부터 선택된 상태를 치료 또는 예방하는 방법, 또는 이를 위한 의약의 제조이다.



[0056] 본 발명의 또 다른 실시양태는 X-Y-Z 및 이들이 부착되어 있는 탄소 원자가 5-원 고리 를 만드는 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물이다. 화학식 I에서의 X, Y 및 Z의 정의를 이용하여, 하기 표 A의 고리가 형성될 수 있고, 이는 상기 정의에 포함된다:

<표 A>

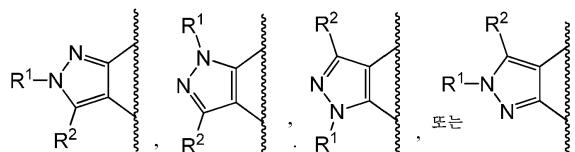


[0058]

[0059] 본 발명의 또 다른 실시양태는 X-Y-Z 및 이들이 부착되어 있는 탄소 원자가 표 A에 제공된 바와 같은 임의의 5-원 고리, 예를 들어 하기 표 B에 제공된 바와 같은 5-원 고리를 만드는 경우이다:

[0060]

<표 B>



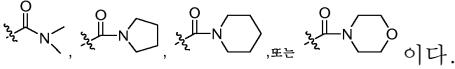
[0061]

[0062] ³이 H인 경우의 화학식 I의 화합물 또는 그와 관련된 화합물은 KAT II 효소에서 피리독살-5-포스페이트 (또한 PLP 및/또는 비타민 B6으로 불림)와 함께 쉬프(Schiff) 업기를 형성하여 키누렌산의 형성을 억제할 수 있다. 다른 PLP-의존성 효소의 문헌 보고 (문헌 [R. B. Silverman et al., J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 2256-2267])는 또한 초기에 형성된 억제제-PLP 쉬프 업기가 방향족화 억제제-PLP 부가물로 추가로 이성질체화될 수

있는 이성질체 케티민으로의 염기-유발 호변이성질체화를 겪을 수 있다는 것을 입증한다. 본 발명의 또 다른 실시양태는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물과 피리독살-5-포스페이트 사이에 형성되는 쉬프 염기 또는 그의 염기-촉진된 이성질체화의 생성물이다.

[0063] 본 발명의 또 다른 실시양태는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물과 피리독살-5-포스페이트 사이에 형성되는 쉬프 염기 또는 그의 염기-촉진된 이성질체화의 생성물이며, 여기서 상기 쉬프 염기는 생체 내에서 형성된다.

[0064] 신체 내로 또는 신체 상으로 투여되는 경우, 자체의 약리 활성이 거의 또는 전혀 없는 전구약물은 목적 활성을 갖는 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 전구약물은 R³이 H 이외의 것인 경우의 화학식

I, IA 또는 IB의 화합물이다. 예를 들어, 이들 화합물에서 R³은 이다.

[0065] 약어 및 정의

[0066] 용어 "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자; 한 실시양태에서 1 내지 12개의 탄소 원자; 또 다른 실시양태에서 1 내지 10개의 탄소 원자; 또 다른 실시양태에서 1 내지 6개의 탄소 원자; 및 또 다른 실시양태에서 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지쇄 포화 히드로카르빌 치환기 (즉, 탄화수소로부터 수소의 제거에 의해 수득된 치환기)를 지칭한다. 이러한 치환기의 예는 메틸, 에틸, 프로필 (n-프로필 및 이소프로필 포함), 부틸 (n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸 포함), 펜틸, 이소아밀, 헥실 등을 포함한다.

[0067] "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 지방족 탄화수소, 예를 들어 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 기를 지칭한다. 한 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는다 (수치 범위, 예를 들어 "2-20"이 본원에 언급되면, 이는 해당 기 (이 경우에는 알케닐 기)가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등, 20개 이하의 탄소 원자를 함유할 수 있음을 의미함). 또 다른 실시양태에서, 이는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기 알케닐이다. 예를 들어, 본원에 사용된 용어 "(C₂-C₆)알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 불포화 라디칼, 예를 들어 (비제한적으로) 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐 (알릴), 이소-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등 (상기 정의된 바와 같은 1 내지 5개의 적합한 치환기, 예컨대 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, (C₁-C₆)알콕시, (C₆-C₁₀)아릴옥시, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 또는 (C₁-C₆)알킬에 의해 임의로 치환됨)을 의미한다. 본 발명의 화합물이 (C₂-C₆)알케닐 기를 함유하는 경우, 화합물은 순수한 E (엔트게겐) 형태, 순수한 Z (주잠멘) 형태 또는 임의의 그의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0068] "알키닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 지방족 탄화수소, 예를 들어 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 기를 지칭한다. 한 실시양태에서, 알키닐기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는다 (수치 범위, 예를 들어 "2-20"이 본원에 언급되면, 이는 해당 기 (이 경우에는 알키닐 기)가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등, 20개 이하의 탄소 원자를 함유할 수 있음을 의미함). 또 다른 실시양태에서, 이는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기 알키닐이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알키닐이다. 예를 들어, 본원에 사용된 용어 "(C₂-C₆)알키닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 1 개의 삼중 결합을 갖는 상기 정의된 바와 같은 직쇄 또는 분지형 탄화수소 쇄 알키닐 라디칼을 의미하는 것으로 본원에 사용된다.

[0069] 용어 "시클로알킬"은 포화 카르보시클릭 분자로부터 수소를 제거함으로써 수득되는, 3 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 카르보시클릭 치환기를 지칭한다. 한 실시양태에서, 시클로알킬 치환기는 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다. 시클로알킬은 단일 고리일 수 있고, 이는 전형적으로 3 내지 6개의 고리 원자를 함유한다. 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다. 대안적으로, 시클로알킬은 함께 융합된 2 또는 3개의 고리, 예컨대 비시클로[4.2.0]옥탄 및 테칼리닐일 수 있다.

[0070] 용어 "시클로알킬"은 또한 C₆-C₁₀ 방향족 고리에 또는 5-10-원 헤테로방향족 고리에 융합된 치환기를 포함하며, 여기서 치환기로서 이러한 융합된 시클로알킬 기를 갖는 기는 시클로알킬 기의 탄소 원자에 결합된다. 이러한 융합된 시클로알킬 기가 1개 이상의 치환기로 치환되는 경우, 상기 1개 이상의 치환기는 달리 명시되지 않는 한, 각각 시클로알킬 기의 탄소 원자에 결합된다. 융합된 C₆-C₁₀ 방향족 고리 또는 5-10-원 헤테로방향족 고리

는 할로겐, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 시클로알킬 또는 =0로 임의로 치환될 수 있다.

[0071] 용어 "아릴"은 1개의 고리 또는 2 또는 3개의 융합된 고리를 함유하는 방향족 치환기를 지칭한다. 아릴 치환기는 6 내지 18개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 예를 들어, 아릴 치환기는 6 내지 14개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 용어 "아릴"은 폐닐, 나프틸 및 안트라세닐과 같은 치환기를 지칭할 수 있다. 용어 "아릴"은 또한 C₄-C₁₀ 카르보시클릭 고리, 예컨대 C₅- 또는 C₆-카르보시클릭 고리에, 또는 4-10-원 헤테로시클릭 고리에 융합된 폐닐, 나프틸 및 안트라세닐과 같은 치환기를 포함하며, 여기서 치환기로서 이러한 융합된 아릴 기를 갖는 기는 아릴 기의 방향족 탄소에 결합된다. 이러한 융합된 아릴 기가 1개 이상의 치환기로 치환되는 경우, 상기 1개 이상의 치환기는 달리 명시되지 않는 한, 각각 융합된 아릴 기의 방향족 탄소에 결합된다. 융합된 C₄-C₁₀ 카르보시클릭 또는 4-10-원 헤�테로시클릭 고리는 할로겐, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 시클로알킬 또는 =0로 임의로 치환될 수 있다. 따라서, 아릴 기의 예는 폐닐, 나프탈레닐, 테트라히드로나프탈레닐 ("테트랄리닐"로도 공지됨), 인데닐, 이소인데닐, 인다닐, 안트라세닐, 폐난트레닐 및 벤조나프테닐 ("페날레닐"로도 공지됨)을 포함한다.

[0072] 용어 "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 아릴 치환기에 의해 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 치환기를 지칭한다. 아르알킬 치환기는 7 내지 24개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 아르알킬 기의 예는 벤질 (즉, 폐닐메틸), 폐닐에틸, 인데닐메틸 및 나프탈레닐에틸을 포함한다.

[0073] 일부 경우에, 히드로카르빌 치환기 (즉, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴 등) 내의 탄소 원자의 개수는 접두어 "C_x-C_y" 또는 "C_{x-y}"로 표시되며, 여기서 x는 치환기 내의 탄소 원자의 최소 개수이고, y는 최대 개수이다. 따라서, 예를 들어, "C₁-C₆ 알킬 및 "C₁₋₆ 알킬"은 둘 다 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 치환기를 지칭한다. 추가의 예시로서, C₃-C₆ 시클로알킬 및 C₃₋₆ 시클로알킬은 3 내지 6개의 탄소 고리 원자를 함유하는 포화 시클로알킬을 지칭한다.

[0074] 일부 경우에, 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 시클릭 치환기 (즉, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬) 내의 원자의 개수는 접두어 "x-y-원"으로 표시되며, 여기서 x는 치환기의 시클릭 모이어티를 형성하는 원자의 최소 개수이고, y는 최대 개수이다. 따라서, 예를 들어 5-8-원 헤테로시클로알킬은 헤�테로시클로알킬의 시클릭 모이어티에 1개 이상의 헤테로원자를 포함하여 5 내지 8개의 원자를 함유하는 헤�테로시클로알킬을 지칭한다.

[0075] 용어 "히드록시" 또는 "히드록실"은 -OH를 지칭한다. 또 다른 용어(들)와 함께 사용될 때, 접두어 "히드록시"는 상기 접두어가 부착된 치환기가 1개 이상의 히드록시 치환기로 치환되는 것을 나타낸다. 1개 이상의 히드록시 치환기가 부착되어 있는 탄소를 함유하는 화합물은, 예를 들어 알콜, 에놀 및 폐놀을 포함한다.

[0076] 용어 "히드록시알킬"은 1개 이상의 히드록시 치환기로 치환된 알킬을 지칭한다. 히드록시알킬의 예는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필 및 히드록시부틸을 포함한다.

[0077] 용어 "시아노" ("니트릴"로도 지칭됨)는 CN을 의미한다.

[0078] 용어 "카르보닐"은 C(=O) 또는 C=O를 의미한다.

[0079] 용어 "아미노"은 NH₂를 지칭한다.

[0080] 용어 "알킬아미노"는 1개 이상의 알킬 쇄가 수소 원자 대신에 아미노 질소에 결합된 아미노 기를 지칭한다. 알킬아미노 치환기의 예는 모노알킬아미노, 예컨대 메틸아미노 (예를 들어, 화학식 NH(CH₃)) 및 디알킬아미노, 예컨대 디메틸아미노 (예를 들어, 화학식 -N(CH₃)₂)를 포함한다.

[0081] 용어 "할로겐"은 플루오린 (F로 나타낼 수 있음), 염소 (Cl로 나타낼 수 있음), 브로민 (Br로 나타낼 수 있음), 또는 아이오딘 (I로 나타낼 수 있음)을 지칭한다. 한 실시양태에서, 할로겐은 염소이다. 또 다른 실시양태에서, 할로겐은 플루오린이다. 또 다른 실시양태에서, 할로겐은 브로민이다.

[0082] 접두어 "할로"는 상기 접두어가 부착된 치환기가 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로겐 치환기로 치환되는 것을 나타낸다. 예를 들어, 할로알킬은 1개 이상의 할로겐 치환기로 치환된 알킬을 지칭한다. 1개 초과의 수소가 할로겐으로 대체되는 경우, 할로겐은 동일하거나 상이할 수 있다. 할로알킬의 예는 클로로메틸, 디클로로메틸, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 트리클로로메틸, 1-브로모에틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 디플루오로에틸, 웨타플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로프로필 및 헵타플루오로프로필을 포함한다. 추가의 예시로서, "할로알콕시"는 1개 이상의 할로겐 치환기로 치환

된 알콕시를 지칭한다. 할로알콕시 치환기의 예는 클로로메톡시, 1-브로모에톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 ("퍼플루오로메틸옥시"로도 공지됨) 및 2,2,2-트리플루오로에톡시를 포함한다. 치환기가 1개 초과의 할로겐 치환기로 치환되는 경우, (달리 언급되지 않는 한) 이를 할로겐 치환기가 동일하거나 상이할 수 있음을 인지해야 한다.

[0083] 용어 "옥소"는 =O를 지칭한다.

[0084] 용어 "알콕시"는 산소에 연결된 알킬을 지칭하며, 이는 또한 -OR로서 나타낼 수 있고, 여기서 R은 알킬 기를 나타낸다. 알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, 프로포시 및 부톡시를 포함한다.

[0085] 용어 "시클로알킬옥시"는 산소에 연결된 시클로알킬을 지칭하며, 이는 또한 -OR로서 나타낼 수 있고, 여기서 R은 시클로알킬 기를 나타낸다. 시클로알킬옥시의 예는 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시와 시클로펜틸옥시를 포함한다.

[0086] 용어 "헥테로시클로알킬"은 총 4 내지 14개의 고리 원자를 함유하는 포화 또는 부분 포화 고리 구조로부터 수소를 제거함으로써 수득된 치환기를 지칭한다. 고리 원자 중 적어도 1개는 통상적으로 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 헥테로원자이다. 헥테로시클로알킬은 대안적으로 함께 융합된 2 또는 3개의 고리를 포함할 수 있으며, 여기서 1개 이상의 이러한 고리는 고리 원자로서 헥테로원자 (즉, 질소, 산소, 또는 황)를 함유한다. 헥테로시클로알킬 치환기를 갖는 기에서, 상기 기에 결합된 헥테로시클로알킬 치환기의 고리 원자는 1개 이상의 헥테로원자일 수 있거나, 또는 이는 고리 탄소 원자일 수 있으며, 여기서 고리 탄소 원자는 1개 이상의 헥테로원자와 동일한 고리에 있을 수 있거나, 또는 고리 탄소 원자는 1개 이상의 헥테로원자와 상이한 고리에 있을 수 있다. 유사하게, 헥테로시클로알킬 치환기가 기 또는 치환기로 다시 치환되는 경우, 상기 기 또는 치환기는 1개 이상의 헥테로원자에 결합될 수 있거나, 또는 이는 고리 탄소 원자에 결합될 수 있으며, 여기서 고리 탄소 원자는 1개 이상의 헥테로원자와 상이한 고리에 있을 수 있다.

[0087] 용어 "헥테로시클로알킬"은 또한 C₆-C₁₀ 방향족 고리에 또는 5-10-원 헥테로방향족 고리에 융합된 치환기를 포함하며, 여기서 치환기로서 이러한 융합된 헥테로시클로알킬 기를 갖는 기는 헥테로시클로알킬 기의 헥테로원자에 또는 헥테로시클로알킬 기의 탄소 원자에 결합된다. 이러한 융합된 헥테로시클로알킬 기가 1개 이상의 치환기로 치환되는 경우, 상기 1개 이상의 치환기는 달리 명시되지 않는 한, 각각 헥테로시클로알킬 기의 헥테로원자에 또는 헥테로시클로알킬 기의 탄소 원자에 결합된다. 융합된 C₆-C₁₀ 방향족 고리 또는 5-10-원 헥테로방향족 고리는 할로겐, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₁-C₆ 알콕시 또는 =O로 임의로 치환될 수 있다.

[0088] 용어 "헥테로시클로알킬옥시"는 산소에 연결된 헥테로시클로알킬을 지칭하며, 이는 또한 -OR로서 나타낼 수 있고, 여기서 R은 헥테로시클로알킬 기를 나타낸다. 헥테로시클로알킬옥시의 예는 옥세타닐옥시 (예컨대, 옥세탄-3-일옥시), 테트라히드로푸라닐옥시 (예컨대, 테트라히드로푸란-3-일옥시) 및 테트라히드로파라닐옥시 (예컨대, 테트라히드로-2H-피란-4-일옥시 또는 테트라히드로-2H-피란-3-일옥시)를 포함한다.

[0089] 용어 "헥테로아릴"은 고리 원자 중 적어도 1개가 헥테로원자 (즉, 산소, 질소, 또는 황)이고 나머지 고리 원자가 탄소, 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된, 5 내지 14개의 고리 원자를 함유하는 방향족 고리 구조를 지칭한다. 헥테로아릴은 단일 고리, 또는 2 또는 3개의 융합된 고리일 수 있다.

[0090] 헥테로아릴 치환기의 예는 6-원 고리 치환기, 예컨대 피리딜, 피라질, 피리미디닐 및 피리다지닐; 5-원 고리 치환기, 예컨대 트리아졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 티오페닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, 또는 1,3,4-옥사디아졸릴 및 이소티아졸릴; 6-/5-원 융합된 고리 치환기, 예컨대 벤조티오푸라닐, 이소벤조티오푸라닐, 벤즈이속사졸릴, 벤족사졸릴 및 퓨리닐; 및 6-/6-원 융합된 고리, 예컨대 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐 및 1,4-벤족사지닐을 포함한다.

[0091] 헥테로아릴 치환기를 갖는 기에서, 상기 기에 결합된 헥테로아릴 치환기의 고리 원자는 1개 이상의 헥테로원자일 수 있거나, 또는 이는 고리 탄소 원자일 수 있으며, 여기서 고리 탄소 원자는 1개 이상의 헥테로원자와 동일한 고리에 있을 수 있거나, 또는 고리 탄소 원자는 1개 이상의 헥테로원자와 상이한 고리에 있을 수 있다. 유사하게, 헥테로아릴 치환기가 기 또는 치환기로 다시 치환되는 경우, 상기 기 또는 치환기는 1개 이상의 헥테로원자에 결합될 수 있거나, 또는 이는 고리 탄소 원자에 결합될 수 있으며, 여기서 고리 탄소 원자는 1개 이상의 헥테로원자와 동일한 고리에 있을 수 있거나, 또는 고리 탄소 원자는 1개 이상의 헥테로원자와 상이한 고리에 있을 수 있다. 용어 "헥테로아릴"은 또한 피리딜 N-옥시드, 및 피리딘 N-옥시드 고리를 함유하는 기를 포함한

다.

[0092] 단일 고리 헤테로아릴의 예는 푸라닐, 티오페닐 ("티오푸라닐"로도 공지됨), 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴 [1,2,4-옥사디아졸릴 ("아족시밀"로도 공지됨), 1,2,5-옥사디아졸릴 ("푸라자닐"로도 공지됨) 또는 1,3,4-옥사디아졸릴 포함], 옥사트리아졸릴 (1,2,3,4-옥사트리아졸릴 또는 1,2,3,5-옥사트리아졸릴 포함), 피리디닐 ("아지닐"로도 공지됨), 디아지닐 [피리다지닐 ("1,2-디아지닐"로도 공지됨), 피리미디닐 ("1,3-디아지닐" 또는 "피리미딜"로도 공지됨) 또는 피라지닐 ("1,4-디아지닐"로도 공지됨) 포함] 및 트리아지닐 [s-트리아지닐 ("1,3,5-트리아지닐"로도 공지됨), as-트리아지닐 (1,2,4-트리아지닐로도 공지됨) 및 v-트리아지닐 ("1,2,3-트리아지닐"로도 공지됨) 포함]을 포함한다.

[0093] 2-융합된-고리 헤테로아릴의 예는 인돌리지닐, 피린디닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 피리도피리디닐 (피리도[3,4-b]-피리디닐, 피리도[3,2-b]피리디닐 또는 피리도[4,3-b]피리디닐 포함) 및 프테리디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 이소인다졸릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 벤족사졸릴, 인독사지닐, 안트라닐릴, 벤족사디아졸릴, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조티에닐, 이소벤조티에닐, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤족사지닐 및 벤즈이속사지닐을 포함한다.

[0094] 3-융합된-고리 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬의 예는 5,6-디히드로-4H-이미다조[4,5,1-ij]퀴놀린, 4,5-디히드로이미다조[4,5,1-hi]인돌, 4,5,6,7-테트라히드로이미다조[4,5,1-jk][1]벤즈아제핀 및 디벤조푸라닐을 포함한다.

[0095] 융합된 고리 헤테로아릴의 다른 예는 벤조-융합된 헤테로아릴, 예컨대 인돌릴, 이소인돌릴 ("이소벤즈아졸릴" 또는 "슈도이소인돌릴"로도 공지됨), 벤즈아지닐 [퀴놀리닐 ("1-벤즈아지닐"로도 공지됨) 또는 이소퀴놀리닐 ("2-벤즈아지닐"로도 공지됨) 포함], 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 벤조디아지닐 [신놀리닐 ("1,2-벤조디아지닐"로도 공지됨) 또는 퀴나졸리닐 ("1,3-벤조디아지닐"로도 공지됨) 포함], 벤족사졸릴, 인독사지닐 ("벤즈이속사졸릴"로도 공지됨), 벤족사디아졸릴, 벤조푸라닐 ("쿠마로닐"로도 공지됨), 이소벤조푸라닐, 벤조티에닐 ("이소벤조티오페닐", "이소티아나프테닐" 또는 "이소벤조티오푸라닐"로도 공지됨), 이소벤조티에닐 ("이소벤조티오페닐", "이소티아나프테닐" 또는 "이소벤조티오푸라닐"로도 공지됨), 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤족사지닐, 벤즈이속사지닐 (1,2-벤즈이속사지닐 또는 1,4-벤즈이속사지닐 포함), 카르바졸릴 및 아크리디닐을 포함한다.

