



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0010036
(43) 공개일자 2014년01월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7021400
(22) 출원일자(국제) 2012년02월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2013년08월13일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/052378
(87) 국제공개번호 WO 2012/110440
국제공개일자 2012년08월23일
(30) 우선권주장
11154397.1 2011년02월14일
유럽특허청(EPO)(EP)
PCT/EP2011/063705 2011년08월09일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
(72) 발명자
하이네 니클라스
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 코포레이트 패턴즈
지오반니니 리카르도
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 코포레이트 패턴즈
페라라 마르코
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 코포레이트 패턴즈
(74) 대리인
장훈

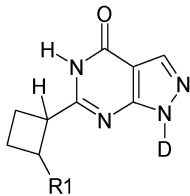
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 6 - 사이클로부틸 - 1, 5 - 디하이드로 - 피라졸로 [3, 4 - D] 피리미딘 - 4 - 은 유도체 및
이의 PDE9A 억제제로서의 용도

(57) 요약

본 발명은 화학식 I에 따르는 신규한 피라졸로피리미딘에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식 I에서, R¹은 피리딜 또는 피리미디닐 그룹이고, D는 임의로 치환된 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 2-, 3- 또는 4-피리딜이다.

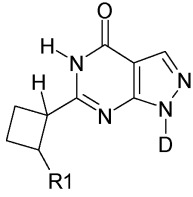
상기 신규한 화합물들은 각각 약제의 활성 독립체(active entity)로서 사용하거나 약제의 제조를 위한 것이며, 특히 상기 약제는 지각, 집중, 학습 또는 기억의 결핍과 관련된 병태의 치료를 위한 약제이다. 이러한 병태는, 예를 들면, 알츠하이머병, 정신분열증 및 기타 질환들과 관련될 수 있다. 상기 신규한 화합물은 또한, 예를 들면, 약제의 제조를 위한 및/또는 이들 질환의 치료에 사용하기 위한, 특히 이러한 질환과 관련된 인지 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다. 본 발명의 화합물은 PDE9 억제 특성을 보여준다.

특허청구의 범위

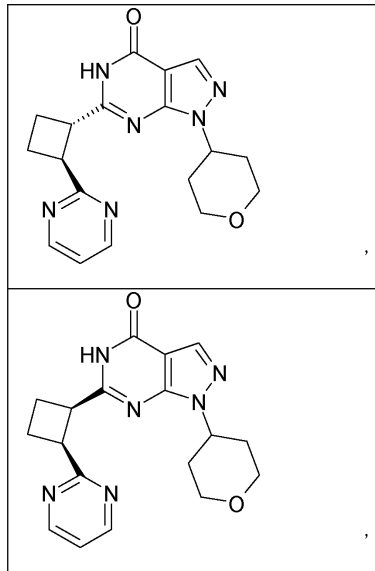
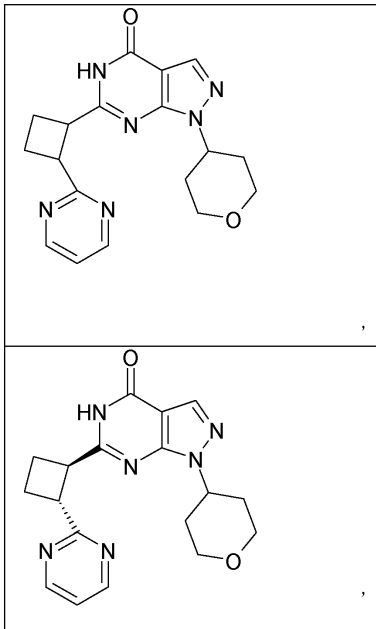
청구항 1