[0096] 용어 "헤테로아릴"은 또한 C₄-C₁₀ 카르보시클릭 고리, 예컨대 C₅ 또는 C₆ 카르보시클릭 고리에, 또는 4-10-원 헤테로시클릭 고리에 융합된 피리딜 및 퀴놀리닐과 같은 치환기를 포함하며, 여기서 치환기로서 이러한 융합된 아릴 기를 갖는 기는 헤테로아릴 기의 방향족 탄소에 또는 헤테로아릴 기의 헤테로원자에 결합된다. 이러한 융합된 헤테로아릴 기가 1개 이상의 치환기로 치환되는 경우, 상기 1개 이상의 치환기는 달리 명시되지 않는 한, 각각 헤테로아릴 기의 방향족 탄소에 또는 헤테로아릴 기의 헤테로원자에 결합된다. 융합된 C₄-C₁₀ 카르보시클릭 또는 4-10-원 헤테로시클릭 고리는 할로겐, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 시클로알킬 또는 =0로 임의로 치환될 수 있다.

[0097] 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬의 추가의 예는 다음을 포함한다: 3-1H-벤즈이미다졸-2-온, (1-치환된)-2-옥소-벤즈이미다졸-3-일, 2-테트라히드로푸라닐, 3-테트라히드로푸라닐, 2-테트라히드로피라닐, 3-테트라히드로피라닐, 4-테트라히드로피라닐, [1,3]-디옥살라닐, [1,3]-디티올라닐, [1,3]-디옥사닐, 2-테트라히드로티오페닐, 3-테트라히드로티오페닐, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 4-모르폴리닐, 2-티오모르폴리닐, 3-티오모르폴리닐, 4-티오모르폴리닐, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 4-티아졸리디닐, 2H-이미다졸-2-온, 1-프탈이미디닐, 벤족사닐, 벤조[1,3]디옥신, 벤조[1,4]디옥신, 벤조피롤리디닐, 벤조피페리디닐, 벤족솔라닐, 벤조티올라닐, 4,5,6,7-테트라히드로피라졸[1,5-a]피리딘, 벤조티아닐, 피롤리디닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사체페닐, 디아체페닐, 티아체페닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디히드로피라닐, 디히드로티에닐, 디히드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비시클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴, 퀴놀리지닐, 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸

라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐. 상기 열거된 기로부터 유래된 상기 기는 가능한 경우에 C-부착 또는 N-부착될 수 있다. 예를 들어, 피롤로부터 유래된 기는 피롤-1-일 (N-부착) 또는 피롤-3-일 (C-부착)일 수 있다. 또한, 이미다졸로부터 유래된 기는 이미다졸-1-일 (N-부착) 또는 이미다졸-2-일 (C-부착)일 수 있다.

[0098]

치환기가 "치환된"으로 기재된 경우, 상기 치환기의 탄소, 산소, 황 또는 질소에 수소 대신에 비-수소 치환기가 부착된다. 따라서, 예를 들어, 치환된 알킬 치환기는 알킬 치환기 상에 수소 치환기 대신에 1개 이상의 비-수소 치환기가 있는 알킬 치환기이다. 예로서, 모노플루오로알킬은 1개의 플루오로 치환기로 치환된 알킬이고, 디플루오로알킬은 2개의 플루오로 치환기로 치환된 알킬이다. 치환기 상에 1회 초과의 치환기 있는 경우, (달리 언급되지 않는 한) 각각의 비-수소 치환기는 동일하거나 또는 상이할 수 있음을 인지해야 한다.

[0099]

치환기가 "치환될 수 있는" 또는 "임의로 치환된"으로 기재된 경우, 치환기는 치환될 수 있거나 또는 치환되지 않을 수 있다. 치환기의 탄소가 치환기의 목록 중 1개 이상으로 치환될 수 있는 것으로 또는 임의로 치환된 것으로 기재된 경우, 탄소 상의 수소 중 1개 이상 (가능한 범위까지)은 독립적으로 선택된 임의적인 치환기로 개별적으로 및/또는 함께 대체될 수 있다. 치환기의 질소가 치환기의 목록 중 1개 이상으로 임의로 치환된 것으로 기재된 경우, 질소 상의 수소 중 1개 이상 (가능한 범위까지)은 각각 독립적으로 선택된 임의적인 치환기로 대체될 수 있다. 한 예시적인 치환기는 -NR'R"로 표시될 수 있으며, 여기서 R' 및 R"은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다. 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 R' 및 R"로부터 형성된 헤테로시클릭 고리는 부분 또는 완전 포화될 수 있다. 한 실시양태에서, 헤�테로시클릭 고리는 4 내지 7개의 원자로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 헤�테로시클릭 고리는 아제피닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페라지닐 및 아제티디닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0100]

치환기의 기가 치환기의 목록 중 하나 이상에 의해 임의로 치환되는 것으로서 집합적으로 기재된 경우, 상기 기는 다음을 포함할 수 있다: (1) 치환불가능한 치환기, (2) 임의적인 치환기에 의해 치환되지 않은 치환가능한 치환기 및/또는 (3) 임의적인 치환기 중 1개 이상에 의해 치환된 치환가능한 치환기.

[0101]

치환기가 특정 개수 이하의 비-수소 치환기로 임의로 치환되는 것으로 기재된 경우, 상기 치환기는 (1) 치환되지 않거나, 또는 (2) 비-수소 치환기의 상기 특정 개수 이하로 또는 치환기 상의 치환가능한 위치의 최대 개수 이하로 (어느 것이 더 적든 간에) 치환될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 치환기가 3개 이하의 비-수소 치환기로 임의로 치환된 헤테로아릴로 기재된 경우, 3개 미만의 치환가능한 위치를 갖는 임의의 헤�테로아릴은 단지 상기 헤�테로아릴이 갖는 치환가능한 위치 이하만큼 많은 비-수소 치환기로 임의로 치환될 것이다. 예로서, 테트라졸릴 (이는 단지 1개의 치환가능한 위치를 가짐)은 1개 이하의 비-수소 치환기로 임의로 치환될 것이다. 추가 예로서, 아미노 질소가 2개 이하의 비-수소 치환기로 임의로 치환된 것으로 기재된 경우, 상기 아미노 질소가 1급 질소이면 상기 질소는 2개 이하의 비-수소 치환기로 임의로 치환될 것이고, 반면에 상기 아미노 질소가 2급 질소이면 상기 아미노 질소는 단지 1개 이하의 비-수소 치환기로 임의로 치환될 것이다.

[0102]

다중-모이어티 치환기에 부착된 접두어는 첫번째 모이어티에만 적용된다. 예로서, 용어 "알킬시클로알킬"은 알킬 및 시클로알킬의 2개의 모이어티를 포함한다. 따라서, C₁₋₆ 알킬시클로알킬 상의 C_{1-C₆} 접두어는, 알킬시클로알킬의 알킬 모이어티가 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 것을 의미하며, C_{1-C₆} 접두어가 시클로알킬 모이어티를 기재하지는 않는다. 추가 예로서, 할로알콕시알킬 상의 접두어 "할로"는 알콕시알킬 치환기의 알콕시 모이어티만이 1개 이상의 할로겐 치환기로 치환됨을 나타낸다. 할로겐 치환기 알킬 모이어티에서만 일어나는 경우, 상기 치환기는 "알콕시할로알킬"로 기재될 것이다. 할로겐 치환기 알킬 모이어티 및 알콕시 모이어티 둘다에서 일어나는 경우, 상기 치환기는 "할로알콕시할로알킬"로 기재될 것이다.

[0103]

치환기가 군으로부터 "독립적으로 선택된"으로 기재되는 경우, 각각의 치환기는 서로 독립적으로 선택된다. 따라서, 각각의 치환기는 다른 치환기(들)와 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

[0104]

본원에 사용된 용어 "화학식 I"은 "본 발명의 화합물" 또는 "본 발명의 화합물들"로서 지칭될 수 있다. 이러한 용어는 또한 그의 수화물, 용매화물, 이성질체, 결정질 및 비-결정질 형태, 동형체, 다형체 및 대사물을 비롯한 화학식 I의 화합물의 모든 형태를 포함하는 것으로 정의된다.

[0105]

본원에서 하기 약어가 사용된다:

- [0106] 염수: 포화 수성 염화나트륨 용액
- [0107] DCC: 1,3-디시클로헥실카르보디이미드
- [0108] EDCI: 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 하드로클로라이드
- [0109] EtOAc: 에틸 아세테이트
- [0110] HBTU: 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 혼사플루오로포스페이트
- [0111] HMBC: 이종핵 다중 결합 상관관계
- [0112] min: 분
- [0113] NOE: 핵 오버하우저(Overhauser) 효과
- [0114] psi: 제곱 인치당 파운드
- [0115] RT: 실온
- [0116] SEM: [2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸
- [0117] 이성질체
- [0118] 비대칭 중심이 화학식 I의 화합물 (이후 본 발명의 화합물로 지칭됨)에 존재하는 경우, 상기 화합물은 광학 이성질체 (거울상이성질체)의 형태로 존재할 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 거울상 이성질체 및 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 1개 초파의 비대칭 중심을 함유하는 화학식 I의 화합물의 경우, 본 발명은 화합물의 부분입체이성질체 형태 (개별 부분입체이성질체 및 이들의 혼합물)를 포함한다. 화학식 I의 화합물이 알케닐 기 또는 모이어티를 함유하는 경우, 기하이성질체가 생성될 수 있다.
- [0119] 호변이성질체 형태
- [0120] 본 발명은 화학식 I의 화합물의 호변이성질체 형태를 포함한다. 구조 이성질체가 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환 가능한 경우, 호변이성질체 이성질현상 ('호변이성질현상')이 발생할 수 있다. 이는, 예를 들어 아미노, 케토 또는 옥심 기를 함유하는 화학식 I의 화합물에서 양성자 호변이성질현상, 또는 방향족 모이어티를 함유하는 화합물에서 소위 원자가 호변이성질현상의 형태를 취할 수 있다. 이에 따라, 단일 화합물은 1종 초파의 이성질현상을 나타낼 수 있다. 고체 및 액체 형태의 호변이성질체의 다양한 비는 문자 상의 다양한 치환기, 뿐만 아니라 화합물의 단리에 이용되는 특정 결정화 기술에 따라 달라진다.
- [0121] 염
- [0122] 본 발명의 화합물은 무기 또는 유기 산으로부터 유도된 염 형태로 사용될 수 있다. 특정한 화합물에 따라, 화합물의 염은 상기 염의 물리적 특성, 예컨대 다양한 온도 및 습도에서의 증진된 제약 안정성, 또는 물 또는 오일 중에서의 바람직한 용해도 중 하나 이상으로 인해 유리할 수 있다. 일부 경우에, 화합물의 염은 또한 화합물의 단리, 정제 및/또는 분할에서 보조제로서 사용될 수 있다.
- [0123] 염이 (예를 들어, 시험관내 상황에서 사용되는 것과는 대조적으로) 환자에게 투여되도록 의도되는 경우, 상기 염은 바람직하게는 제약상 허용되는 것이다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 화학식 I의 화합물을 산 (그의 음이온이 일반적으로 인간 소모에 적합한 것으로 간주됨) 또는 염기 (그의 양이온이 일반적으로 인간 소모에 적합한 것으로 간주됨)와 함함으로써 제조된 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 모 화합물보다 큰 그의 수용해도 때문에 본 발명의 방법의 생성물로서 특히 유용하다. 의약에서 사용되는 경우, 본 발명의 화합물의 염은 비독성 "제약상 허용되는 염"이다. 용어 "제약상 허용되는 염" 내에 포함되는 염은, 일반적으로 유리 염기를 적합한 유기 또는 무기 산과 반응시킴으로써 제조되는 본 발명의 화합물의 비독성 염을 지칭한다.
- [0124] 가능한 경우에 본 발명의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 플루오린화수소산, 봉산, 플루오로봉산, 인산, 메타인산, 질산, 탄산, 술폰산 및 횡산, 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 벤젠су阜산, 벤조산, 시트르산, 에탄су阜산, 푸마르산, 글루콘산, 글리콜산, 이소티온산, 락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, 메탄су阜산, 트리플루오로메탄су阜산, 숙신산, 틀루엔су阜산, 타르타르산 및 트리플루오로아세트산으로부터 유래된 염을 포함한다. 일반적으로 적합한 유기 산은, 예를 들어 유기 산의 지방족, 시클로지방족, 방향족, 아르지방족, 헤테로시클릭, 카르복실산 및 술폰산 부류를 포함한다.

[0125]

적합한 유기 산의 구체적인 예는 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포르메이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 글리콜레이트, 글루코네이트, 디글루코네이트, 락테이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 아스코르베이트, 글루쿠로네이트, 말레이트, 푸마레이트, 피루베이트, 아스파르테이트, 글루타메이트, 벤조에이트, 안트라닐레이트, 스테아레이트, 살리실레이트, p-히드록시벤조에이트, 페닐아세테이트, 만델레이트, 엠보네이트(파모에이트), 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, 판토테네이트, 톨루엔술포네이트, 2-히드록시에탄술포네이트, 술파널레이트, 시클로헥실아미노술포네이트, β -히드록시부티레이트, 갈락타레이트, 갈락투로네이트, 아디페이트, 알기네이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 도데실술레이트, 글리코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헵타노에이트, 혼사노에이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 티오시아네이트 및 운데카노에이트를 포함한다.

[0126]

또한, 본 발명의 화합물이 산성 모이어티를 보유하는 경우, 그의 적합한 제약상 허용되는 염은 알칼리 금속 염, 즉 나트륨 또는 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적합한 유기 리간드와 함께 형성된 염, 예를 들어 4급 암모늄 염을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 염기 염은 알루미늄, 아르기닌, 벤자린, 콜린, 디에틸아민, 디에탄올아민, 글리신, 리신, 메글루민, 에탄올아민, 트로메타민 및 아연 염을 비롯한 비독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다.

[0127]

유기 염은 2급, 3급 또는 4급 아민 염, 예컨대 트로메타민, 디에틸아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조될 수 있다. 염기성 질소-함유 기는 저급 알킬(C₁-C₆) 할라이드(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 디알킬 술페이트(즉, 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 술페이트), 장쇄 할라이드(즉, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 아릴알킬 할라이드(즉, 벤질 및 페네틸 브로마이드) 등과 같은 작용제에 의해 4급화될 수 있다.

[0128]

한 실시양태에서, 산 및 염기의 헤미염, 예를 들어 헤미술페이트 및 헤미칼슘 염이 또한 형성될 수 있다.

[0129]

동위원소

[0130]

본 발명은 또한 상기 화학식 I로 나타낸 것과 동일하지만, 1개 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된, 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ²H, ³H, ¹³C, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F 및 ³⁶Cl을 포함한다. 상기 언급된 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본 발명의 화합물, 그의 전구약물, 및 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 제약상 허용되는 염은 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본 발명의 특정한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 ³H 및 ¹⁴C와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소, 즉 ³H 및 탄소-14, 즉 ¹⁴C 동위원소가 제조의 용이성 및 검출감도에 있어서 특히 바람직하다. 추가로, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉 ²H에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 생체내 반감기의 증가 또는 투여량 요건의 감소로 인한 특정 치료 이점을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직 할 수 있다. 동위원소 표지된 본 발명의 화학식 I의 화합물 및 그의 전구약물은, 동위원소 표지되지 않은 시약을 용이하게 입수 가능한 동위원소 표지된 시약으로 대체하여 하기 반응식 및/또는 실시예 및 제조예에 개시된 절차를 수행함으로써 일반적으로 제조할 수 있다.

[0131]

또한, 본 발명은 화합물 I의 화합물의 전구약물에 관한 것이다. 따라서, 그 자체로는 약리학적 활성이 적거나 없을 수 있는 화학식 I의 화합물의 특정 유도체가, 신체 내로 또는 신체에 투여되었을 때, 예를 들어 가수분해 절단에 의해 목적 활성을 갖는 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 유도체는 "전구약물"로서 지칭된다. 전구약물의 사용에 대한 추가의 정보는 문헌 [Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella)] 및 [Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)]에서 찾아볼 수 있다.

[0132]

예를 들어 문헌 [Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)]에 기재되어 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 전구약물은 예를 들어 당업자에게 '전구-모이어티'로 공지되어 있는 특정 모이어티를 사용하여 화학식 I의 화합물에 존재하는 적절한 관능기를 대체하는 것에 의해 제조될 수 있다.

- [0133] 본 발명에 따른 전구약물의 일부 비제한적인 예는 다음을 포함한다:
- [0134] (i) 화학식 I의 화합물 상에 적합한 대사적 불안정성 기 (에스테르, 카르바메이트 등)로 관능화되는 카르복실산 관능기를 함유하는 화학식 I의 화합물;
- [0135] (ii) 화학식 I의 화합물 상에 적합한 대사적 불안정성 기 (에스테르, 카르보네이트, 카르바메이트, 아세탈, 케탈 등)로 관능화되는 알콜 관능기를 함유하는 화학식 I의 화합물; 및
- [0136] (iii) 화학식 I의 화합물 상에 적합한 대사적 불안정성 기, 예를 들어 가수분해성 기 (아미드, 카르바메이트, 우레아 등)로 관능화되는 1급 또는 2급 아미노 관능기 또는 아미드를 함유하는 화학식 I의 화합물.
- [0137] 상기 예에 따른 대체 기의 추가의 예 및 다른 전구약물 유형의 예는 상기 언급된 참고문헌에서 찾아볼 수 있다.
- [0138] 또한, 화학식 I의 특정 화합물은 그 자체가 다른 화학식 I의 화합물의 전구약물로서 작용할 수도 있다.
- [0139] 투여 및 투여량
- [0140] 전형적으로, 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 상태를 치료하는데 효과적인 양으로 투여된다. 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 경로로, 이러한 경로에 적합화된 제약 조성물의 형태로, 의도된 치료에 효과적인 양으로 투여된다. 의학적 상태의 진행을 치료하기 위해 필요한 화합물의 치료 유효 용량은 의약 업계에서 친숙한 전임상 및 임상 접근법을 이용하여 당업자에 의해 용이하게 확인된다.
- [0141] 본 발명의 화합물은 경구로 투여될 수 있다. 경구 투여는 화합물이 위장관으로 들어가도록 삼키는 것을 포함할 수 있거나, 또는 화합물이 입으로부터 혈류에 직접 들어가는 협측 또는 설하 투여를 이용할 수 있다.
- [0142] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 혈류로, 근육으로, 또는 내부 기관으로 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 수단은 정맥내, 동맥내, 복강내, 경막내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 및 피하를 포함한다. 비경구 투여에 적합한 장치는 바늘 (미세바늘 포함) 주입기, 무바늘 주입기 및 주입 기술을 포함한다.
- [0143] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 피부 또는 점막으로 국소적으로, 즉 피부로 또는 경피로 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 비강내로 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 직장으로 또는 질로 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 눈 또는 귀로 직접 투여될 수 있다.
- [0144] 화합물 및/또는 화합물을 함유하는 조성물의 투여 요법은 환자의 유형, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 상태의 중증도; 투여 경로; 및 사용되는 특정 화합물의 활성을 비롯한 다양한 인자를 기준으로 한다. 따라서, 투여 요법은 광범위하게 달라질 수 있다. 약 0.01 mg 내지 약 100 mg/체중 kg/일 정도의 투여량 수준이 상기 나타낸 상태의 치료에 유용하다. 한 실시양태에서, (단일 또는 분할 용량으로 투여되는) 본 발명의 화합물의 총 1일 용량은 전형적으로 약 0.01 내지 약 100 mg/kg이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 총 1일 용량은 약 0.1 내지 약 50 mg/kg이고, 또 다른 실시양태에서 약 0.5 내지 약 30 mg/kg (즉, mg 본 발명의 화합물/kg 체중)이다. 한 실시양태에서, 투여량은 0.01 내지 10 mg/kg/일이다. 또 다른 실시양태에서, 투여량은 0.1 내지 1.0 mg/kg/일이다. 투여량 단위 조성물은 1일 용량을 구성하기 위해 이러한 양 또는 그의 하위 다중량을 함유할 수 있다. 많은 예에서, 화합물의 투여는 하루에 수회 (전형적으로 4회 이하) 반복될 것이다. 1일당 다중 용량은 전형적으로 원하는 경우에 총 1일 용량을 증가시키기 위해 사용될 수 있다.
- [0145] 경구 투여의 경우, 조성물은 환자에게로의 투여량의 대증적 조정을 위해 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 및 500 밀리그램의 활성 성분을 함유하는 경제 형태로 제공될 수 있다. 의약은 전형적으로 약 0.01 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분, 또는 또 다른 실시양태에서 약 1 mg 내지 약 100 mg의 활성 성분을 함유한다. 정맥내의 경우, 용량은 일정한 속도의 주입 동안에 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/분의 범위일 수 있다.
- [0146] 본 발명에 따른 적합한 대상체는 포유동물 대상체를 포함한다. 본 발명에 따른 포유동물은 비제한적으로 개, 고양이, 소, 염소, 말, 양, 돼지, 설치류, 토끼류, 영장류 등을 포함하고, 자궁내 포유동물을 포함한다. 한 실시양태에서, 인간이 적합한 대상체이다. 인간 대상체는 어느 한 성별을 가질 수 있고, 임의의 발달 단계에 있을 수 있다.
- [0147] 의약의 제조에서의 용도

- [0148] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 인용된 상태의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다.
- [0149] 제약 조성물
- [0150] 본원에 언급된 상태의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 화합물 그 자체로 투여될 수 있다. 대안적으로, 제약 상 허용되는 염이 모 화합물에 비해 수용해도가 더 크기 때문에 의학적 적용에 적합하다.
- [0151] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약 조성물을 포함한다. 이러한 제약 조성물은 제약상 허용되는 담체와 함께 제공되는 본 발명의 화합물을 포함한다. 담체는 고체, 액체 또는 이들 둘 다일 수 있고, 단위-용량 조성물로서, 예를 들어 0.05 중량% 내지 95 중량%의 활성 화합물을 함유할 수 있는 정제로서 화합물과 함께 제제화될 수 있다. 본 발명의 화합물은 표적화 가능한 약물 담체로서 적합한 중합체와 커플링될 수 있다. 다른 약리 활성 물질이 또한 존재할 수 있다.
- [0152] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 이러한 경로에 적합한 제약 조성물의 형태로, 의도된 치료에 효과적인 용량으로 투여될 수 있다. 활성 화합물 및 조성물은, 예를 들어 경구로, 직장으로, 비경구로 또는 국소적으로 투여될 수 있다.
- [0153] 고체 투여 형태의 경구 투여는, 예를 들어 분리된 단위, 예컨대 경질 또는 연질 캡슐, 환제, 카쉐, 로젠지 또는 정제 (각각 소정량의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 함유함)로 제공될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 경구 투여는 분말 또는 과립 형태일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 경구 투여 형태는 설하, 예컨대 로젠지이다. 이러한 고체 투여 형태에서, 화학식 I의 화합물은 통상적으로 하나 이상의 아주반트와 조합된다. 이러한 캡슐 또는 정제는 방출 제어 제제를 함유할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있거나, 또는 장용 코팅으로 제조될 수 있다.
- [0154] 또 다른 실시양태에서, 경구 투여는 액체 투여 형태일 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는, 예를 들어 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제 (즉, 물)를 함유하는 제약상 허용되는 에멀젼, 용액, 혼탁액, 시럽 및 엘리시르를 포함한다. 이러한 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 습윤제, 유화제, 혼탁화제, 향미제 (예를 들어, 감미제) 및/또는 방향제를 포함할 수 있다.
- [0155] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 비경구 투여 형태를 포함한다. "비경구 투여"는, 예를 들어 피하 주사, 정맥내 주사, 복강내, 근육내 주사, 흉골내 주사 및 주입을 포함한다. 주사가능한 제제 (즉, 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 혼탁액)는 적합한 분산화제, 습윤제 및/또는 혼탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 것에 따라 제제화될 수 있다.
- [0156] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 국소 투여 형태를 포함한다. "국소 투여"는, 예를 들어 경피 투여, 예컨대 경피 패치 또는 이온영동 장치, 안내 투여 또는 비강내 또는 흡입 투여를 포함한다. 국소 투여용 조성물은 또한, 예를 들어 국소 젤, 스프레이, 연고 및 크림을 포함한다. 국소 제제는 피부 또는 다른 환부를 통한 활성 성분의 흡수 또는 침투를 증진시키는 화합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물이 경피 장치에 의해 투여되는 경우, 투여는 저장소 및 다공성 막 유형의, 또는 고체 매트릭스 종류의 패치를 이용하여 달성될 것이다. 이러한 목적을 위한 전형적인 제제는 젤, 히드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고, 더스팅 분말, 드레싱, 폼, 필름, 피부 패치, 웨이퍼, 이식물, 스폰지, 섬유, 봉대 및 마이크로에멀젼을 포함한다. 리포솜이 또한 이용될 수 있다. 전형적인 담체는 알콜, 물, 미네랄 오일, 액체 페트롤라툼, 백색 페트롤라툼, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 침투 증진제가 혼입될 수 있으며 - 예를 들어 문헌 [B. C. Finnin and T. M. Morgan, J. Pharm. Sci., vol. 88, pp. 955-958, 1999]를 참조한다.
- [0157] 눈으로의 국소 투여에 적합한 제제는, 예를 들어 본 발명의 화합물이 적합한 담체에 용해 또는 혼탁되어 있는 접안제를 포함한다. 안구 또는 귀 투여에 적합한 전형적인 제제는 등장성의 pH-조정된 멸균 염수 중의 마이크로화 혼탁액 또는 용액의 액적 형태일 수 있다. 안구 및 귀 투여에 적합한 다른 제제는 연고, 생분해성 (즉, 흡수가능한 젤 스폰지, 콜라겐) 및 비-생분해성 (즉, 실리콘) 이식물, 웨이퍼, 렌즈 및 미립자 또는 소포성 시스템, 예컨대 나오솜 또는 리포솜을 포함한다. 중합체, 예컨대 가교된 폴리아크릴산, 폴리비닐 알콜, 히알루론산, 셀룰로스 중합체, 예를 들어 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스 또는 메틸셀룰로스 또는 헤테로폴리사카라이드 중합체, 예를 들어 겔란 검이 보존제, 예컨대 벤즈알코올 클로라이드와 함께 혼입될 수 있다. 이러한 제제는 또한 이온영동에 의해 전달될 수 있다.
- [0158] 비강내 투여 또는 흡입에 의한 투여를 위해, 본 발명의 활성 화합물을 편리하게는 환자에 의해 가압 또는 펌핑

되는 펌프 스프레이 용기로부터의 용액 또는 혼탁액의 형태로, 또는 적합한 추진제의 사용에 의해 가압 용기 또는 네뷸라이저로부터의 에어로졸 스프레이 제제로서 전달한다. 비강내 투여에 적합한 제제는 전형적으로 건조 분말 흡입기로부터의 건조 분말의 형태로 (단독으로, 예를 들어 락토스와의 건조 블렌드의 혼합물로서, 또는 예를 들어, 인지질, 예컨대 포스파티딜콜린과 혼합된 혼합 성분 입자로서), 또는 적합한 추진제, 예컨대 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판을 함유하거나 함유하지 않는 가압된 용기, 펌프, 스프레이, 분무기 (바람직하게는 미세 미스트를 생성하기 위해 전기 유체 역학을 이용하는 분무기) 또는 네뷸라이저로부터의 에어로졸 스프레이로서 투여된다. 비강내 사용을 위해, 분말은 생체접착제, 예를 들어 키토산 또는 시클로덱스트린을 포함할 수 있다.

[0159] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 직장 투여 형태를 포함한다. 이러한 직장 투여 형태는, 예를 들어 좌제 형태일 수 있다. 코코아 버터는 통상적인 좌제 기체이지만, 적절한 경우에 다양한 대안적인 기체가 사용될 수 있다.

[0160] 제약 업계에 공지된 기타 담체 물질 및 투여 방식이 또한 이용될 수 있다. 본 발명의 제약 조성물은 제약의 널리 공지된 임의의 기술, 예컨대 효과적인 제제 및 투여 절차에 의해 제조될 수 있다. 효과적인 제제 및 투여 절차와 관련한 상기 고찰은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 표준 참고서에 기재되어 있다. 약물의 제제는, 예를 들어 문헌 [Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975]; [Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 [Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999]에 논의되어 있다.

0161] 공투여

[0162] 본 발명의 화합물은 다양한 상태 또는 질환 상태의 치료에서 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물(들) 및 다른 치료제(들)는 동시에 (동일한 투여 형태로 또는 별도의 투여 형태로) 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 예시적인 치료제는 예를 들어 대사성 글루타메이트 수용체 효능제일 수 있다.

[0163] 2종 이상의 화합물을 "조합하여" 투여하는 것은, 한 화합물의 존재가 다른 것의 생물학적 효과를 변경시키는 매우 충분한 시간 내에 2종의 화합물이 투여되는 것을 의미한다. 2종 이상의 화합물은 동시에, 공동으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 추가로, 동시 투여는 투여하기 전에 화합물을 혼합함으로써, 또는 동일한 시점에 그러나 상이한 해부 부위에 또는 상이한 투여 경로를 이용하여 화합물을 투여함으로써 수행될 수 있다.

[0164] 어구 "공동 투여", "공투여", "동시 투여" 및 "동시에 투여된"은 화합물이 조합되어 투여되는 것을 의미한다.

[0165] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 공지된 항정신병제, 예컨대 지프라시돈 (게오돈), 클로자핀, 몰린돈, 록사핀, 피모지드, 리스페리돈, 올란자핀, 레목시프리드, 세르틴돌, 아미술프리드, 쿠에티아핀, 프로클로르페라진, 플루페나진, 트리플루오로페라진, 티오리다진, 할로페리돌, 클로르프로마진, 플루펜티솔 및 피포티아진과의 부속 요법으로서 투여된다.

[0166] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 CNS 작용제, 예컨대 항우울제 (예컨대, 세르트랄린), 항-파킨슨병 약물 (예컨대, 데프레닐, L-도파, 레糗, 미라벡스, MAOB 억제제, 예컨대 셀레길린 및 라사길린, COMT 억제제 예컨대 타스마르, A-2 억제제, 도파민 재흡수 억제제, NMDA 길항제, 니코틴 효능제, 도파민 효능제 및 뉴런 산화질소 신타제의 억제제), 항-알츠하이머병 약물, 예컨대 도네페질, 타크린, 알파2텔타 억제제, COX-2 억제제, gaba 펜테노이드, 프로펜토필린 또는 메트리포네이트 및 항정신병제, 예컨대 PDE10 억제제, 5HT2C 효능제, 알파 7 니코틴성 수용체 효능제, CB1 길항제, 및 도파민 D2 수용체에 길항하는 활성을 갖는 화합물과 조합되어 사용될 수 있다.

0167] 키트

[0168] 본 발명은 상기 기재된 치료 방법의 수행에 사용하기에 적합한 키트를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 키트는 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함하는 제1 투여 형태 및 투여를 위한 용기를 본 발명의 방법을 수행하는데 충분한 양으로 함유한다.

[0169] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 키트는 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함한다.

[0170] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용한 신규 중간체에 관한 것이다.

[0171] 화학식 I의 화합물은 유기 화학 분야에 공지된 합성 방법 또는 당업자에게 친숙한 변형 및 변환과 함께 하기 기

재된 방법에 의해 제조될 수 있다. 본원에 사용되는 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나, 또는 당업계에게 공지되어 있는 일상적인 방법 (예컨대, 문헌 [Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XII (published by Wiley-Interscience)]와 같은 표준 참고 서적에 개시되어 있는 방법)에 의해 제조될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 것들을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0172]

임의의 하기 합성 순서 동안에, 임의의 해당 분자 상의 민감성 또는 반응성 기를 보호하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수 있다. 이는 통상의 보호기, 예컨대 본원에 참조로 포함된 문헌 [T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981]; [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991]; 및 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999]에 기재된 것들에 의해 달성될 수 있다.

[0173]

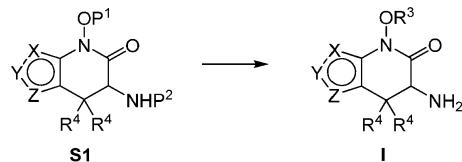
화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 본원에서 하기 논의되는 반응식에 따라 제조될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 반응식에서 치환기는 상기 정의한 바와 같다. 생성물의 단리 및 정제는 당업계의 화학자에게 공지된 표준 절차에 의해 달성된다.

[0174]

반응식, 방법 및 실시예에 사용된 다양한 부호, 위첨자 및 아래첨자는 표현의 편의를 위해 및/또는 반응식에 도입된 순서를 반영하기 위해 사용되며, 첨부된 특허청구범위에서의 부호, 위첨자 또는 아래첨자에 반드시 상응하는 것으로 의도되지 않음을 당업자는 이해할 것이다. 반응식은 본 발명의 화합물을 합성하는데 유용한 대표적인 방법이다. 이들은 어떠한 방식으로도 본 발명의 범주를 제한하지 않는다.

[0175]

<반응식 1>



[0176]

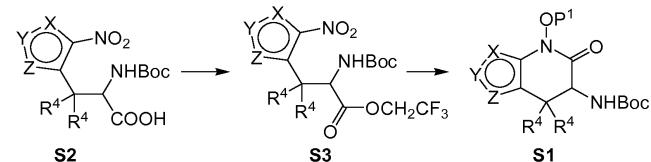
반응식 1은 R³이 H인 화학식 I의 화합물의 제조를 나타낸다. 반응식 1을 참조하여, 2개의 임의로 존재하는 보호기 P¹ 및 P²의 제거를 통해 화학식 S1의 화합물로부터 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다. 이 경우에 P¹ 및 P²는 히드록실 및 아민 보호를 위한 당업자에게 널리 공지된 기를 나타낸다. 예를 들어, P¹은 벤질 기 (Bn)일 수 있으며, 이는 촉매 예컨대 팔라듐 상에서의 수소화를 통해, 또는 삼브로민화봉소로의 처리를 통해 절단될 수 있다. P²는 유리하게는, 통상적으로 HCl 또는 트리플루오로아세트산으로의 처리를 통해 제거되는 tert-부톡시 카르보닐 기 (Boc), 또는 촉매 예컨대 팔라듐 상에서의 수소화를 이용하여 절단될 수 있는 벤질옥시카르보닐 기 (CBZ)일 수 있다.

[0178]

반응식 2는 P¹이 H이고, P²가 Boc인 화합물 S1의 제조를 나타낸다. 2,2,2-트리플루오로에탄올 및 커플링 시약 예컨대 DCC, EDCI 또는 HBTU를 사용하여 카르복실산 S2를 2,2,2-트리플루오로에틸 에스테르 S3으로 전환시킨다. 2,2,2-트리플루오로에틸 에스테르 S3은 또한 문헌 [T. Kubota et al., J. Org. Chem. 1980, 45, 5052-5057]; 및 [F. J. Lopez et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 1873-1878]에 기재되어 있는 절차를 변형시켜, 염기 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트를 사용함으로써 S2로부터 합성될 수 있다. 시클릭 히드록삼산 S1은 문헌 [T. J. McCord et al., J. Heterocycl. Chem. 1972, 9, 119]의 작업을 적합화하여, 촉매 예컨대 Pt/C 또는 Pt(S)를 사용하는 수소화 조건 하에 S3의 환원적 고리화를 수행함으로써 생성된다. 통상적으로 관찰되는 부반응은 락탐 부산물을 생성하는 아닐린으로의 과다-환원이며; 이는 칼럼 크로마토그래피에 의해 제거될 수 있다. S1을 반응식 1의 방법에 따라 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0179]

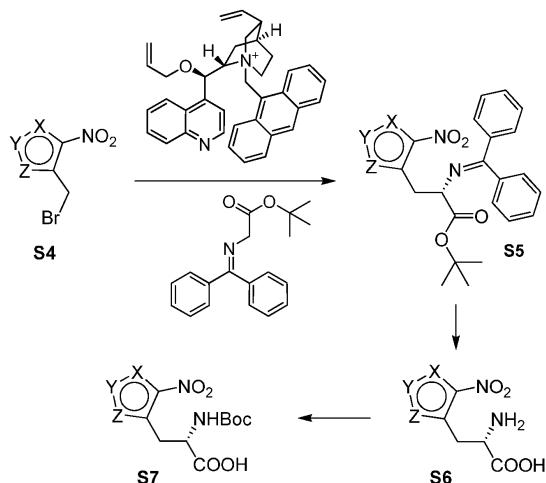
<반응식 2>



[0180]

[0181] 반응식 3은 화합물 S7 (각각의 R⁴가 H인 S2의 한 거울상이성질체)의 제조를 나타낸다. 브로모메틸 헤테로아릴 화합물 S4를 염기성 조건, 예컨대 수산화세슘 하에 키랄 촉매를 사용하여 tert-부틸 N-(디페닐메틸렌)글리시네이트와 입체선택적으로 반응시켜, 보호된 아미노산 유도체 S5를 수득할 수 있다. 이 거울상이성질체선택적 경로는 문헌 [S. Kumar and U. Ramachandran, Tetrahedron: Asymmetry 2003, 14, 2539-2545]; 및 [E. J. Corey et al., J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 12414-12415]의 작업을 바탕으로 한다. 산성 조건 하에, 예를 들어 수성 HCl을 사용하여 아미노산 탈보호를 수행하여 유리 아미노산 S6을 수득한다. 아민 상에 Boc 기를 도입하여 산 S7을 수득하고, 이를 반응식 2 및 1의 방법에 따라 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다. 당업자는 본원에 기재된 모든 입체선택적 화학에 대해, 유사한 방법을 이용하여 나타낸 화합물의 반대의 거울상이성질체 또는 그의 라세미체를 제조할 수 있음을 이해할 것이다.

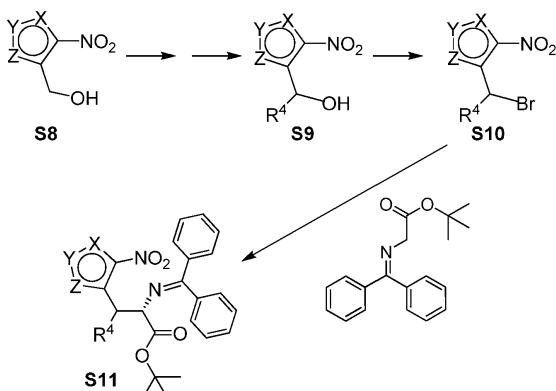
[0182] <반응식 3>



[0183]

[0184] R⁴ 치환기의 혼입은 반응식 4에 기재된 바와 같이 달성될 수 있다. 1급 알콜 S8을 스원(Swern) 또는 데스-마르틴(Dess-Martin) 조건 하에 상응하는 알데히드로 산화시키고; 이어서 그리냑(Grignard) 시약 ($\text{R}^4\text{Mg}-\text{할라이드}$)을 첨가하여 S9를 수득할 수 있고, 이를 표준 조건, 예컨대 삼브로민화인 또는 사브로민화탄소/트리페닐포스핀에의 적용을 이용하여 알킬 브로마이드 S10으로 전환시킬 수 있다. 이어서, 글리시네이트 쉬프 염기를 사용한 S10의 부분입체이성질체선택적 상-이동-촉매화된 알킬화에 의해 (문헌 [T. Ooi et al., Org. Lett. 2007, 9, 3945-3948] 참조) S11을 수득한다. S11을 반응식 3, 2 및 1의 방법에 따라 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0185] <반응식 4>

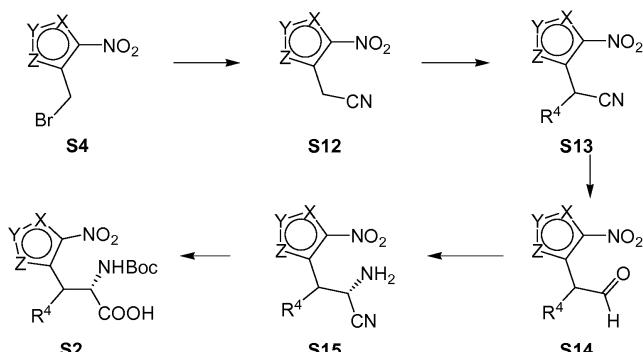


[0186]

[0187] 대안적으로, 반응식 5에 도시된 바와 같은 스트레커(Strecker) 합성이 이용될 수 있다. 브로모메틸 헤�테로아릴 S4를 시아나이드 이온과 반응시켜 상응하는 니트릴로 전환시키고, 이어서 R⁴-Br을 사용하여 염기성 조건 하에 알킬화시켜 S13을 수득한다. 표준 조건 하에, 예를 들어 디이소부틸알루미늄 헤드라이드와의 반응을 통해 S13의

니트릴을 알데히드 S14로 전환시킨다. 이어서, S14의 비대칭 스트레커 합성 (문헌 [M. Shibasaki et al., Org. Reactions 2008, 70, 1-119] 참조)으로 아미노 니트릴 S15를 수득하고, Boc 기를 도입하고 니트릴을 카르복실산으로 가수분해하여 이를 화학식 S2의 화합물로 변환시킨다. 당업자는 또한 이러한 접근법을 이용하여, S12의 음이온과 포름알데히드를 반응시킨 후에 이탈기 예컨대 토실레이트로의 전환을 통해 생성된 알콜을 플루오로 기로 전환시키고 이어서 플루오라이드 이온으로 대체함으로써 R⁴에 플루오로메틸 기를 도입할 수 있음을 인지할 것이다. 화합물 S2를 반응식 2 및 1의 방법에 따라 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0188] <반응식 5>



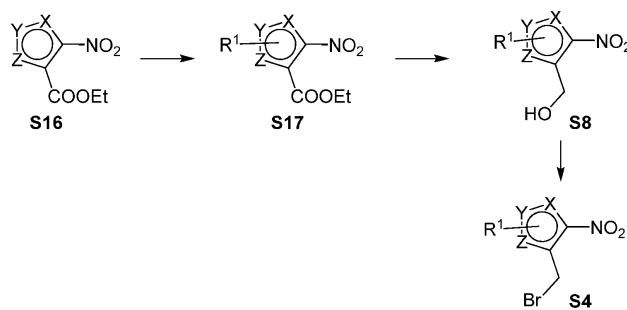
[0189]

반응식 6은 브로모메틸 니트로 헤테로아릴 S4의 제조를 나타낸다. 1개 이상의 R¹이 H인 o-니트로-에스테르 헤테로방향족 화합물 S16을 N-알킬화 또는 N-아릴화시켜 R¹이 알킬 또는 아릴인 유도체 S17을 수득한다 (헤테로아릴 기가 피리졸인 보다 구체적인 경우에 대해서는 반응식 7 참조; 반응식 7에서 R"는 메틸 또는 에틸임). 알킬 기의 도입은 표준 염기성 조건 하에 다양한 알킬 또는 치환된 알킬 브로마이드 유도체를 사용하여 수행될 수 있다. 아릴화는 문헌 [Tetrahedron 2009, 65, 3529-3535] 및 WO 2007/055941에 기재된 바와 같이, 아릴보론산 또는 헤테로아릴보론산과의 찬-람(Char-Lam) 구리-매개 커플링을 이용하여 수행될 수 있다. 두 경우 모두에서, 수득된 위치이성질체 (예를 들어, 반응식 7에서의 S19, S20, S22 및 S23)의 배열은 고급 NMR 실험, 예컨대 NOE 및 HMBC를 이용하여 수행될 수 있다. 이러한 N-알킬화 및 N-아릴화 반응이 또한 다른 중간체, 예컨대 S29, S30 또는 S32 (이에 제한되지는 않음)에 대해 수행될 수 있으며; 이러한 경우에 합성의 초기 단계를 수행하는 동안 해당 헤테로아릴 질소를 예를 들어 그의 tert-부톡시카르보닐 유도체로서 일시적으로 보호하는 것이 유리할 수 있음이 당업자에 의해 인지될 것이다. 1개 초과의 Boc가 존재하는 경우에 이러한 Boc 기의 선택적 제거가 필요하다면, 문헌 [S. E. Kazzouli et al., Tetrahedron Lett. 2006, 47, 8575-8577]의 염기성 방법이 이용될 수 있다.