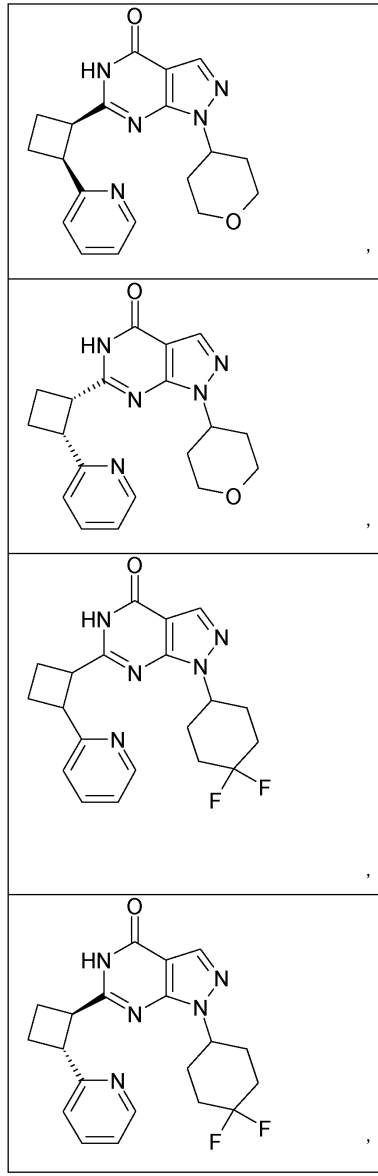
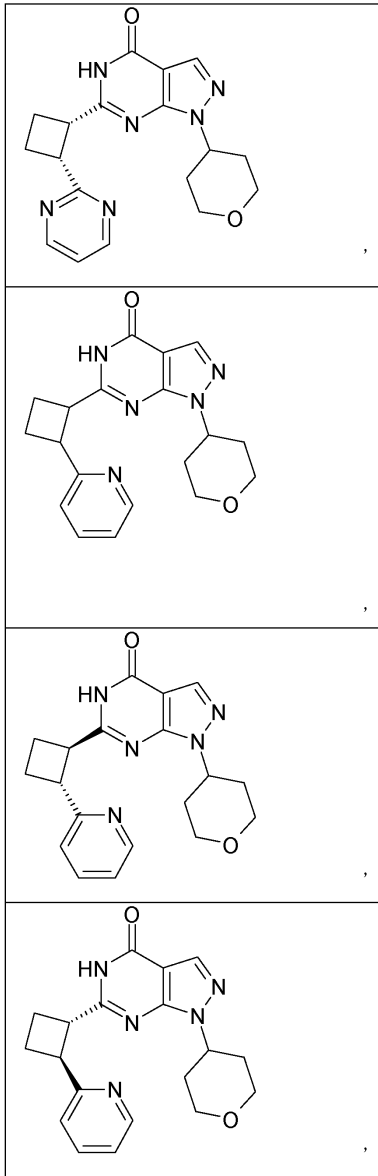
화학식 I:

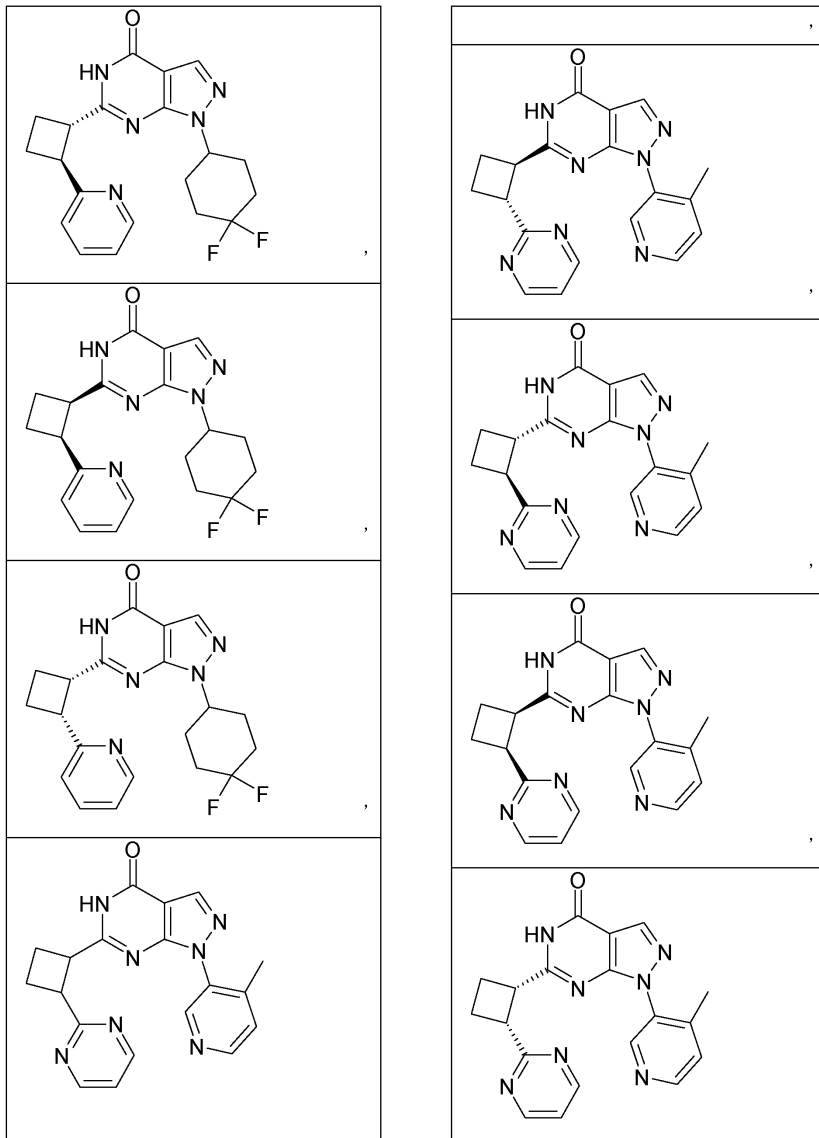
화학식 I



의 화합물로서, 하기 그룹:





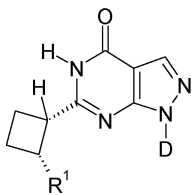


으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물, 및 이의 염, 바람직하게는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIa의 화합물의 그룹으로부터 선택되는 화합물, 및 이의 염, 바람직하게는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

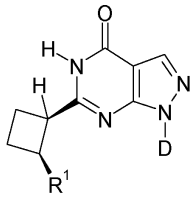
화학식 IIa



청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIb의 화합물의 그룹으로부터 선택되는 화합물, 및 이의 염, 바람직하게는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

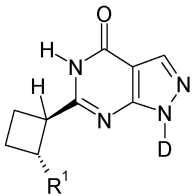
화학식 IIb



청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIc의 화합물의 그룹으로부터 선택되는 화합물, 및 이의 염, 바람직하게는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

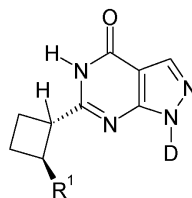
화학식 IIc



청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IId의 화합물의 그룹으로부터 선택되는 화합물, 및 이의 염, 바람직하게는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 IId



청구항 6

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한, 또는 약제, 바람직하게는 치료학적 또는 예방학적 방법, 바람직하게는 치료학적 방법에 사용하기 위한 약제에서의 약제학적 활성 성분으로서 사용하기 위한, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서,

- (a) CNS 질환의 치료, 더 바람직하게는 상기 치료가 PDE9의 억제에 의해 접근가능한 CNS 질환의 치료를 위한,
- (b) PDE9의 억제에 의해 접근가능한 질환의 치료를 위한,
- (c) 지각, 집중, 인지, 학습 또는 기억의 그룹으로부터 선택되는 질환 또는 병태와 관련된 인지 장애로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 병태의 치료 또는 완화 또는 방지, 바람직하게는 치료(여기서, 바람직하게는 상기 인지 장애의 치료, 완화 또는 예방은 연령 관련 학습 및 기억 장애, 연령 관련 기억 손실, 혈관 치매, 두개뇌 외상, 뇌졸중, 뇌졸중 후 발생하는 치매(뇌졸중후 치매), 외상후 치매, 일반적 집중 장애, 학습 및 기억 문제를 갖는 아동에서의 집중 장애, 알츠하이머병, 루이소체 치매, 픽 증후군을 포함하는 전두엽의 변성을 수반하는 치매, 파킨슨병, 진행성 핵성 마비, 피질기저부 변성을 수반하는 치매, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅턴병, 다발성 경화증, 시상 변성, 크로이츠펠트-야콥 치매, HIV 치매, 간질, 측두엽 간질, 정신분열증, 정신분열증(치매 수반), 코르사코프 정신병, 또는 우울증 또는 양극성 장애와 관련된 인지 장애에 관련된다)를 위한,

(d) 알츠하이머병 또는 알츠하이머병과 관련된 인지 장애의 치료를 위한,

(e) 정신분열증 또는 정신분열증과 관련된 인지 장애의 치료를 위한,

(f) 간질 또는 간질과 관련된 인지 장애의 치료를 위한,

(g) 수면 장애, 양극성 장애, 대사 증후군, 비만, 당뇨병, 고혈당, 이상지질혈증, 내당능장애, 또는 고환, 뇌, 소장, 골격근, 심장, 폐, 흉선 또는 비장의 질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질환 또는 병태의 치료를 위한

치료학적 또는 예방학적 방법, 바람직하게는 치료학적 방법에 사용하기 위한, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 인지 장애, 바람직하게는 지각, 집중, 학습 또는 기억과 관련된 인지 장애의 치료 또는 예방을 위한 방법에 사용하기 위한, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 인지 장애, 바람직하게는 지각, 집중, 학습 또는 기억과 관련된 또는 다른 기저 질환의 증상으로서의 인지 장애의 치료 또는 예방을 위한 방법에 사용하기 위한, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 지각, 집중, 학습 또는 기억과 관련된 인지 기술의 향상을 위한 방법에 사용하기 위한, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 및 억제학적 담체를 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 12

제7항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 정의된 질환 또는 병태의 치료가 필요한 환자에서 제7항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 정의된 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 제1항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 치료학적 활성량을 투여함을 포함하는, 제7항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 정의된 질환 또는 병태를 치료하는 방법.