[0191] 이어서, 생성된 중간체 S17을 반응식 6에 나타낸 바와 같이, 표준 조건 예컨대 메탄올 중 수소화알루미늄리튬, 수소화붕소리튬 또는 수소화붕소나트륨을 이용하여 환원시킴으로써 상응하는 알콜 S8을 수득할 수 있다. 대안적으로, 에스테르 S17을 상응하는 카르복실산으로 가수분해하고, 테트라하يد로푸란 중 보란을 사용하여 알콜 S8로 환원시킬 수 있다. 알콜 S8을 문헌 [R. M. Rzasa et al., Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 6574-6595]에 기재된 바와 같은 표준 절차에 따라, 예를 들어 삼브로민화인을 사용하여, 또는 사브로민화탄소 및 트리페닐포스핀을 사용하여 브로마이드 S4로 전환시킨다. 브로마이드 S4를 반응식 5, 3, 2 및 1의 방법을 이용하여 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있으며, 알콜 S8을 반응식 4, 2 및 1에 따라 화학식 I로 전환시킬 수 있다.

[0192]

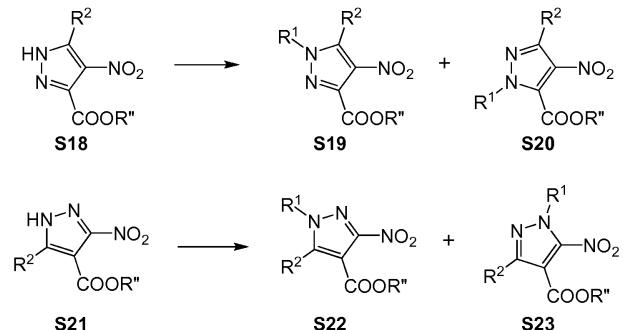
<반응식 6>



[0193]

[0194]

<반응식 7>



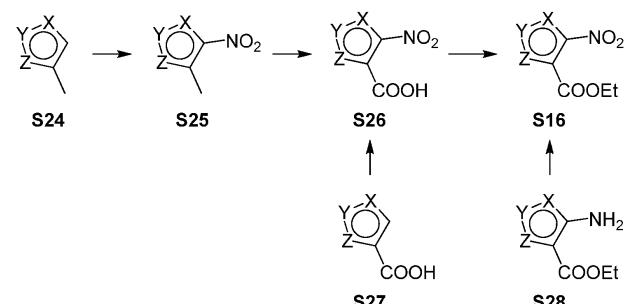
[0195]

[0196]

반응식 8은 핵심 에스테르 중간체 S16을 위한 여러 제조 방법을 도시합니다. 5-원 헤테로아릴 화합물 S24의 니트로화로 니트로 화합물 S25를 수득합니다. WO 2006/046135 및 US 4282361에 기재된 바와 같은 메틸 기의 산화로 상용하는 카르복실산 S26을 수득하고, 이를 피셔(Fischer) 에스테르화를 통해 에스테르 S16으로 전환시킬 수 있다. 카르복실산 S27이 사용 가능한 경우, 니트로화에 의해 화합물 S26을 직접적으로 수득할 수 있다. 필요한 아미노헤테로아릴 에스테르 S28이 상업적으로 입수 가능하거나 문헌에 공지되어 있는 경우, US 2006/0009509에 기재된 절차의 변형으로 Zr(Ot-Bu)₄/tert-부틸히드로페옥시드를 사용하여 산화 반응을 수행할 수 있다. 에스테르 S16을 반응식 6, 3, 2 및 1의 방법을 이용하여 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0197]

<반응식 8>



[0198]

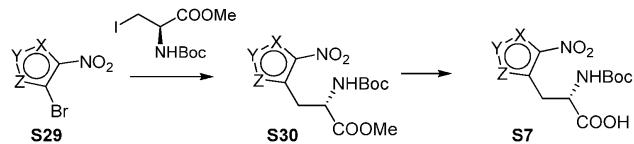
[0199]

헤테로아릴 산 S7에 대한 대안적 접근법을 반응식 9에 나타낸다. 브로모 니트로 헤테로아릴 화합물 S29 (일반적으로 브로민 또는 N-브로모속신이미드를 사용하는 상용하는 니트로 헤테로아릴의 브로민화를 통해, 또는 헤테로아릴의 브로민화에 이은 니트로화를 통해 수득 가능함; 대안적으로, S16 또는 S17의 가수분해로부터 유도된 상용하는 카르복실산에 대해 훈스디커(Hunsdiecker) 반응을 수행할 수 있음)를 적절하게 보호된 아이오도알라닌 유도체와 네기시(Negishi) 커플링시켜 S30을 수득할 수 있다 (문헌 [R. F. W. Jackson et al., J. Org. Chem. 2010, 75, 245-248] 참조). 예를 들어 표준 비누화 상태 하에, 후속 에스테르 가수분해를 수행하여 산 S7을 수득한다. 피라졸의 특정 경우에, 니트로피라졸은 문헌 [J. W. A. M. Janssen et al., J. Org. Chem. 1973, 38,

1777-1782]에 기재된 니트로 재배열 화학을 통해 수득가능하다. S7을 반응식 2 및 1의 방법에 따라 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0200]

<반응식 9>

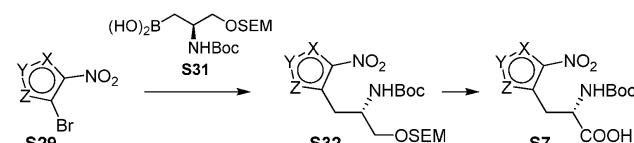


[0201]

특정 경우에, 반응식 10에 나타낸 바와 같은 브로모 화합물 S29와 보로네이트 예컨대 [(2S)-2-[*(tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[2-(트리메틸실릴)에톡시]프로필]보론산 (S31)의 반응을 통한 팔라듐-촉매화된 스즈끼(Suzuki) 반응이 아미노산을 도입하기 위한 네기시 반응의 대안으로 적합하다 (문헌 [C. W. Barfoot et al., Tetrahedron 2005, 61, 3403-3417]). SEM 보호기의 제거를 통해 생성된 유도체 S32를 탈보호하고, 이어서 문헌 [Barfoot et al.]에 기재된 일반 화학을 이용하여 카르복실산 S7로 산화시킬 수 있다. S7을 반응식 2 및 1의 방법에 따라 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0203]

<반응식 10>

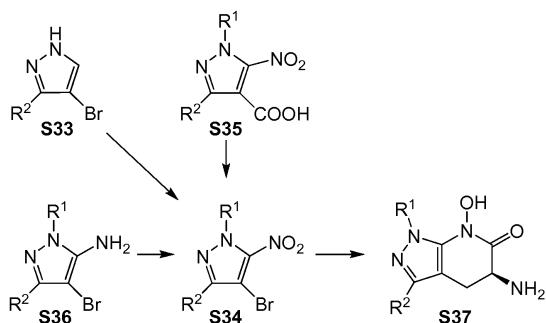


[0204]

반응식 11은 화학식 S29 (예를 들어, S34)의 치환된 피라졸의 제조를 나타낸다. 4-브로모피라졸 S33을 단계적으로 니트로화시키고 N-알킬화시켜 (문헌 [J. Chem. Soc., Perkin Trans I 1984, 63-67] 참조), 4-브로모-5-니트로피라졸 S34를 수득할 수 있다. 대안적으로, 5-아미노-4-브로모피라졸 S36을 반응식 8에 요약된 바와 같이 산화시켜 S34를 수득할 수 있다. 대안적으로, 4-카르복시-피라졸 S35의 훈스디커 반응으로 4-브로모-5-니트로피라졸 S34를 수득한다. 반응식 9 또는 10, 이어서 반응식 2 및 1의 방법을 이용하여 피라졸 S34를 S37 (화학식 I의 화합물의 하위세트를 나타냄)로 전환시킬 수 있다.

[0205]

<반응식 11>

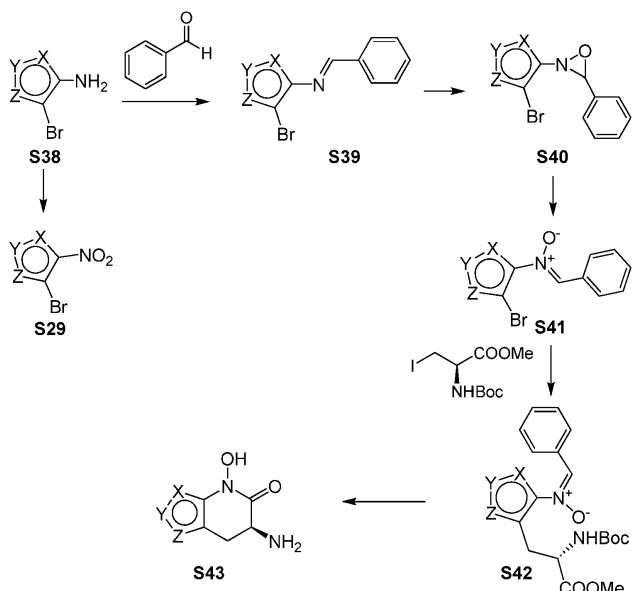


[0206]

또한, 반응식 8에 S28의 S16으로의 전환에 대해 기재된 화학을 이용하여, 반응식 12에 나타낸 바와 같은 상응하는 아민 S38의 산화를 통해 화학식 S29의 니트로 화합물을 제조할 수 있다. 아민 산화에 대한 대안적 접근법은, 먼저 S38의 아미노 기를 그의 벤즈알데히드 이민 S39로 유도체화시키고 이어서 메타-클로로페록시벤조산 산화에 의해 옥사지리딘 S40을 수득하는 것을 포함한다. 문헌 [Y-M. Lin and M. J. Miller, J. Org. Chem. 1999, 64, 7451-7458]에 기재된 바와 같은 니트론 S41로의 산-촉매화된 이성질체화에 이어서 네기시 교차-커플링에 의해 보호된 아미노산 S42를 수득한다. 문헌 [Lin and Miller]에 기재된 바와 같은 벤질리덴 기의 산-매개 가수분해, 및 에스테르 가수분해에 이어서 유리 히드록실아민의 카르복실산 기에 대한 아미드 커플링에 의해 S43 (화학식 I의 화합물의 하위세트를 나타냄)을 수득한다.

[0209]

<반응식 12>



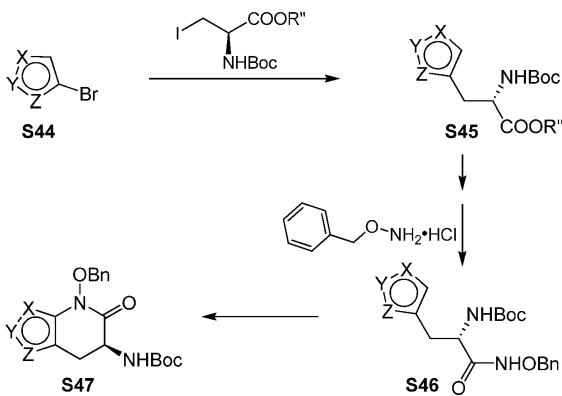
[0210]

[0211]

나트로-치환된 헤테로아릴 화합물 S29를 수득하기가 어려운 경우, 반응식 13에 도시된 바와 같은 대안적 결합 형성을 이용하여 화학식 I의 화합물을 생성할 수 있다. 반응식 9에 기재된 바와 같은 브로모 헤테로아릴 화합물 S44의 네기시 반응에 의해 R²가 메틸 또는 에틸인 보호된 아미노산 S45를 수득하고, 이어서 카르복실산으로 가수분해시키고, O-보호된 히드록실아민 유도체와의 커플링을 통해 아미드 S46으로 전환시킨다. 이어서, 문헌 [A. Correa et al., Tetrahedron 2003, 59, 7103-7110]의 방법을 이용하여, 생성된 아미드를 폐닐아이오딘 (III) 비스(트리플루오로아세테이트) (PIFA)로 처리함으로써 니트레늄 이온 고리화 반응에 적용하여 S47을 수득 한다. 당업자는 S47의 헤테로아릴 고리 내의 X, Y 또는 Z 중 1개가 CH인 경우에 팔라듐-매개 C-H 활성화 화학 (문헌 [I. V. Seregin and V. Gevorgyan, Chem. Soc. Rev. 2007, 36, 1173-1193])을 통해, 또는 브로민화에 이은 팔라듐-촉매화된 교차-커플링 반응을 통해 이 단계에서 R²의 도입이 수행될 수 있음을 인지할 것이다. 화합물 S47을 반응식 1에 따라 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0212]

<반응식 13>



[0213]

[0214]

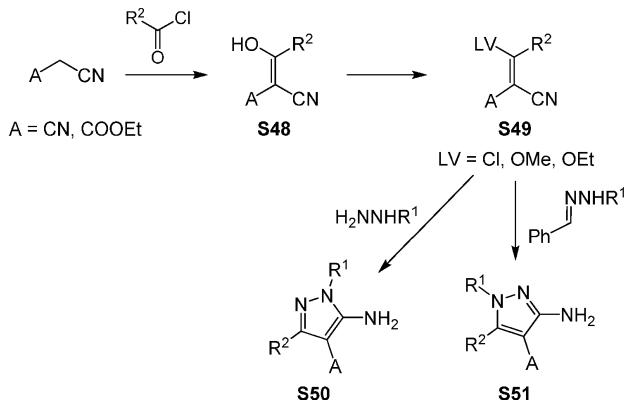
특정한 헤테로아릴 중간체의 제조가 하기 반응식에 기재되어 있다.

[0215]

피라졸 고리는 반응식 14에 도시된 바와 같이 합성될 수 있다. 에틸 시아노아세테이트 또는 말로노니트릴의 알킬 또는 아릴 산 클로라이드와의 축합에 의해 에놀 중간체 S48을 수득한다. S48을 표준 조건 (예를 들어, 탄산 은의 존재 하에 메틸 또는 에틸 아이오다이드와 반응, 또는 옥시염화인으로 처리) 하에 상응하는 비닐 클로라이드 또는 알킬 비닐 에테르 S49로 전환시킬 수 있고; 비닐 클로라이드가 특히 불안정한 경우, 알킬 비닐 에테르가 보다 안정한 대안을 제공할 수 있다. 중간체 S49를 적절한 히드라진과의 축합을 통해 피라졸 S50으로 선택적으로 전환시킬 수 있다. 문헌 [Y. Xia et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 4372-4377]에 기재된 바와 같이,

S49를 벤즈알데하يد로부터 유도된 미리형성된 히드라존과 축합시켜 위치이성질체 S51을 수득할 수 있다. 반응식 8에 기재된 바와 같이 S50 또는 S51을 상응하는 니트로 화합물로 산화시킬 수 있고; 이어서 반응식 6, 3, 2 및 1의 방법을 이용하여 니트로 화합물을 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0216] <반응식 14>

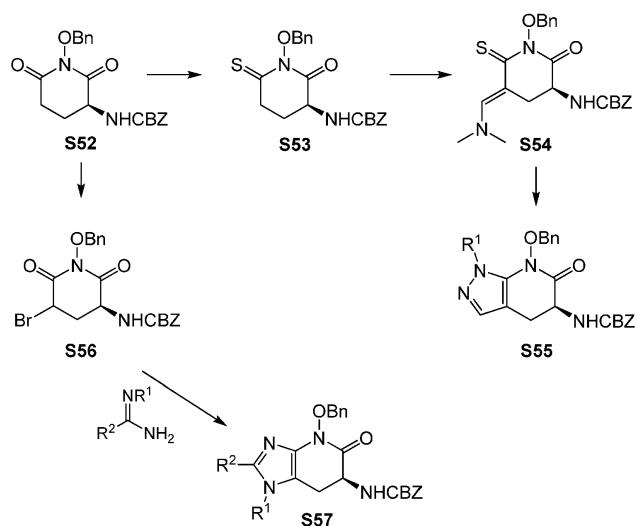


[0217]

[0218]

중간체 S55 및 S57의 합성을 반응식 15에 나타낸다. 문헌 [M. Kim et al., Arch. Pharmacal. Res. 2004, 27, 151-155]에 보고된 바와 같이 제조할 수 있는 화합물 S52를 문헌 [W. Luo et al., Synthesis 2008, 3415-3422]에 기재된 바와 같이 라웨슨(Lawesson) 시약으로 처리하여 티오아미드 S53으로 전환시킨다. 이어서, 문헌 [J. Liebscher and B. Abegaz, Synthesis 1982, 769-771]의 방법을 이용하여, N,N-디메틸포름아미드 및 옥시염화인을 사용하여 S53을 엔아민 S54로 전환시킨다. 치환된 히드라진과의 반응에 의해 피라졸 S55로 고리화시킨다. 대안적으로, 화합물 S52를 알파 위치에서 브로민화시켜 S56을 수득하고, 이어서 PCT 국제 출원 WO 2008012010 A1 (F. Denonne et al.)에 기재된 일반적 방법을 이용하여 임의로 치환된 아미딘과 반응시킴으로써 상응하는 이미다졸 S57로 변환시킨다. 화합물 S55 및 S57을 반응식 1의 방법에 따라 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0219] <반응식 15>



[0220]

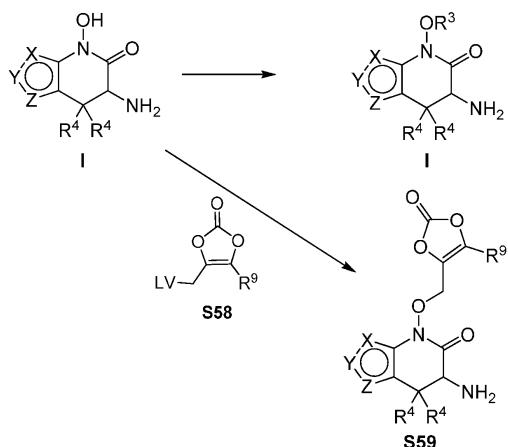
[0221]

반응식 16에 나타낸 바와 같이, R^3 이 H인 화학식 I의 화합물을 염기 예컨대 피리дин의 존재 하에 적절한 카르바모일 클로라이드와 반응시켜 R^3 이 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{7a}$ ^{7b}인 화학식 I의 카르바메이트 전구약물로 전환시킬 수 있다. 상기 변환 전에 유리 1급 아미노 기를 일시적으로 보호하는 것이 유리할 수 있다. 유사하게, 아실 클로라이드 [$\text{ClC}(=\text{O})\text{R}^7$] 또는 아실 무수물 $\{[\text{R}^7\text{C}(=\text{O})]_2\text{O}\}$ 을 사용하여 상응하는 에스테르 전구약물 [R^3 이 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 인 화학식 I]을 수득하며, 클로로포르메이트 반응물 [$\text{ClC}(=\text{O})\text{OR}^7$]을 사용하여 카르보네이트 전구약물 [R^3 이 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ 인 화

학식 I]을 수득할 수 있다. R^9 가 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 S59의 전구약물 (이는 또한 화학식 I의 화합물임)은 염기 예컨대 탄산칼륨의 존재 하에 화합물 S58 ($LV = CH_3SO_3, Cl, Br$)을 사용하여 R^3 이 H인 화학식 I의 화합물을 알킬화시킴으로써 제조될 수 있다.

[0222]

<반응식 16>



[0223]

[0224]

특히 산소- 또는 수분-민감성 시약 또는 중간체가 사용되는 경우에, 실험은 일반적으로 불활성 분위기 (질소 또는 아르곤) 하에 수행하였다. 일반적으로, 상업적 용매 및 시약, 예컨대 적절한 경우에 무수 용매 (일반적으로 위스콘신주 밀워키 소재의 알드리치 케미칼 컴파니(Aldrich Chemical Company)로부터의 슈어-실(Sure-Seal)TM 제품)를 추가의 정제 없이 사용하였다. 생성물은 일반적으로 추가로 반응시키거나 생물학적 시험에 적용하기 전에 진공 하에 건조시켰다. 질량 분광측정법 데이터는 액체크로마토그래피-질량 분광측정법 (LCMS), 대기압 화학적 이온화 (APCI) 또는 기체 크로마토그래피-질량 분광측정법 (GCMS) 기기로부터 기록된다. 핵 자기 공명 (NMR) 데이터에 대한 화학적 이동은 사용된 중수소화 용매로부터의 잔류 피크를 참조하여 백만분율 (ppm, δ)로 표시하였다.

[0225]

다른 실시예 또는 방법의 절차를 참조하여 합성하는 경우, 반응 조건 (반응 시간 및 온도)이 달라질 수 있다. 일반적으로, 반응 후에 박층 크로마토그래피 또는 질량 분광측정법을 수행하고, 적절한 경우에 후처리에 적용하였다. 정제는 실험에 따라 달라질 수 있고, 일반적으로 용리액/구배에 사용된 용매 및 용매 비율은 적절한 R_f 또는 체류 시간을 제공하도록 선택하였다.

[0226]

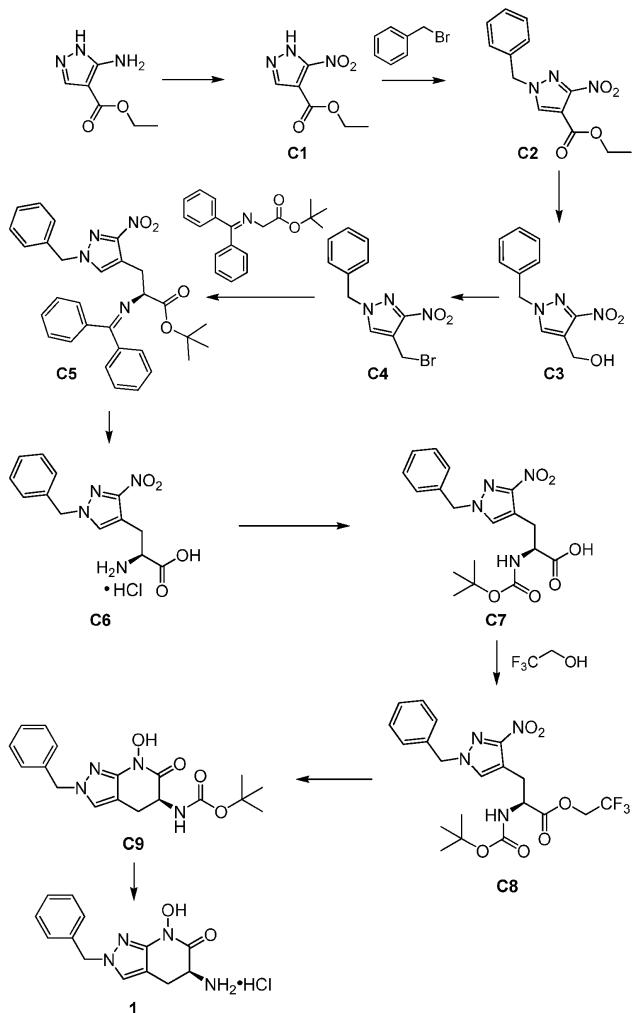
실시예

[0227]

실시예 1

[0228]

(5S)-5-아미노-2-벤질-7-하드록시-2,4,5,7-테트라하이드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온, HCl 염 (1)



[0229]

[0230]

단계 1. 에틸 5-니트로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (C1)의 합성. 과붕산나트륨 4수화물 (95%, 15.7 g, 96.9 mmol) 및 아세트산 (60 mL)의 혼합물을 85°C로 가열하였다. 에틸 5-아미노-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (3.0 g, 19 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 85°C에서 18 시간 동안 반응하도록 하였다. 이어서, 반응물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시키고; 실리카겔 크로마토그래피 (구배: 향탄 중 0% → 100% EtOAc)를 통해 정제하여, C1을 수득하였다. 수율: 1.41 g, 7.62 mmol, 40%.

LCMS m/z 184.0 (M-1). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.40 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 8.32 (s, 1H).

[0231]

[0232]

단계 2. 에틸 1-벤질-3-니트로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (C2)의 합성. N,N-디메틸포름아미드 (60 mL) 중 C1 (2.86 g, 15.4 mmol)의 용액에 무수 탄산칼륨 (12.8 g, 92.6 mmol), 벤질 브로마이드 (2.20 mL, 18.5 mmol) 및 촉매량의 아이오딘화칼륨을 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 18 시간 동안 가열한 다음, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피 (구배: 향탄 중 0% → 100% EtOAc)를 이용하여 정제하여 C2를 오일로서 수득하였다. 수율: 1.35 g, 4.90 mmol, 32%. NOE 실험에서 피라졸 CH 및 페닐 기 상의 방향족 양성자 사이에 강한 상호작용이 나타났고, 이는 C2에 대한 나타낸 위치화학을 지지한다.

LCMS m/z 276.0

(M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.31 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 3H), 7.78 (s, 1H).

[0233]

[0234]

단계 3. (1-벤질-3-니트로-1H-피라졸-4-일)메탄올 (C3)의 합성. 테트라하이드로푸란 (40 mL) 중 C2 (1.35 g,

4.90 mmol)의 용액을 -40°C로 냉각시키고, 수소화알루미늄리튬 (99%, 1 M, 10.3 mL, 10.3 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 -40°C에서 20 분 동안 교반되도록 한 다음, 포화 수성 염화암모늄 용액으로 켄칭하였다. EtOAc 및 물을 첨가한 후, 총을 분리하고, 수성 총을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 총을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 C3을 고체로서 수득하였다. 수율: 1.29 g, 5.53 mmol, 정량적.

¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.63 (br t, J=6 Hz, 1H), 4.79 (br d, J=5.4 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 3H), 7.42 (s, 1H).

[0235]

[0236] 단계 4. 1-벤질-4-(브로모메틸)-3-니트로-1H-페라졸 (C4)의 합성. 사브로민화탄소 (3.67 g, 11.1 mmol) 및 트리페닐포스핀 (2.43 mL, 11.1 mmol)을 디클로로메탄 (150 mL) 중 C3 (1.29 g, 5.53 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반되도록 하였다. 물로 세척한 후, 반응 혼합물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (구배: 헵탄 중 0% → 100% EtOAc)하여 C4를 고체로서 수득하였다. 수율: 951 mg, 3.21 mmol, 58%.

LCMS m/z 297.9 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (d, J=0.6 Hz,

2H), 5.32 (s, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 3H), 7.52 (br s, 1H).

[0237]

[0238] 단계 5. tert-부틸 3-(1-벤질-3-니트로-1H-페라졸-4-일)-N-(디페닐메틸렌)-L-알라니네이트 (C5)의 합성. 디클로로메탄 (25 mL) 중 tert-부틸 N-(디페닐메틸렌)글리시네이트 (98% 1.16 g, 3.85 mmol), C4 (951 mg, 3.21 mmol) 및 0-알릴-N-(9-안트라센일메틸)신코니디늄 브로마이드 (95%, 0.205 g, 0.322 mmol)의 -30°C 용액에 수산화세슘 1수화물 (0.647 g, 3.85 mmol)을 첨가하였다. (문현 [E. J. Corey et al., J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 12414-12415] 참조.) 반응물을 -30°C에서 18 시간 동안 교반하고, 이어서 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (용액: 디클로로메탄에 이어서 EtOAc)에 의해 정제하여 C5를 겷으로서 수득하였다. 수율: 1.63 g, 3.19 mmol, 99%.

LCMS m/z

511.3 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (s, 9H), 3.24 (dd, ABX 패턴의 절반, J=14.3, 8.2 Hz, 1H), 3.38 (br dd, ABX 패턴의 절반, J=14.3, 4.6 Hz, 1H), 4.22 (dd, J=8.3, 4.6 Hz, 1H), 5.25 (AB 사중선, J_{AB}=14.6 Hz, Δν_{AB}=18.3 Hz, 2H), 6.72 (br d, J=7 Hz, 2H), 7.16-7.22 (m, 4H), 7.25-7.44 (m, 8H), 7.50-7.54 (m, 2H).

[0239]

[0240] 단계 6. 3-(1-벤질-3-니트로-1H-페라졸-4-일)-L-알라닌, HCl 염 (C6)의 합성. 디클로로메탄 (100 mL) 중 C5 (1.63 g, 3.19 mmol)의 용액을 트리플루오로아세트산 (15 mL)으로 처리하고, 66 시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르와 수성 4 N HCl 사이에 분배하였다. 유기 총을 수성 4 N HCl로 추출하고, 합한 수성 총을 (메탄올과 함께 공비시키면서) 진공 하에 농축시켜 C6을 황색 겷 (1.05 g)으로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

LCMS m/z 291.0 (M+1).

[0241]

[0242] 단계 7. 3-(1-벤질-3-니트로-1H-페라졸-4-일)-N-(tert-부톡시카르보닐)-L-알라닌 (C7)의 합성. 테트라하이드로푸란 (12.9 mL) 중 C6 (\leq 3.19 mmol)의 용액을 수성 수산화나트륨 용액 (1 M, 12.9 mL, 12.9 mmol)에 이어서 디-tert-부틸 디카르보네이트 (0.842 g, 3.86 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반되도록 한 다음, 수성 염화암모늄 용액 및 수성 HCl을 첨가하여 중화시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 벤조페논으로 오염된 C7을 고체로서 수득하였다. 교정 수율: 830 mg, 2.13 mmol, 67% (단계 6으로부터).

LCMS m/z 389.1 (M-1). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.33 (s, 9H), 3.01 (dd, J=14.7, 9.5 Hz, 1H), 3.41 (dd, J=14.6, 4.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, J=9.6, 4.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.30-7.39 (m, 5H), 7.69 (s, 1H).

[0243]

[0244] 단계 8. 2,2,2-트리플루오로에틸 3-(1-벤질-3-니트로-1H-페라졸-4-일)-N-(tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트 (C8)의 합성. 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (98%, 361 mg, 1.85 mmol), 4-(디메틸아미노)페리딘 (97%, 116 mg, 0.921 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올 (99%, 1.36 mL, 18.5 mmol)을 디클로로메탄 (30 mL) 중 C7 (0.36 g, 0.92 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 18 시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (구배: 헵탄 중 0% → 100% EtOAc)에 의해 정제하여 C8을 고체로서 수

득하였다. 수율: 223 mg, 0.472 mmol, 51%.

LCMS *m/z* 471.1

(M-1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (s, 9H), 3.24 (br dd, ABX 패턴의 절반, $J=14.7, 7.9$ Hz, 1H), 3.35 (dd, ABX 시스템의 절반, $J=15.0, 5.7$ Hz, 1H), 4.42-4.52 (m, 2H), 4.59 (br ddd, $J=8, 8, 6$ Hz, 1H), 5.13 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.36-7.42 (m, 3H).

[0245]

[0246] 단계 9. *tert*-부틸 [(5S)-2-벤질-7-하드록시]-6-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-페라졸로[3,4-b]페리딘-5-일]카르바메이트 (C9)의 합성. 페리딘 (10 mL) 중 C8 (110 mg, 0.233 mmol)의 용액에 탄소 상 5% 백금 (35 mg, 0.0090 mmol)을 첨가하고, 반응물을 파르(Parr) 진탕기상에서 30 psi에서 3 시간 동안 수소화시켰다. 셀라이트를 통해 여과한 후, 필터 패드를 EtOAc (10 mL)로 헹구고, 합한 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 실리카 젤 크로마토그래피 (구배: 햅탄 중 0% \rightarrow 100% EtOAc)를 이용하여 정제하여 C9를 고체로서 수득하였다. 수율: 55 mg, 0.15 mmol, 64%.

LCMS *m/z* 359.2

(M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (s, 9H), 2.49 (br dd, $J=14, 14$ Hz, 1H), 3.30 (br dd, $J=14, 7$ Hz, 1H), 4.20-4.29 (m, 1H), 5.21 (AB 사중선, $J_{\text{AB}}=15.2$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=11.1$ Hz, 2H), 5.61 (br s, 1H), 7.07-7.08 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 3H), 10.74 (br s, 1H).

[0247]

[0248] 단계 10. 실시예 1의 합성. C9 (29 mg, 0.081 mmol)를 최소량의 디클로로메탄 (대략 0.3 mL) 중에 용해시키고, HCl의 용액 (1,4-디옥산 중 4 N, 1 mL, 4 mmol)으로 처리하였다. 실온에서 1 시간 후, 반응물을 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 디에틸 에테르로 슬러리로 만들고, 여과하여 실시예 1에 대한 백색 고체를 수득하였다. 수율: 13 mg, 0.044 mmol, 54%.

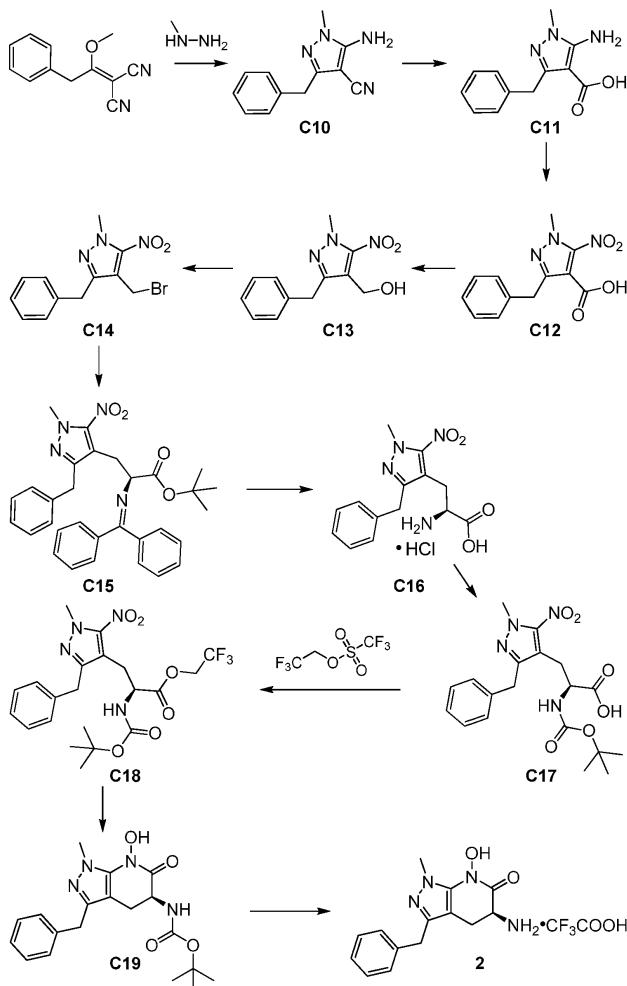
LCMS *m/z* 259.2 (M+1). ^1H NMR (400 MHz,

CD_3OD) δ 2.85 (ddd, $J=14.6, 13.7, 1.0$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J=14.6, 7.4$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J=13.7, 7.4$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.26-7.36 (m, 5H), 7.57 (d, $J=0.8$ Hz, 1H).

[0249]

[0250] 실시예 2

[0251] (5S)-5-아미노-3-벤질-7-하드록시-1-메틸-1,4,5,7-테트라하이드로-6H-페라졸로[3,4-b]페리딘-6-온, 트리풀루오로아세테이트 염 (2)



[0252]

[0253]

단계 1. 5-아미노-3-벤질-1-메틸-1H-피라졸-4-카르보니트릴 (C10)의 합성. 에탄올 (120 mL) 중 (1-메톡시-2-페닐에틸리덴)말로노니트릴 (문현 [B. C. Kraybill et al., J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 12118-12128]의 방법에 의해 제조됨; 10 g, 50 mmol) 및 메틸히드라진 (2.3 g, 50 mmol)의 혼합물을 환류 하에 10 분 동안 가열하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 물 (200 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 C10을 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 10 g, 47 mmol, 94%.

[0254]

단계 2. 5-아미노-3-벤질-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (C11)의 합성. 물 (100 mL) 중 수산화나트륨 (10 g, 0.25 mol)의 용액에 C10 (5.00 g, 23.6 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 18 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 수성 층을 수성 1 N HCl을 사용하여 6 내지 7의 pH로 중화시킨 다음, EtOAc (3 x 150 mL)로 추출하였다. 중성 추출로부터의 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 1:1 EtOAc / 석유 에테르)에 의해 정제하여 C11을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 4.7 g, 20 mmol, 85%.

[0255]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.47 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 6.15 (br s, 2H), 7.10-7.26 (m, 5H), 11.80 (br s, 1H).

[0256]

단계 3. 3-벤질-1-메틸-5-니트로-1H-피라졸-4-카르복실산 (C12)의 합성. 물 (2 mL) 중 아질산나트륨 (3.00 g, 43.5 mmol)의 용액을 수성 테트라플루오로봉산 (48%, 500 mL) 중 C11 (5.00 g, 21.6 mmol)의 0°C 혼탁액에 적가 방식으로 천천히 첨가하였다. 반응물을 -5 내지 0°C에서 5 분 동안 유지한 다음, 내부 온도를 0°C 미만으로 유지하면서 30 분에 걸쳐 포화 수성 아질산나트륨 용액 중 구리 (5.0 g, 79 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응물을 -5 내지 0°C에서 1 시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 1:1 EtOAc / 석유 에테르)하여 C12를 연황색 고체로서 수득하였다. 수율: 3.5 g, 13 mmol,

60%.

[0257] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.98 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 7.12-7.26 (m, 5H).

[0258] 단계 4. (3-벤질-1-메틸-5-니트로-1H-피라졸-4-일)메탄올 (C13)의 합성. 보란-메틸 술퍼드 치체 (테트라하이드로푸란 중 2 M, 18 mL, 36 mmol)를 테트라하이드로푸란 (120 mL) 중 C12 (4.7 g, 18 mmol)의 -20°C 용액에 적가한 다음, 반응 혼합물을 환류 하에 2 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 냉각시키고, 물 (100 mL)에 놓고, 김압 하에 농축시켰다. 나머지 수성 물질을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 C13을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 3.5 g, 14 mmol, 78%.

LCMS m/z 248.1 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.34

(t, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.68 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.23-7.36 (m, 5H).

[0259] [0260] 단계 5. 3-벤질-4-(브로모메틸)-1-메틸-5-니트로-1H-피라졸 (C14)의 합성. C13을 실시예 1에서의 C4의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 C14로 전환시켰다. C14를 오일로서 수득하였다. 수율: 969 mg, 3.12 mmol, 71%.

LCMS m/z 311.9

(M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.06 (br s, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 7.23-7.35 (m, 5H).

[0261] [0262] 단계 6. tert-부틸 3-(3-벤질-1-메틸-5-니트로-1H-피라졸-4-일)-N-(디페닐메틸렌)-L-알라니네이트 (C15)의 합성. C14를 실시예 1에서의 C5의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 C15로 전환시켰다. C15를 오일로서 수득하였다. 수율: 771 mg, 1.47 mmol, 47%.

LCMS m/z 525.1 (M+1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 9H), 3.20 (dd,

ABX 패턴의 절반, $J=13.8, 9.9$ Hz, 1H), 3.32 (dd, ABX 패턴의 절반, $J=13.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.28 (dd, $J=9.9, 3.7$ Hz, 1H), 6.71 (br d, $J=7$ Hz, 2H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.31-7.42 (m, 6H), 7.62-7.65 (m, 2H).

[0263] [0264] 단계 7. 3-(3-벤질-1-메틸-5-니트로-1H-피라졸-4-일)-L-알라닌, HCl 염 (C16)의 합성. C15 (505 mg, 0.963 mmol)를 아세토니트릴 (10 mL) 중에 용해시키고, 진한 수성 HCl (3 mL)로 처리하였다. 반응물을 환류 하에 20 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르와 1 N 수성 HCl 사이에 분배하였다. 수성 층을 디에틸 에테르로 1회 세척한 다음, 톨루엔과 함께 공비시키면서 김압 하에 농축시켜 조 C16을 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

LCMS m/z 305.1

(M+1). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.20 (dd, ABX 패턴의 절반, $J=14.4, 7.5$ Hz, 1H), 3.34 (dd, ABX 패턴의 절반, $J=14.5, 7.5$ Hz, 1H, 가정치임; 용매 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 3.80 (dd, $J=7.6, 7.5$ Hz, 1H), 4.03 (AB 사중선, $J_{\text{AB}}=15.8$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=15.9$ Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 7.19-7.31 (m, 5H).

[0265] [0266] 단계 8. 3-(3-벤질-1-메틸-5-니트로-1H-피라졸-4-일)-N-(tert-부톡시카르보닐)-L-알라닌 (C17)의 합성. C16 (≤ 0.963 mmol)을 물 (10 mL) 및 1,4-디옥산 (10 mL)의 혼합물 중에 혼탁시켰다. 트리에틸아민 (97%, 0.464 mL, 3.23 mmol)을 첨가하고, 이어서 디-tert-부틸 디카르보네이트 (98%, 360 mg, 1.62 mmol)를 첨가하고, 반응물을 18 시간 동안 교반되도록 하였다. 추가의 트리에틸아민 (2 당량) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (0.5 당량)를 반응물에 첨가하고, 교반을 추가로 2 시간 동안 계속하였다. 반응물을 EtOAc 와 수성 시트르산 용액 사이에 분배하였다. 수성 층 (pH 약 5)을 EtOAc 로 2회 추출하고, 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 C17을 오일로서 수득하였다. 수율: 266 mg, 0.658 mmol, 68% (단계 7로부터).

LCMS m/z 405.2 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (br s, 9H),

3.02 (dd, $J=14, 9$ Hz, 1H), 3.26 (br dd, $J=14, 5$ Hz, 1H), 4.02 (AB 사중선, 2 개의 다운펄드 피크는 넓음, $J_{\text{AB}}=15.6$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=26.4$ Hz, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.42-4.51 (br m, 1H), 5.00 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H).

[0267] [0268] 단계 9. 2,2,2-트리플루오로에틸 3-(3-벤질-1-메틸-5-니트로-1H-피라졸-4-일)-N-(tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트 (C18)의 합성. 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 (198 mg, 0.853 mmol)를 테트라하이드로푸란 (5 mL) 중 C17 (266 mg, 0.658 mmol) 및 트리에틸아민 (0.229 mL, 1.64 mmol)의 용액에 첨가하고,

혼합물을 60°C에서 19 시간 동안 가열한 다음, 실온에서 4 일 동안 교반되도록 하였다. 진공 하에 휘발성 물질을 제거한 후, 잔류물을 디에틸 에테르와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (구배: 헵탄 중 0% → 40% EtOAc)를 이용하여 정제하여 C18을 황색 오일로서 수득하였다. 수율: 218 mg, 0.448 mmol, 68%.

LCMS m/z

387.2 [(M-CO₂ 및 2-메틸프로프-1-엔)+1]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (br s, 9H), 3.06 (dd, ABX 패턴의 철반, J=14.0, 8.8 Hz, 1H), 3.17 (br dd, ABX 패턴의 철반, J=14, 6 Hz, 1H), 4.01 (AB 사중선, 2 개의 다운필드 피크는 넓음, J_{AB}=15.6 Hz, Δν_{AB}=33 Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.41-4.58 (m, 3H), 4.88 (br d, J=8 Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 5H).

[0269]

[0270] 단계 10. tert-부틸 [(5S)-3-벤질-7-히드록시-1-메틸-6-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-페라졸로[3,4-b]페리딘-5-일]카르바메이트 (C19)의 합성. 페리딘 (10 mL) 중 C18 (215 mg, 0.442 mmol) 및 탄소 상 5% 백금 (172 mg)의 혼합물을 파르 진탕기 상에서 30 psi 수소에서 3 시간 동안 수소화시켰다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 패드를 EtOAc (30 mL) 및 메탄올 (10 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 백색 고체 55 mg을 수득하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (구배: 헵탄 중 0% → 100% EtOAc, 이어서 EtOAc 중 0% → 15% 메탄올, 이어서 디클로로메탄 중 15% 메탄올로 용리)를 이용하여 정제하여 C19를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 50 mg, 0.13 mmol, 29%. 상기 기재된 연화처리로부터의 여과물을 정제하여 추가의 생성물을 수득할 수 있었다.

LCMS m/z 373.2 (M+1). ¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ 1.45 (br s, 9H), 2.42 (dd, J=14.8, 13.7 Hz, 1H), 2.70 (dd, J=14.9, 7.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.36-4.43 (m, 1H), 7.15-7.29 (m, 5H).

[0271]

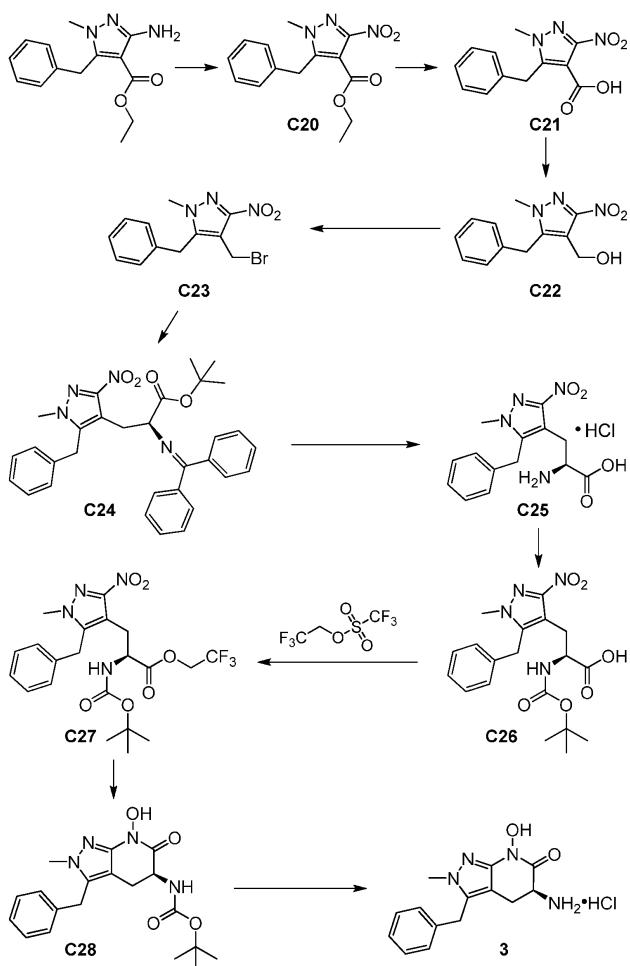
[0272] 단계 11. 실시예 2의 합성. 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 디클로로메탄 (2 mL) 중 C19 (21 mg, 0.056 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반되도록 하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 실시예 2에 대한 베이지색 고체를 수득하였다. 수율: 20 mg, 0.052 mmol, 93%.

[0273] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.55 (dd, J=14, 14 Hz, 1H), 2.86 (dd, J=14.4, 7.4 Hz, 1H), 3.89-3.91 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.34 (dd, J=13.7, 7.4 Hz, 1H), 7.17-7.31 (m, 5H).

[0274] 실시예 3

[0275]

(5S)-5-아미노-3-벤질-7-하드록시-2-메틸-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-b]파리딘-6-온, HCl 염 (3)



[0276]

[0277]

단계 1. 에틸 5-벤질-1-메틸-3-니트로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (C20)의 합성. 과봉산나트륨 4수화물 (95%, 3.12 g, 19.3 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (10 mL)의 혼합물을 75°C로 가열하였다. 여기에 트리플루오로아세트산 중 에틸 3-아미노-5-벤질-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (문헌 [Y. Xia et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 4372-4377]의 방법에 따라 제조됨; 1.00 g, 3.86 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 75°C에서 2.5 시간동안 반응되도록 하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 물에 봇고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시키고; 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: 헵탄 중 30% EtOAc)를 통해 정제하여 C20을 암황색 오일로서 수득하였다. 수율: 333 mg, 1.15 mmol, 30%.

LCMS

m/z 290.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.33 (br s, 2H), 4.34 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H).

[0278]

[0279]

단계 2. 5-벤질-1-메틸-3-니트로-1H-피라졸-4-카르복실산 (C21)의 합성. 수산화리튬 (1 M 수용액, 4.11 mL, 4.11 mmol)을 테트라히드로포란 (8 mL) 및 메탄올 (4 mL) 중 C20 (793 mg, 2.74 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 20 시간 동안 교반되도록 하였다. 진공 하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 1 N 수성 HCl을 사용하여 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 C21을 오일로서 수득하였다. 수율: 656 mg, 2.51 mmol, 92%.

LCMS *m/z* 260.1

(M-1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.79 (s, 3H), 4.47 (br s, 2H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H).

[0280]

[0281]

단계 3. (5-벤질-1-메틸-3-니트로-1H-피라졸-4-일)메탄올 (C22)의 합성. 테트라히드로포란 중 보란의 용액 (1

M, 10.0 mL, 10.0 mmol)을 테트라하이드로푸란 (20 mL) 중 C21 (656 mg, 2.51 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 50°C로 5 시간 동안 가열하였다. 반응물을 물 (50 mL)에 천천히 첨가하고, 0.5 N HCl을 사용하여 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 진공 하에 농축시켜 C22를 무색 오일로서 수득하였다. 수율: 583 mg, 2.36 mmol, 94%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.76 (s,

[0282] 3H), 4.12 (s, 2H), 4.77 (br s, 2H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H).

[0283] 단계 4. 5-벤질-4-(브로모메틸)-1-메틸-3-니트로-1H-피라졸 (C23)의 합성. 삼브로민화인 (0.253 mL, 2.67 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL) 중 C22 (134 mg, 0.542 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 이를 냉수와 추가의 디클로로메탄 사이에 분배하고, 유기 층을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 헵탄 중 30% EtOAc)를 이용하여 정제하여 C23을 무색 오일로서 수득하였다. 수율: 143 mg, 0.461 mmol, 85%.

LCMS m/z 312.0

(M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.75 (s, 3H), 4.13 (br s, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H).

[0284] [0285] 단계 5. tert-부틸 3-(5-벤질-1-메틸-3-니트로-1H-피라졸-4-일)-N-(디페닐메틸렌)-L-알라니네이트 (C24)의 합성. C23을 실시예 1에서의 C5의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 C24로 전환시켰다. C24를 무색 유리로서 수득하였다. 수율: 194 mg, 0.370 mmol, 80%.

LCMS m/z 525.3 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H), 3.24 (dd, J=14.0, 9.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, J=14.0, 4.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.86 (d, J=17.0 Hz, 1H), 4.27 (d, J=17.1 Hz, 1H), 4.36 (dd, J=9.7, 4.0 Hz, 1H), 6.70-6.77 (m, 2H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.31-7.44 (m, 6H), 7.60-7.64 (m, 2H).

[0286] 단계 6. 3-(5-벤질-1-메틸-3-니트로-1H-피라졸-4-일)-L-알라닌, HCl 염 (C25)의 합성. 진한 HCl (12 M, 0.156 mL, 1.87 mmol)을 아세토니트릴 (10 mL) 중 C24 (194 mg, 0.370 mmol)의 용액에 천천히 첨가하고, 반응물을 50°C에서 4 시간 동안 가열하였다. 진공 하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 디에틸 에테르 (50 mL)와 물 (10 mL) 사이에 분배하고, 수성 층을 디에틸 에테르로 2회 세척하였다. 감압 하에 수성 층을 농축시켜 C25를 무색 고체로서 수득하였다. 수율: 125 mg, 0.367 mmol, 99%.

LCMS m/z 305.1 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.28 (dd, J=14.6, 7.0 Hz, 1H, 가정치임; 용매 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 3.50 (dd, J=14.6, 7.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.04 (dd, J=7.4, 7.4 Hz, 1H), 4.20 (AB 사중선, J_{AB}=17.1 Hz, Δν_{AB}=22.9 Hz, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H).

[0288] 단계 7. 3-(5-벤질-1-메틸-3-니트로-1H-피라졸-4-일)-N-(tert-부톡시카르보닐)-L-알라닌 (C26)의 합성. 디-tert-부틸 디카르보네이트 (96.9 mg, 0.444 mmol)를 물 (10 mL) 중 C25 (125 mg, 0.367 mmol) 및 트리에틸아민 (0.208 mL, 1.48 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반되도록 하였다. 10% 수성 시트르산 용액을 사용하여 반응 혼합물을 pH 약 5로 산성화시킨 후, 이것을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 C26을 연황색 밤포체 (150 mg)로서 수득하였으며, 이를 직접 다음 단계에 사용하였다.

LCMS m/z 403.1 (M-1). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.36 (br s, 9H), 3.05 (br dd, J=14.0, 9.6 Hz, 1H), 3.40 (br dd, J=14.2, 5.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.17 (br AB 사중선, J_{AB}=17.2 Hz, Δν_{AB}=30 Hz, 2H), 4.42 (br dd, J=9.4, 5.5 Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H).

[0290] 단계 8. 2,2,2-트리플루오로에틸 3-(5-벤질-1-메틸-3-니트로-1H-피라졸-4-일)-N-(tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트 (C27)의 합성. 트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 (112 mg, 0.483 mmol)를 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중 C26 (\leq 0.367 mmol) 및 트리에틸아민 (0.13 mL, 0.93 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 18 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 진공 하에 농축시켜 C27을 오일로서 수득하였다. 수율: 135 mg, 0.278 mmol, 76% (단계 7로부터).

LCMS m/z 385.0 [(M-CO₂

및 2-메틸프로프-1-엔)-1]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (br s, 9H), 3.24-3.36 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.03-4.15 (m, 2H), 4.44-4.57 (m, 3H), 5.16 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.04 (br d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.25-7.36 (m, 3H).

[0292]

단계 9. tert-부틸 [(5S)-3-벤질-7-하드록시-2-메틸-6-옥소-4,5,6,7-테트라하드로-2H-피라졸로[3,4-b]페리딘-5-일]카르바메이트 (C28)의 합성. C27을 실시예 1에서의 C9의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 C28로 전환시켰다. C28을 무색 고체로서 수득하였다. 수율: 71 mg, 0.19 mmol, 68%.

LCMS m/z 373.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.46 (s, 9H), 2.57 (dd, $J=15.0, 13.3$ Hz, 1H), 2.79 (br dd, $J=15, 7$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.42 (br dd, $J=13, 7$ Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H).

[0294]

단계 10. 실시예 3의 합성. C28 (68 mg, 0.18 mmol)을 1,4-디옥산 (4 M, 2 mL, 8 mmol) 중 HCl의 용액과 합하고, 반응을 실온에서 45 분 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 진공 하에 농축시킨 후, 고체 잔류물을 디에틸에테르로 슬러리로 만들어 점착성 고체를 수득하였다. 이것을 메탄올 중에 용해시키고, 진공 하에 농축시켜 실시예 3에 대한 고체를 수득하였다. 수율: 49 mg, 0.16 mmol, 88%.

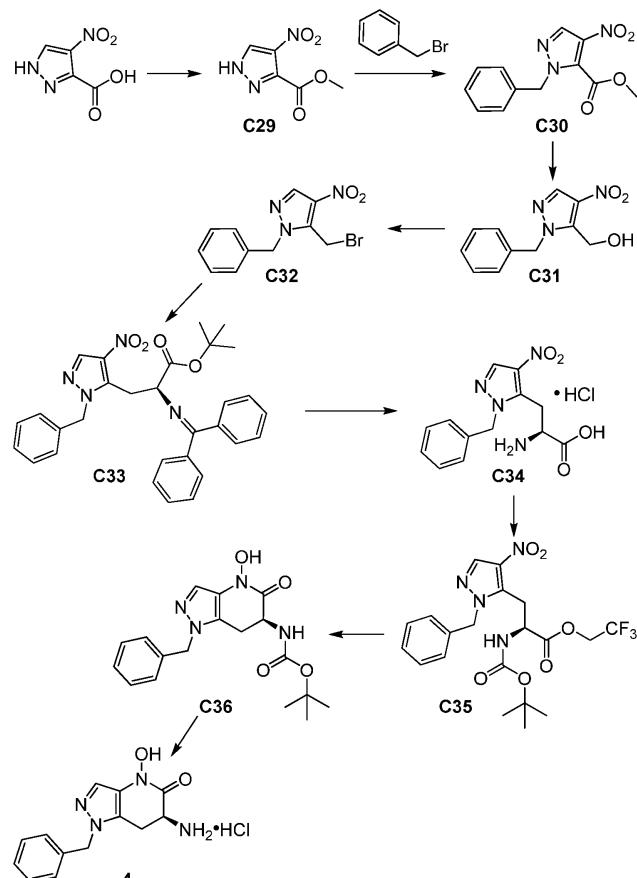
LCMS m/z 273.2 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.65 (dd, $J=14, 14$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J=14.5, 7.4$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.07 (AB 사중선, $J_{AB}=16.5$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=13.4$ Hz, 2H), 4.35 (dd, $J=13.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H).

[0296]

실시예 4

(6S)-6-아미노-1-벤질-4-하드록시-1,4,6,7-테트라하드로-5H-피라졸로[4,3-b]페리딘-5-온, HCl 염 (4)



[0299]

단계 1. 메틸 4-나트로-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (C29)의 합성. 발연 황산 (4 mL)을 메탄올 (200 mL) 중 4-나트로-1H-피라졸-3-카르복실산 (16.0 g, 102 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 24 시간 동안 교

반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 고체를 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 C29를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 17.1 g, 99.9 mmol, 98%.

[0301] LCMS m/z 170.0 (M-1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.05 (s, 3H), 8.40 (s, 1H).

[0302] 단계 2. 메틸 1-벤질-4-니트로-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (C30)의 합성. 아세톤 (500 mL) 중 C29 (17.1 g, 99.9 mmol)의 용액에 벤질 브로마이드 (11.8 mL, 99.8 mmol) 및 탄산칼륨 (13.8 g, 99.8 mmol)을 첨가하고, 반응물을 환류 하에 2.25 시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 물과 디클로로메탄 사이에 분배하였다. 수성 층을 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 오일을, 28 mmol의 C29에 대해 수행한 매우 유사한 반응으로부터 유도된 물질과 합하고, 실리카 겔 크로마토그래피 (구배: 헵탄 중 0% \rightarrow 40% EtOAc)를 통해 정제하였다. 덜 극성의 이성질체를 수집하여 C30을 오일로서 수득하였다. 수율: 7.07 g, 27.1 mmol, 21%. C30 및 크로마토그래피로부터의 보다 극성의 위치이성질체 물질에 대해 수행된 NOE 연구를 바탕으로 C30의 위치화학을 지정하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.92 (s, 3H), 5.49 (s, 2H), 7.24-7.28 (m,

[0303] 2H), 7.34-7.39 (m, 3H), 8.07 (s, 1H).

[0304] 단계 3. (1-벤질-4-니트로-1H-피라졸-5-일)메탄올 (C31)의 합성. 수소화붕소나트륨 (1.44 g, 38.0 mmol)을 테트라히드로푸란 (100 mL) 중 C30 (4.97 g, 19.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 메탄올 (약 3.9 mL)을 발포가 제어되도록 하는 속도로 적가하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 그 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 물 (1 mL)로 켄칭한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 C31을 밝은 분홍색 고체로서 수득하였다. 수율: 4.08 g, 17.5 mmol, 92%.

[0305] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.99 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.25-7.37 (m, 5H), 8.16 (s, 1H).

[0306] 단계 4. 1-벤질-5-(브로모메틸)-4-니트로-1H-피라졸 (C32)의 합성. C31을 실시예 1에서의 C4의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 C32로 전환시켰다. C32를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.69 g, 5.71 mmol, 66%.

LCMS m/z 296.1 (M+1). ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 4.72 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 3H), 8.17 (s, 1H).

[0307]

[0308] 단계 5. tert-부틸 3-(1-벤질-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-N-(디페닐메틸렌)-L-알라니네이트 (C33)의 합성. C32를 실시예 1에서의 C5의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 C33으로 전환시켰다. C33을 오일로서 수득하였다. 수율: 1.29 g, 2.53 mmol, 72%.

LCMS m/z 511.3 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 9H), 3.50 (dd, $J=14.2, 10.2$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J=14.1, 3.6$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J=10.2, 3.7$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 6.72-6.76 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 9H), 7.60-7.64 (m, 2H), 8.10 (s, 1H).

[0309] 단계 6. 3-(1-벤질-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-L-알라닌, HC1 염 (C34)의 합성. C33 (652 mg, 1.28 mmol)을 실시예 3에서의 C25의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 C34로 전환시켰다. C34를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

LCMS m/z 291.2 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.59 (dd, ABX 패턴의 절반, $J=14.8, 6.7$ Hz, 1H), 3.71 (dd, ABX 패턴의 절반, $J=14.7, 8.4$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J=8.2, 6.8$ Hz, 1H), 5.49 (AB 사중선, $J_{AB}=15.9$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=24.4$ Hz, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 3H), 8.27 (s, 1H).

[0310] 단계 7. 2,2,2-트리플루오로에틸 3-(1-벤질-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-N-(tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트 (C35)의 합성. C34를 실시예 2에서의 C16에서 C18로의 변환에 대한 일반적 절차에 따라 C35로 전환시켰다. C35를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 448 mg, 0.948 mmol, 74% (단계 6으로부터).

LCMS m/z 373.1 [(M-CO₂ 및 2-

메틸프로포-1-엔)+1]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 3.54 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.39-4.61 (m, 3H), 5.26 (br d, J=7 Hz, 1H), 5.46 (AB 사중선, 2 개의 다운필드 피크는 넓음, $J_{AB}=15.6$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=34$ Hz, 2H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 3H), 8.16 (s, 1H).

[0313]

[0314] 단계 8. tert-부틸 [(6S)-1-벤질-4-하이드록시-5-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-파라졸로[4,3-b]파리딘-6-일]카르바메이트 (C36)의 합성. C35를 실시예 1에서의 C9의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 C36으로 전환시켰다. C36을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 32 mg, 0.089 mmol, 10%; 수율은 회수된 출발 물질을 기초로 하여 32% 였다.

LCMS

m/z 359.2 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.45 (s, 9H), 2.81 (br dd, J=16, 13 Hz, 1H), 3.24 (dd, J=15.8, 7.4 Hz, 1H), 4.53 (br dd, J=13, 7.5 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.26-7.38 (m, 3H), 7.37 (s, 1H).

[0315]

[0316] 단계 9. 실시예 4의 합성. C36을 실시예 3에서의 3의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 실시예 4로 전환시켰다. 실시예 4를 고체로서 수득하였다. 수율: 27 mg, 정량적.

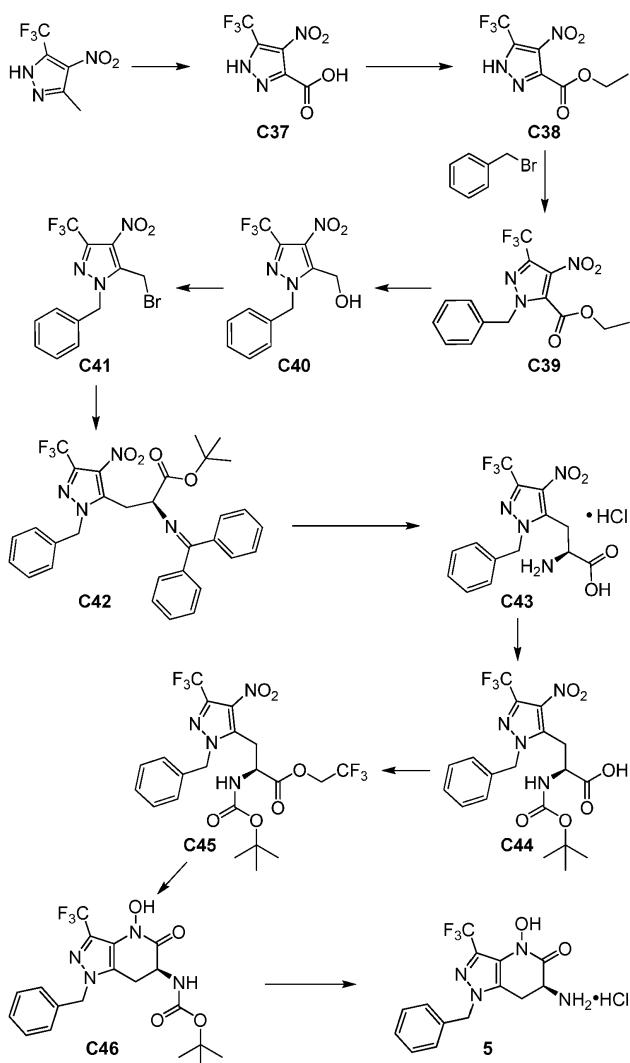
LCMS m/z 241.3 [(M-H₂O)+1]. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.90

(dd, J=15.4, 13.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, J=15.3, 7.8 Hz, 1H), 4.48 (dd, J=13.5, 7.9 Hz, 1H), 5.35 (AB 사중선, $J_{AB}=15.8$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=16.7$ Hz, 2H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.45 (s, 1H).

[0317]

실시예 5

[0319] (6S)-6-아미노-1-벤질-4-하이드록시-3-(트리플루오로메틸)-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-파라졸로[4,3-b]파리딘-5-온, HCl 염 (5)



[0320]

단계 1. 4-니트로-5-(트리플루오로메틸)-1H-페라졸-3-카르복실산 (C37)의 합성. 과망가니즈산칼륨 (56.7 g, 359 mmol)을 물 (400 mL) 중 3-메틸-4-니트로-5-(트리플루오로메틸)-1H-페라졸 (PCT 국제 출원 WO 2006046135 (B. A. Acker et al., 2006)에 기재된 바와 같이 3-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-페라졸로부터 제조함; 20.0 g, 102.5 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 12 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드에 통과시키고, 여과물을 전한 HCl을 사용하여 산성화시킨 다음, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 C37을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 20.0 g, 88.9 mmol, 87%.

LCMS

m/z 224.0 (M-1). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 119.5 (q, $J_{\text{CF}}=269$ Hz), 130.9, 133.7, 134.4 (q, $J_{\text{CF}}=39$ Hz), 157.4.

단계 2. 에틸 4-니트로-5-(트리플루오로메틸)-1H-페라졸-3-카르복실레이트 (C38)의 합성. 에탄올 (200 mL) 중 C37 (20.0 g, 88.9 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. HCl 기체를 반응 혼합물을 통해 1 시간 동안 베블링한 다음, 반응물을 실온으로 가온하고, 12 시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 동일한 방식으로 HCl 기체로 1 시간 동안 처리하였다. 이것을 실온으로 다시 가온하고, 추가로 12 시간 동안 교반하고, 이 때 이것을 진공 하에 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석하였다. 물로 세척한 후, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 물질을 펜tan으로 연화처리하여 C38을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 12.0 g, 47.4 mmol, 53%.

LCMS m/z 252.0 (M-1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ

1.43 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.52 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 11.66 (br s, 1H).

단계 3. 에틸 1-벤질-4-니트로-3-(트리플루오로메틸)-1H-페라졸-5-카르복실레이트 (C39)의 합성. C38을, 반응을 2 시간 동안만 진행되도록 한 것을 제외하고는 실시 예 1에서의 C2의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 C39로 전환시켰다. C39, 주요 위치이성질체를 황색 액체로서 수득하였다. C39에 대해 수행된 HMBC 실험을 바탕으로 알킬화의 위치화학을 지정하였다. 수율: 5.0 g, 15 mmol, 74%.

GCMS *m/z*

343.1 (M). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.37 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 5.60 (s, 2H), 7.28-7.41 (m, 5H).

단계 4. [1-벤질-4-니트로-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]메탄올 (C40)의 합성. C39를 실시에 4에서의 C31의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 C40으로 전환시켰다. 반응이 완결된 후, 이 경우에는 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc와 1 N 수성 HCl 사이에 분배하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 경제를 실리카 젤 크로마토그래피 (용액액: 석유 에테르 중 10% EtOAc)에 의해 수행하여 C40을 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 3.5 g, 12 mmol, 80%.

GCMS m/z 301.1 (M). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

2.63 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H, 가정치임; 용데
피크에 의해 부분적으로 가려짐), 7.36-7.43 (m, 3H).

단계 5. 1-벤질-5-(브로모메틸)-4-나트로-3-(트리플루오로메틸)-1H-파라졸 (C41)의 합성. 사브로민화탄소 (0.80 g, 2.4 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.70 g, 2.7 mmol)을 디클로로메탄 (40 mL) 중 C40 (0.40 g, 1.3 mmol)의 0°C 용액에 첨가하고, 반응물을 0°C에서 30 분 동안 교반되도록 하였다. 물로 세척한 후, 반응 혼합물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: 석유에테르 중 5% EtOAc)하여 C41을 황색 오일로서 수득하였다. 수율: 0.44 g, 1.2 mmol, 92%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.67 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 7.26-7.30 (m,

2H, 가정치임; 용매 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 7.37-7.45 (m, 3H).

단계 6. tert-부틸 3-[1-벤질-4-니트로-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-N-(디페닐메틸렌)-L-알라니네이트 (C42)의 합성. 디클로로메탄 (13 mL) 중 C41 (595 mg, 1.63 mmol)의 용액에 tert-부틸 N-(디페닐메틸렌)글리시네이트 (98%, 640 mg, 2.12 mmol) 및 0-알릴-N-(9-안트라센일메틸)신코니디늄 브로마이드 (95%, 104 mg, 0.163 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -30°C 로 냉각시키고, 수산화세슘 (357 mg, 2.12 mmol)을 첨가하고; 반응물을 -30°C 에서 16 시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 -30°C 에서 수성 염화암모늄 용액으로 켄칭하고, 실온으로 가온되도록 하고, 이어서 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 황산마그

네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 젤 크로마토그래피 (구배: 헵탄 중 5% → 25% EtOAc)를 이용하여 정제하여 C42를 황색 오일로서 수득하였다. 수율: 154 mg, 0.266 mmol, 16%.

LCMS *m/z* 579.3 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 3.49 (dd, *J*=14.2, 10.3 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J*=14.2, 3.5 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J*=10.2, 3.4 Hz, 1H), 5.31 (d, *J*=15.4 Hz, 1H), 5.73 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 6.67-6.72 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.32-7.47 (m, 9H), 7.60-7.66 (m, 2H).

[0332] 단계 7. 3-[1-벤질-4-나트로-3-(트리플루오로메틸)-1H-페라졸-5-일]-L-알라닌, HCl 염 (C43)의 합성. C42 (120 mg, 0.207 mmol)를 1,4-디옥산 중 HCl의 용액 (4 M, 5 mL)으로 처리하고, 반응 혼합물을 100°C로 2 시간 동안 가열하였다. 이어서, 이것을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 1 M 수성 HCl로 희석하였다. 디에틸 에테르로 세척한 후, 수성 층을 농축시켜 조 C43을 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 60 mg, 0.15 mmol, 72%.

APCI *m/z* 358.9 (M+1). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.52-3.73 (m, 1H), 3.77-3.90 (m, 1H), 4.14-4.26 (m, 1H), 5.64 (AB 사중선, 2 개의 다운펄드 피크는 없음, *J*_{AB}=16 Hz, Δ*v*_{AB}=50 Hz, 2H), 7.26-7.44 (m, 5H), 8.73 (br s, 3H).

[0333] [0335] 단계 8. 3-[1-벤질-4-나트로-3-(트리플루오로메틸)-1H-페라졸-5-일]-N-(tert-부톡시카르보닐)-L-알라닌 (C44)의 합성. C43을 실시예 2에서의 C17의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 C44로 전환시켰다. 이 경우에, 반응을 30 분 동안 수행하고, 이 때, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 수성 염화암모늄 용액과 혼합하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 n-펜тан으로 연화처리하여 C44를 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.80 g, 1.7 mmol, 91%.

LCMS *m/z* 457.0 (M-1). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.26 (br s, 9H), 3.10-3.23 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 1H), 4.00-4.13 (m, 1H), 5.56 (AB 사중선, *J*_{AB}=15.8 Hz, Δ*v*_{AB}=40.1 Hz, 2H), 6.37 (br s, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.31-7.42 (m, 3H).

[0336] [0337] 단계 9. 2,2,2-트리플루오로에틸 3-[1-벤질-4-나트로-3-(트리플루오로메틸)-1H-페라졸-5-일]-N-(tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트 (C45)의 합성. C44를, 이 경우에는 반응을 50°C에서 18 시간 동안 수행한다는 것을 제외하고는 실시예 2에서의 C18의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 C45로 전환시키고, 조 C45를 후속 단계에 크로마토그래피 정제 없이 사용하였다. 수율: 35 mg, 0.065 mmol, 77%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 3.48-3.60 (m, 2H), 4.39-4.63 (m, 3H), 5.25 (br d, *J*=7 Hz, 1H), 5.54 (AB 사중선, 2 개의 다운펄드 피크는 없음, *J*_{AB}=15.4 Hz, Δ*v*_{AB}=36 Hz, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.31-7.41 (m, 3H).

[0338] [0339] 단계 10. tert-부틸 [(6S)-1-벤질-4-히드록시-5-옥소-3-(트리플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-페라졸로[4,3-b]페리딘-6-일]카르바메이트 (C46)의 합성. C45를 실시예 1에서의 C9의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 C46으로 전환시켰다. 최종 물질을 헵탄과 함께 공비시켜 마지막 남은 미량의 페리딘을 제거함으로써, C46을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 16 mg, 0.038 mmol, 58%.

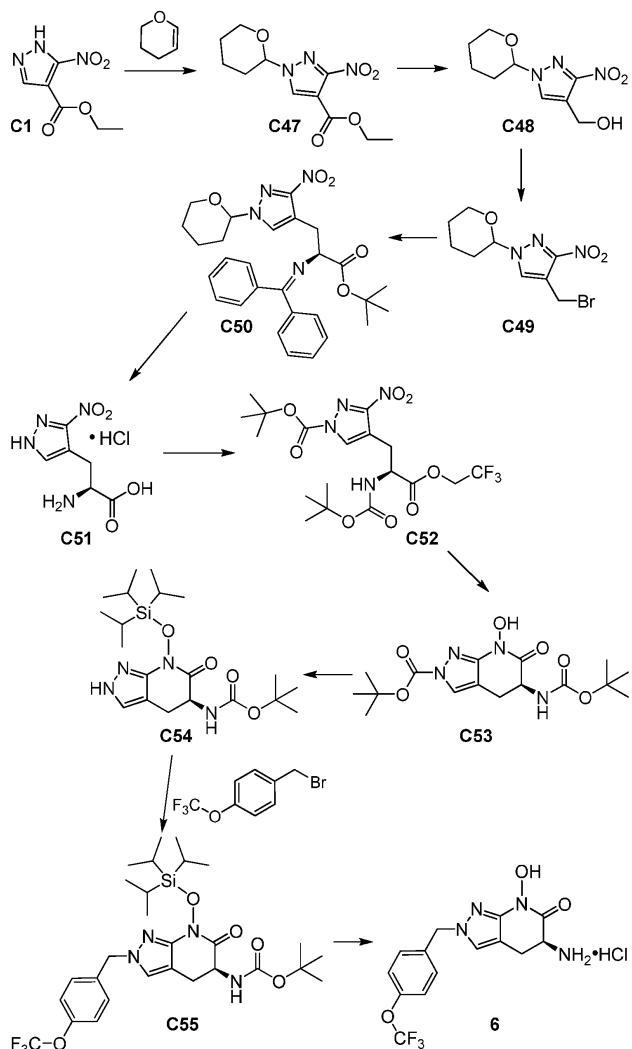
LCMS *m/z* 427.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.45 (s, 9H), 2.81 (dd, *J*=15.6, 13.6 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J*=15.8, 7.3 Hz, 1H), 4.56 (br dd, *J*=13.3, 7.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.29-7.39 (m, 3H).

[0340] [0341] 단계 11. 실시예 5의 합성. C46을 실시예 3에서의 3의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 실시예 5로 전환시켰다. 단리 후, 생성물을 메탄올과 함께 1회, 2-프로판올과 함께 2회, 그리고 헵탄과 함께 1회 공비시켜, 실시예 5에 대해 대한 고체를 수득하였다. 수율: 10 mg, 0.028 mmol, 69%.

LCMS *m/z* 327.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.92 (dd, *J*=15.4, 13.8 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J*=15.4, 7.8 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J*=13.7, 7.8 Hz, 1H), 5.41 (AB 사중선, *J*_{AB}=15.6 Hz, Δ*v*_{AB}=16.4 Hz, 2H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 3H).

[0342] [0343] 실시예 6

[0344] (5S)-5-아미노-7-히드록시-2-[4-(트리플루오로메톡시)벤질]-2,4,5,7-테트라하이드로-6H-페라졸로[3,4-b]페리딘-6-온, HCl 염 (6)



[0345]

[0346]

단계 1. 에틸 3-나트로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (C47)의 합성. 3,4-디히드로-2H-피란 (95%, 8.66 mL, 90.8 mmol)을 디클로로메탄 (120 mL) 중 C1 (11.2 g, 60.5 mmol) 및 파라-톨루엔솔 폰산 1수화물 (96%, 3.00 g, 15.1 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액에 이어서 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 C47을 오일 (18 g)로서 수득하였으며, 이를 직접 다음의 반응에 추가 정제 없이 사용하였다. C47의 위치화학을 NOE 실험: 테트라하이드로피란 메틴 신호의 증강을 일으키는 피라졸 CH의 조사에 의해 지지하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.47-1.76 (m, 3H), 1.93-2.04 (m, 2H), 2.14-2.21 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 4.33 (q, J=7.2 Hz, 2H), 5.42 (dd, J=8.6, 2.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H).

[0347]

[0348]

단계 2. [3-나트로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일]메탄올 (C48)의 합성. C47을 실시 예 1에서의 C3의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 C48로 전환시켰다. C48을 오일 (15.7 g)로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.49-1.78 (m, 3H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 4.03-4.09 (m, 1H), 4.82-4.83 (m, 2H), 5.43 (dd, J=8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.75-7.76 (m, 1H).

[0349]

[0350]

단계 3. 4-(브로모메틸)-3-나트로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸 (C49)의 합성. 트리페닐포스핀 (27.0 g, 103 mmol) 및 사브로민화탄소 (34.5 g, 103 mmol)를 디클로로메탄 (300 mL) 중 C48 (\leq 60.5 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 15 분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피 (구배: 햅탄 중 10% → 50% EtOAc)에 의해 정제하여 C49를 밝은 오렌지색 오일로서 수

득하였다. 수율: 10.6 g, 36.5 mmol, 60% (단계 1로부터).

[0351] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.76 (m, 3H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.14-2.21 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 4.03-4.09 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 5.42 (dd, $J=8.9, 2.8$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H).

[0352] 단계 4. tert-부틸 N-(디페닐메틸렌)-3-[3-니트로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-파라졸-4-일]-L-알라니네이트 (C50)의 합성. C49를 실시예 1에서의 C5의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 C50으로 전환시켰다. C50을 고체로서 수득하였으며, 이는 양성자 NMR 스펙트럼으로부터 부분입체이성질체의 대략 1:1 혼합물인 것으로 판단되었다. 수율: 14.9 g, 29.5 mmol, 81%.

[0353] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.42 and 1.44 (2 s, 9H), 1.51-1.72 (m, 3H), 1.82-2.10 (m, 3H), 3.25-3.33 (m, 1H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.55-3.69 (m, 1H), 3.86-3.98 (m, 1H), 4.22-4.29 (m, 1H), 5.33-5.39 (m, 1H), 6.83-6.89 and 6.90-6.96 (2 m, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 4H), 7.57-7.66 (m, 3H).

[0354] 단계 5. 3-(3-니트로-1H-파라졸-4-일)-L-알라닌, HCl 염 (C51)의 합성. C50 (14.8 g, 29.3 mmol)을 1,4-디옥산 중 HCl의 용액 (4 M, 200 mL)으로 처리하고, 반응물을 100°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 디에틸 에테르 및 1 M 수성 HCl로 처리하였다. 수성 상을 감압 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며; NMR 분석에서 약간의 테트라하이드로파란-보호된 화합물이 여전히 존재하는 것으로 나타났다. 따라서, 고체를 상기 반응 조건에 추가로 1.5 시간 동안 재적용하였다. 진공 하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 디에틸 에테르 및 1 M 수성 HCl로 처리하였다. 수성 층을 증발시켜 C51을 고체 (7.1 g)로서 수득하였으며, 이를 직접 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0355] LCMS m/z 199.1 (M-1). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.32 (dd, $J=14.9, 7.6$ Hz, 1H, 가정치임: 용매 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 3.57 (br dd, $J=14.9, 6.0$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J=7.6, 6.1$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H).

[0356] 단계 6. tert-부틸 4-[(2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-3-옥소-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)프로필]-3-니트로-1H-파라졸-1-카르복실레이트 (C52)의 합성. C51을 실시예 2에서의 C16에서 C18로의 전환에 대한 일반적 절차에 따라 C52로 전환시켰다. C52를 백색 고체 발포체로서 수득하였다. 수율: 8.0 g, 17 mmol, 57% (단계 5로부터).

[0357] LCMS m/z 381.1 [(M- CO_2 및 2-메틸프로프-1-엔)-1]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (s, 9H), 1.66 (s, 9H), 3.22 (dd, $J=14.7, 7.9$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J=14.8, 5.1$ Hz, 1H), 4.46-4.63 (m, 2H), 4.63-4.71 (m, 1H), 5.15 (br d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H).

[0358] 단계 7. tert-부틸 (5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-7-히드록시-6-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-파라졸로[3,4-b]파리딘-2-카르복실레이트 (C53)의 합성. C52를 실시예 1에서의 C9의 제조에 대한 일반적 절차에 따라 C53으로 전환시켰다. C53을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 3.6 g, 9.8 mmol, 68%.

[0359] LCMS m/z 369.0 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.65 (s, 9H), 2.58 (br dd, $J=14, 14$ Hz, 1H), 3.33-3.47 (m, 1H), 4.38-4.51 (m, 1H), 5.58-5.68 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 9.76 (br s, 1H).

[0360] 단계 8. tert-부틸 {(5S)-6-옥소-7-[(트리이소프로필실릴)옥시]-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-파라졸로[3,4-b]파리딘-5-일}카르바메이트 (C54)의 합성. 메탄올 (10 mL) 중 C53 (250 mg, 0.679 mmol)의 용액을 수산화리튬 수화물 (57.0 mg, 1.36 mmol)로 처리하고, 반응물을 15 분 동안 교반하였다. 용매를 실온에서 감압 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 수성 상을 진공 하에 30°C에서 농축시켜 단일-탈보호된 중간체를 밝은 오렌지색 고체 (130 mg) [LCMS m/z 269.1 (M+1)]로서 수득하였다. 이 물질의 일부 (80 mg)를 N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중에 용해시키고, 트리이소프로필실릴 클로라이드 (97%, 0.276 mL, 1.26 mmol) 및 이미다졸 (86.1 mg, 1.26 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반되도록 한 다음, 디에틸 에테르로 회석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 포화 수성 염화리튬 용액 및 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 세척한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (구배: 햅탄 중 30% → 40% EtOAc)에 의해 정제하여 C54를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 75 mg, 0.18 mmol, 42%.

LCMS *m/z* 425.3 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (d, *J*=7.5 Hz, 9H), 1.17 (d, *J*=7.5 Hz, 9H), 1.34-1.46 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 2.50 (br dd, *J*=14, 14 Hz, 1H), 3.42 (br dd, *J*=14, 7 Hz, 1H), 4.36-4.45 (m, 1H), 5.74-5.81 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 9.79 (br s, 1H).

[0361]

단계 9. *tert*-부틸 {(5S)-6-옥소-2-[4-(트리플루오로메톡시)벤질]-7-[(트리이소프로필실릴)옥시]-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-b]페리딘-5-일}카르바메이트 (C55)의 합성. 1-(브로모메틸)-4-(트리플루오로메톡시)벤젠 (144 mg, 0.565 mmol), 아이오딘화칼륨 (3.8 mg, 0.023 mmol) 및 탄산칼륨 (99%, 47.3 mg, 0.339 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 C54 (48 mg, 0.11 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 66 시간 동안 교반하였다. 디에틸 에테르로 희석한 후, 반응 혼합물을 물로 세척하였다. 유기 층을 포화 수성 염화리튬 용액으로 세척한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 젤 크로마토그래피 (구배: 헵탄 중 0% → 30% EtOAc)를 이용하여 정제하여 C55를 무색 오일로서 수득하였다. 수율: 37 mg, 0.062 mmol, 56%.

LCMS *m/z* 599.4 (M+1). ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (d, *J*=7.6 Hz, 9H), 1.12 (d, *J*=7.6 Hz, 9H), 1.28-1.40 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.46 (br dd, *J*=14, 14 Hz, 1H), 3.36 (br dd, *J*=14.5, 6.6 Hz, 1H), 4.33-4.42 (m, 1H), 5.14 (AB 사중선, *J*_{AB}=15.0 Hz, Δ*v*_{AB}=11.2 Hz, 2H), 5.73-5.80 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H).

[0363]

단계 10. 실시 예 6의 합성. C55 (36 mg, 0.060 mmol)를 1,4-디옥산 중 HCl의 용액 (4 M, 5 mL)으로 처리하고, 반응물을 2 시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 디에틸 에테르로 세척하여 실시 예 6에 대한 백색 고체를 수득하였다. 수율: 17 mg, 0.045 mmol, 75%.

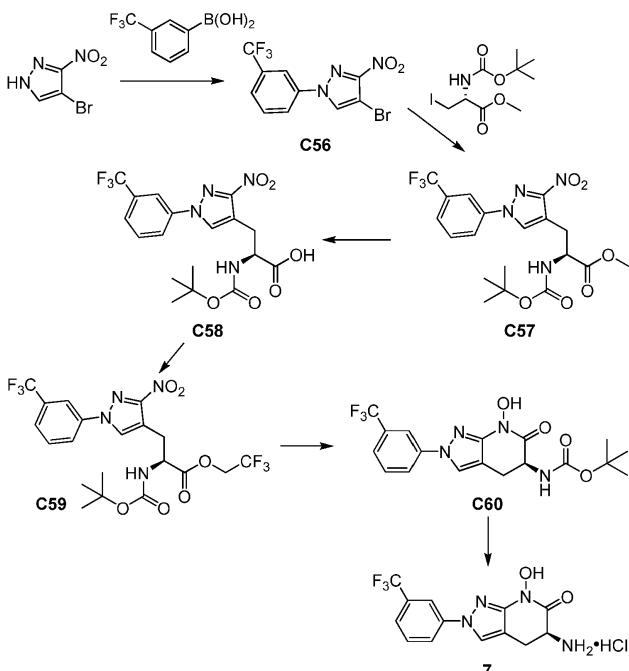
LCMS *m/z* 343.0 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.86

(ddd, *J*=14, 14, 1.1 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J*=14.6, 7.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J*=13.7, 7.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.25 (br d, *J*=8 Hz, 2H), 7.39 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.62-7.63 (br s, 1H).

[0365]

실시 예 7

(5S)-5-아미노-7-하이드록시-2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2,4,5,7-테트라하이드로-6H-피라졸로[3,4-b]페리딘-6-온, HCl 염 (7)



[0368]

단계 1. 4-브로모-3-니트로-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸 (C56)의 합성. 페리딘 (99%, 0.512 mL, 6.27 mmol) 및 [3-(트리플루오로메틸)페닐]보론산 (649 mg, 3.42 mmol)을 테트라하이드로푸란 (9 mL) 중 4-브로모-3-니트로-1H-피라졸 (596.6 mg, 3.108 mmol)의 용액에 첨가하고; 이어서 아세트산구리 (II) (99%, 855 mg, 4.66 mmol)를 첨가하고, 반응물을 42 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시킨 다음, EtOAc (5 mL)와 물 (5 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하고,

합한 유기 층을 물 (5 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고 감압 하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (구배: 헵탄 중 0% → 20% EtOAc)에 의해 정제하여 C56을 수득하였다. NOE 실험을 바탕으로 C56의 위치화학을 지정하였다. 수율: 779 mg, 2.32 mmol, 75%.

GCMS m/z 335, 337 (M^+). 1H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 7.68-7.76 (m, 2H), 7.94-7.98 (m, 1H), 7.99-8.01 (m, 1H), 8.14 (s, 1H).

[0370]

단계 2. 메틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-3-{3-니트로-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페라졸-4-일}-L-알라니네이트 (C57)의 합성. 건조 바이알에 아연 (99.5%, 494 mg, 7.52 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)를 채웠다. 트리메틸실릴 클로라이드 (95%, 0.20 mL, 1.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 격렬히 교반하였다. 황색 상청액을 시린지를 사용하여 제거하고, 아연 상의 액체가 더이상 색을 띠지 않을 때까지 아연을 N,N-디메틸포름아미드 (3 x 2 mL)로 세척하였다. 이어서, 아연이 자유-유동 형태가 될 때까지 열선총을 이용하여 활성화된 아연을 진공 하에 건조시켰다. 아연을 실온으로 냉각되도록 한 다음 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 메틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-3-아이오도-L-알라니네이트 (이는 내지 문헌 [S. van Zutphen et al., Tetrahedron Lett. 2007, 48, 2857-2859]에 따라 제조할 수 있음) (석유 에테르로부터 재결정화; 707 mg, 2.15 mmol)의 용액으로 처리하자; 반응 혼합물이 매우 뜨거워졌다. 박층 크로마토그래피 분석에 의해 출발 물질이 남아 있지 않을 때까지 (약 30 분) 혼합물을 실온에서 교반하였다. 아연 부가물의 회색 용액을 건조 플라스크로 옮기고, C56 (602 mg, 1.79 mmol)에 이어서 아세트산팔라듐 (II) (4.00 mg, 0.0180 mmol) 및 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (17.2 mg, 0.0360 mmol)로 처리하였다. 실온에서 42 시간 후, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 패드를 EtOAc (3 x 5 mL)로 세척하였다. 물 (5 mL)을 합한 여과물에 첨가하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (15 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 젤 크로마토그래피 (헵탄 중 0% → 40% EtOAc)에 의해 정제하여 약간의 불순물을 오염된 C57 (95 mg)을 수득하였다. 이 물질을 직접 다음 단계에 사용하였다.

LCMS m/z 359.1 [(M-

CO_2 및 2-메틸프로프-1-엔)+1]. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD), 특징적인 피크: δ 3.12 (dd, J=14.6, 9.7 Hz, 1H), 3.48 (dd, J=14.5, 5.1 Hz, 1H), 4.59 (J=9.7, 4.9 Hz, 1H).

[0372]

단계 3. N-(tert-부톡시카르보닐)-3-{3-니트로-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페라졸-4-일}-L-알라닌 (C58)의 합성.

[0374]

C57을 실시예 3에서의 C21의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 C58로 전환시켰다. C58을 불순물을 여전히 함유하는 고체 (96 mg)로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

LCMS m/z 443.2 (M-1). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), 특징적인

피크: δ 3.11 (dd, J=14.5, 9.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, J=14.6, 4.8 Hz, 1H), 4.56 (dd, J=9.7, 4.6 Hz, 1H).

[0375]

단계 4. 2,2,2-트리플루오로에틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-3-{3-니트로-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페라졸-4-일}-L-알라니네이트 (C59)의 합성. 화합물 C58을 실시예 3에서의 C27의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 C59로 전환시켰다. 이 경우에, 정제를 실리카 젤 크로마토그래피 (구배: 헵탄 중 0% → 30% EtOAc)를 이용하여 수행하여 불순물을 여전히 함유하는 C59 (98.9 mg)를 수득하였다. 이 물질을 직접 후속 단계에 사용하였다.

LCMS m/z 427.1 [(M- CO_2 및 2-메틸프로프-1-엔)+1]. 1H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$), 특징적인 피크: δ 3.30-3.39 (m, 1H), 3.52 (dd, J=14.9, 5.4 Hz, 1H), 4.49-4.66 (m, 2H).

[0377]

단계 5. tert-부틸 {(5S)-7-히드록시-6-옥소-2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-페라졸로[3,4-b]페리딘-5-일}카르바메이트 (C60)의 합성. 화합물 C59를 실시예 1에서의 C9의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 C60으로 전환시켰다. C60을 고체로서 수득하였다. 수율: 17.4 mg, 0.0422 mmol, 2% (단계 2로부터).

LCMS m/z 357.3 [(M -

(2-메틸프로프-1-엔))+1]. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.48 (s, 9H), 2.84 (br dd, J=15, 14 Hz, 1H), 3.15 (dd, J=15.1, 7.1 Hz, 1H), 4.53 (br dd, J=13.3, 7.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.97 (br d, J=8 Hz, 1H), 8.04-8.07 (m, 1H), 8.17 (br s, 1H).

[0379]

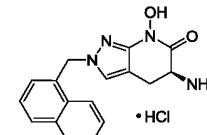
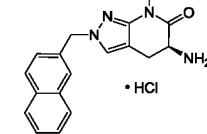
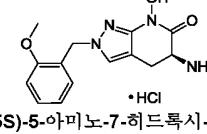
단계 6. 실시예 7의 합성. C60 (17.4 mg, 0.0422 mmol)을 1,4-디옥산 중 HCl의 용액 (4 M, 0.5 mL)과 혼합하고, 반응을 18 시간 동안 교반하였다. 디에틸 에테르 (2 mL)를 첨가하고; 수득된 생성물을 여과에 의해 수집하

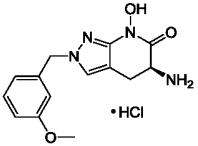
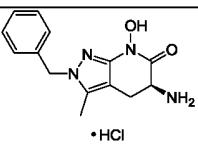
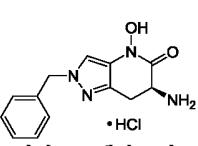
고, 디에틸 에테르 (3×3 mL)로 세척하여 실시예 7에 대한 회백색 고체를 수득하였다. 수율: 11.7 mg, 0.0336 mmol, 80%.

[0381] LCMS m/z 313.1 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.96 (ddd, $J=14.7, 13.7, 1.4$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J=14.8, 7.4$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J=13.5, 7.4$ Hz, 1H), 7.59 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.68 (br dd, $J=8, 8$ Hz, 1H), 7.98-8.02 (m, 1H), 8.07-8.09 (m, 1H), 8.29 (d, $J=1.1$ Hz, 1H).

[0382] 비-결정적으로 변화시키면서, 본원에 논의된 방법을 이용하여 하기 표 1에 제공된 바와 같은 화합물을 제조하였다:

표 1

실시예 번호	구조 및 IUPAC 명칭	제조 방법	^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD), 관찰된 퍼크, δ ; LCMS, 관찰된 이온 m/z (달리 나타내지 않는 한)
8	 $(5S)$ -5-[1-(1-나프탈렌메틸)-4,5,7-테트라하이드로파라졸로[3,4-b]파리딘-6-온, HCl 염	실시예 1	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.73 (br dd, $J=14, 14$ Hz, 1H), 3.10 (br dd, $J=14, 7$ Hz, 1H), 4.29-4.44 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 7.35 (br d, $J=7$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=8.3, 7.1$ Hz, 1H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.90-8.00 (m, 2H), 8.17-8.21 (m, 1H), 8.52-8.66 (br m, 2H), 10.7 (v br s, 1H); 309.3
9	 $(5S)$ -5-[1-(1-나프탈렌메틸)-4,5,7-테트라하이드로파라졸로[3,4-b]파리딘-6-온, HCl 염	실시예 1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.75 (dd, $J=14, 14$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J=15, 7$ Hz, 1H), 4.34-4.44 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 7.42 (dd, $J=8.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.87-7.94 (m, 3H), 8.51-8.62 (m, 2H), 10.7 (v br s, 1H); 309.0
10	 $(5S)$ -5-[1-(4-메톡시페닐메틸)-4,5,7-테트라하이드로파라졸로[3,4-b]파리딘-6-온, HCl 염	실시예 1	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.74 (br dd, $J=14, 14$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J=14.8, 7.3$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.30-4.45 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.91 (ddd, $J=7.5, 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.99-7.06 (m, 2H), 7.31 (ddd, $J=8.2, 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H), 8.54-8.67 (m, 3H), 10.7 (v br s, 1H); 289.2

11	 (5S)-5-아미노-7-하이드록시-2-(3-메톡시벤질)-2,4,5,7-테트라하이드로-6H-파라졸로[3,4-b]파리딘-6-온, HCl 염	설사 예 1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.75 (br dd, J=14, 14 Hz, 1H), 3.12 (dd, J=14.6, 7.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.31-4.45 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.80-6.90 (m, 3H), 7.26 (ddd, J=8.0, 7.3, 0.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.53-8.67 (m, 3H), 10.72 (br s, 1H); 289.1
12	 (5S)-5-아미노-2-벤질-7-하이드록시-3-페닐-2,4,5,7-테트라하이드로-6H-파라졸로[3,4-b]파리딘-6-온, HCl 염	설사 예 1	2.20 (s, 3H), 2.78 (dd, J=14, 14 Hz, 1H), 3.15 (dd, J=14.3, 7.6 Hz, 1H), 4.39 (dd, J=13.6, 7.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 3H); 273.3
13	 (6S)-6-아미노-2-벤질-4-하이드록시-2,4,6,7-테트라하이드로-5H-파라졸로[4,3-b]파리딘-5-온, HCl 염	설사 예 3 ¹	3.05 (dd, J=15.0, 13.8 Hz, 1H), 3.34 (dd, J=15.0, 7.5 Hz, 1H, 가정치임; 용매 파크에 의해 부분적으로 가려짐), 4.47 (dd, J=13.8, 7.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 7.26-7.37 (m, 5H), 7.63 (s, 1H); 259.1
14	 (5S)-5-아미노-7-하이드록시-2-페닐-2,4,5,7-테트라하이드로-6H-파라졸로[3,4-b]파리딘-6-온, HCl 염	설사 예 3 ²	2.96 (ddd, J=14, 14, 1.2 Hz, 1H), 3.36 (dd, J=14.6, 7.4 Hz, 1H), 4.48 (dd, J=13.7, 7.2 Hz, 1H), 7.30 (br t, J=7.4 Hz, 1H), 7.47 (br dd, J=8.6, 7.4 Hz, 2H), 7.70-7.73 (m, 2H), 8.14 (d, J=1 Hz, 1H); 245.2

15		실시 예 1	2.83 (ddd, $J=14, 14, 1$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J=14.5, 7.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.38 (dd, $J=13.9, 7.3$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.89 (br d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.24 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.51-7.52 (br s, 1H); 289.1
16		실시 예 1 ³	3.16 (br dd, $J=15, 14$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J=15.2, 7.4$ Hz, 1H), 4.55 (br dd, $J=14, 7$ Hz, 1H), 7.32 (br t, $J=8$ Hz, 1H), 7.48 (br dd, $J=8, 8$ Hz, 2H), 7.73 (br d, $J=8$ Hz, 2H), 8.17 (s, 1H); LCMS 227.4 [(M-H ₂ O)+1]
17		실시 예 1 ⁴	2.43 (s, 3H), 3.11 (dd, $J=14.9, 14.0$ Hz, 1H), 3.31-3.37 (m, 1H, 가정치임; 용매 페크에 의해 부분적으로 가려짐), 4.50 (dd, $J=13.9, 7.1$ Hz, 1H), 7.43-7.58 (m, 5H); 259.4
18		실시 예 1 ⁵	2.85 (ddd, $J=14.5, 13.9, 0.6$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J=14.5, 7.3$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.43 (dd, $J=13.9, 7.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=0.5$ Hz, 1H); LCMS m/z 181.2 (M-1)
19		실시 예 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.69-1.80 (m, 2H), 2.28-2.44 (m, 4H), 2.74 (br dd, $J=14, 14$ Hz, 1H), 3.09 (br dd, $J=14, 7$ Hz, 1H), 4.33-4.43 (br m, 1H), 4.67-4.77 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.56 (br s, 3H), 10.74 (br s, 1H); 223.2

20	<p>(5S)-5-아미노-7-하이드록시-2-이소프로필-2,4,5,7-테트라하이드로-6H-파라졸로[3,4-b]파리딘-6-온, HCl 염</p>	실시 예 1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.37 (d, J=6.6 Hz, 6H), 2.74 (br dd, J=14, 14 Hz, 1H), 3.10 (dd, J=14.6, 7.3 Hz, 1H), 4.31-4.44 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.60 (br s, 3H), 10.70 (s, 1H); 211.0
21	<p>(5S)-5-아미노-7-하이드록시-3-(4-메톡시벤질)-1-메틸-1,4,5,7-테트라하이드로-6H-파라졸로[3,4-b]파리딘-6-온, 트리플루오로아세테이트 염</p>	실시 예 3 ⁶	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ: 2.54 (dd, J=14.3, 13.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, J=14.5, 7.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.83 (br s, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.33 (dd, J=13.8, 7.3 Hz, 1H), 6.84 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 7.12 (br d, J=8.7 Hz, 2H); 303.2
22	<p>(5S)-5-아미노-7-하이드록시-3-(3-메톡시벤질)-1-메틸-1,4,5,7-테트라하이드로-6H-파라졸로[3,4-b]파리딘-6-온, 트리플루오로아세테이트 염</p>	실시 예 3 ⁶	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ: 2.56 (dd, J=14.1, 14.1 Hz, 1H), 2.89 (dd, J=14.5, 7.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.87 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.34 (dd, J=13.8, 7.5 Hz, 1H), 6.74-6.83 (m, 3H), 7.20 (dd, J=9.0, 7.2 Hz, 1H); 303.3
23	<p>(5S)-5-아미노-3-벤질-2-에틸-7-히드록시-2,4,5,7-테트라하이드로-6H-파라졸로[3,4-b]파리딘-6-온, HCl 염</p>	실시 예 3 ⁷	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.67 (dd, J=14, 14 Hz, 1H), 2.96 (br dd, J=14.5, 7.4 Hz, 1H), 3.99-4.13 (m, 4H), 4.37 (dd, J=13.5, 7.4 Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H); 287.0

24		실시예 3 ⁷	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ: 1.28 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.29 (d, J=6.5 Hz, 3H), 2.73 (dd, J=14, 14 Hz, 1H), 3.05 (dd, J=14.5, 7.3 Hz, 1H), 4.08 (AB 사중선, J _{AB} =17 Hz, Δv _{AB} =8 Hz, 2H), 4.33-4.52 (m, 2H), 7.15-7.37 (m, 5H); 301.0
25		실시예 3 ⁷	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ: 2.67 (dd, J=14.3, 13.8 Hz, 1H), 2.95 (dd, J=14.5, 7.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.19 (AB 사중선, J _{AB} =16.7 Hz, Δv _{AB} =11.3 Hz, 2H), 4.37 (dd, J=13.6, 7.5 Hz, 1H), 7.43-7.62 (m, 4H); 341.0
26		실시예 3 ⁷	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ: 2.53 (dd, ABX 패턴의 절반, J=14.4, 13.7 Hz, 1H), 2.67 (dd, ABX 패턴의 절반, J=14.5, 7.7 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.27 (br s, 2H), 4.31 (dd, J=13.4, 7.7 Hz, 1H), 7.19 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.49 (br dd, J=8, 7 Hz, 1H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.78 (br d, J=7 Hz, 1H); 340.9

[0387]

27		실시예 3 ⁷	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ: 2.69 (dd, J=14.1, 13.9 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=14.5, 7.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.18 (AB 사중선, J _{AB} =16.9 Hz, Δv _{AB} =9.4 Hz, 2H), 4.39 (dd, J=13.6, 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 2H); 340.9
28		실시예 7	2.96 (ddd, J=14.7, 13.7, 1.3 Hz, 1H), 3.36 (dd, J=14.8, 7.4 Hz, 1H), 4.51 (dd, J=13.7, 7.4 Hz, 1H), 7.59 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 7.71 (br dd, J=8, 8 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H); 313.1
29		실시예 1 ⁸	2.97 (ddd, J=14.7, 13.6, 1.4 Hz, 1H), 3.38 (br dd, J=14.8, 7.3 Hz, 1H), 4.50 (dd, J=13.6, 7.3 Hz, 1H), 7.78 (br d, J=9 Hz, 2H), 7.94 (br d, J=9 Hz, 2H), 8.28 (br d, J=1 Hz, 1H); 313.4

[0388]

1. 실시예 4에서 C30의 합성 중에 생성된 보다 극성의 위치이성질체를 C20 대신에 출발 물질로서 사용하였다.

2. C1을 실시예 7에 C56의 합성에 대해 기재된 화학을 이용하여 필수 N-페닐 피라졸 출발 물질 (C20 대신에 사

용)로 전환시켰다. 또한 문헌 [P. Y. S. Lam et al., Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2941-2944]를 참조한다.

[0391] 3. 4-니트로-1-페닐-1H-피라졸-3-카르복실산을 수득하기 위해, PCT 국제 출원 2007, WO 2007087129 A2 (T. A. Miller et al.)에 따라 C29의 아릴화에 이어서 에스테르 가수분해를 수행할 수 있다. 후속으로 실시예 2에 기재된 바와 같이 카르복실산 모이어티를 1급 브로마이드로 전환시킬 수 있다. 생성된 3-(브로모메틸)-4-니트로-1-페닐-1H-피라졸을 문헌 [F. Crestey et al., Tetrahedron 2006, 62, 7772-7775]에 보고된 화학을 이용하여 3-(4-니트로-1-페닐-1H-피라졸-3-일)알라닌 (이 화합물을 C6 대신에 사용함)으로 전환시켰다.

[0392] 4. 5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산을 상응하는 메틸 에스테르로 전환시키고, 이어서 각주 2에 기재된 화학을 이용하여 N-아릴화시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피에서 보다 극성인 생성물 (메틸 5-메틸-4-니트로-1-페닐-1H-피라졸-3-카르복실레이트)을 C1 대신에 사용하였다.

[0393] 5. 1-메틸-5-니트로-1H-피라졸-4-카르복실산을 수소화붕소나트륨 및 삼플루오린화붕소 디메틸레이트 에테레이트를 사용하여 1급 알콜 (이 알콜을 C3 대신에 사용함)로 환원시켰다.

[0394] 6. 에틸 시아노아세테이트와 치환된 페닐아세틸 클로라이드의 수소화나트륨-매개 반응에 의해 적절하게 치환된 에틸 2-시아노-3-히드록시-4-(4-페닐)부트-2-에노에이트를 수득하고, 이를 탄산은의 존재 하에 에틸 아이오다이드를 사용하여 알킬화시켜 상응하는 에틸 2-시아노-3-에톡시-4-(4-페닐)부트-2-에노에이트를 수득하였다. 환류 하에 메탄올 중에서 메틸히드라진과 반응시켜 필수 치환된 에틸 5-아미노-3-(벤질)에-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (이를 출발 물질로서 사용함)를 수득하였다. 문헌 [Y. Xia et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 4372-4377]을 참조한다.

[0395] 7. 각주 6에 기재된 바와 같이 제조된 적절하게 치환된 에틸 2-시아노-3-히드록시-4-(4-페닐)부트-2-에노에이트를 옥시염화인 및 트리부틸아민과 반응시켜 상응하는 에틸 3-클로로-2-시아노-4-페닐부트-2-에노에이트로 전환시켰다. 필수 치환된 히드라진의 벤즈알데히드 히드라존과의 반응으로 1-치환된 에틸 3-아미노-5-벤질-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (이를 출발 물질로서 사용함)를 수득하였다. 문헌 [Y. Xia et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 4372-4377]을 참조한다.

[0396] 8. C1을 [4-(트리플루오로메틸)페닐]보론산과 스스끼 반응시키고; 생성된 에틸 3-니트로-1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-4-카르복실레이트를 C2 대신에 사용하였다.

KAT II 억제 스펙트럼 검정

[0397] 키누렌산 (KYNA)의 형성을 L-키누레닌 (KYN) 기질이 인간 KAT II (hKAT II) 효소에 의해 KYNA로 전환됨에 따른 370 nm (OD370)에서의 흡광도의 감소에 의해 간접적으로 평가하였다. 따라서 억제제는 OD370의 감소를 억제할 것이다.

[0399] 프로토콜은 하기 시약을 코스타(Costar) 384 웰 흑색 플레이트에 넣음으로써 (30 μ L 총 검정 부피/웰) 수행하였다:

[0400] ■ 10 μ L의 3x 농축 화합물;

[0401] ■ 10 μ L의 3x 농축 기질 믹스 (BGG (시그마(Sigma) G-5009); 150 mM 트리스 아세테이트 중 3 mM L-키누레닌 (시그마 K3750); 150 mM 트리스 아세테이트 중 3 mM α -케토글루타르산 (시그마 K2010); 및 150 mM 트리스 아세테이트 (시그마 9255) 중 210 μ M 피리독살 5-포스페이트 (PLP)); 및

[0402] ■ 10 μ L의 3x 농축 효소 (0.3% 소 혈청을 함유하는 150 mM 트리스 아세테이트 중 15 nM 효소).

[0403] 플레이트를 밀봉하고, 37°C에서 15-20 시간 동안 인큐베이션한 후, 스펙트라맥스 플러스(SpectraMax Plus) 플레이트 관독기 상에서 OD370을 관독하였다. 농축 화합물 대신에 첨가된 DMSO를 함유하는 검정 웰에 대해 농도 범위에 걸친 화합물의 효능을 비교함으로써 OD370 값의 감소를 억제하는 IC₅₀을 생성하였다. 실시예에 대한 생물학적 데이터는 하기 표 2에서 찾아볼 수 있다.

표 2

실시예 번호	KATII IC ₅₀ (nM; 달리 나타내지 않는 한, 단일 측정)
1	59.4
2	63.7 [†]
3	11.5
4	22.5 [†]
5	42.7
6	43.6 [†]
7	74.7 [†]
8	36.0
9	117
10	50.2
11	8.93
12	81.6
13	182
14	24.3 [†]
15	28.3 [†]
16	85.0 [†]
17	2010 [†]
18	329
19	81.3
20	153
21	440
22	65.6
23	24.3
24	63.0
25	42.2
26	40.7
27	37.0 [†]
28	38.8
29	31.6

[0404]

1. 값은 2회의 IC₅₀ 측정의 평균을 나타낸다.

[0405]