청구항 13

제7항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 정의된 질환 또는 병태를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 용도.

청구항 14

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물과, 다른 활성제와의 병용물로서,

- 상기 병용물은, 바람직하게는 제7항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 정의된 질환 또는 병태의 치료에 유용하거나,

- 상기 병용물은, 바람직하게는 제7항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 정의된 병태 또는 질환의 치료를 위한, 치료학적 또는 예방학적 방법, 바람직하게는 치료학적 방법에 사용하기 위한 것이거나,

- 상기 병용물은, 바람직하게는 제7항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 정의된 병태 또는 질환의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 것인,

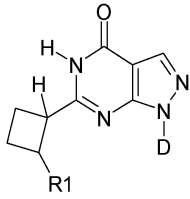
제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물과, 다른 활성제와의 병용물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 화학식 I에 따르는 신규한 피라졸로피리미디논에 관한 것이다.

[0002] 화학식 I



[0003]

[0004] 상기 화학식 I에서,

[0005] R¹은 피리딜 또는 피리미디닐 그룹이고, D는 임의로 치환된 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐 또는 2-, 3- 또는 4-피리딜이다.

[0006] 상기 신규한 화합물들은, 각각 약제의 활성 독립체(active entity)로서 사용되거나 상기 약제의 제조를 위한 것이며, 특히 상기 약제는 지각, 집중, 학습 또는 기억의 결함과 관련된 병태의 치료를 위한 약제이다. 이러한 병태는, 예를 들면, 알츠하이머병, 정신분열증 및 기타 질환들과 관련될 수 있다. 상기 신규한 화합물은 또한, 예를 들면, 약제의 제조를 위한 및/또는 이들 질환의 치료를 위한, 특히 이러한 질환과 관련된 인지 장애의 치료를 위한 것이다. 본 발명의 화합물은 PDE9 억제 특성을 보여준다.

배경 기술

[0007] 포스포디에스테라제 9A(PDE9A)의 억제는 알츠하이머병, 정신분열증 및 기타 질환과 같은 CNS 장애로 인한 인지 손상 또는 뇌의 임의의 다른 신경변성 과정으로 인한 인지 손상의 치료에 대한 새로운 접근 방향을 발견하기 위한 최신 개념 중의 하나이다. 본 발명에서, 이러한 개념을 따르는 신규한 화합물이 제공된다.

[0008] 포스포디에스테라제 9A는 광범위한 포스포디에스테라제 패밀리의 하나의 구성원이다. 이들 효소는 사이클릭 뉴클레오타이드 5'-3' 사이클릭 아데노신 모노포스페이트(cAMP) 및 5'-3' 사이클릭 구아노신 모노포스페이트(cGMP)의 수준을 조절한다. 이들 사이클릭 뉴클레오타이드(cAMP 및 cGMP)는 중요한 2차 메신저이며, 이에 따라 세포 신호 전달 캐스케이드에서 중추적인 역할을 한다. 이들 각각은 특히, 그러나 비배타적으로 단백질 키나제를 재활성화한다. cAMP에 의해 활성화된 단백질 키나제는 단백질 키나제 A(PKA)라 지칭하고, cGMP에 의해 활성화된 단백질 키나제를 단백질 키나제 G(PKG)라고 지칭한다. 활성화된 PKA 및 PKG는 또한 다수의 세포 이펙터 단백질(예를 들면, 이온 채널, G-단백질-결합된 수용체, 구조 단백질, 전사 인자)을 인산화할 수 있다. 2차 메신저 cAMP 및 cGMP는 매우 다양한 기관에서 매우 다양한 생리학적 과정을 제어하는데 이러한 방식으로 가능하다. 그러나, 사이클릭 뉴클레오타이드는 또한 이펙터 분자에 직접 작용할 수 있다. 따라서, 예를 들면, cGMP가 이온 채널에 직접 작용할 수 있어서 세포 이온 농도에 영향을 미칠 수 있음이 알려져 있다(참조: review in: Wei *et al.*, *Prog. Neurobiol.*, **1998**, *56*, 37-64). 포스포디에스테라제(PDE)는 cAMP 및 cGMP의 활성을 위한 그리고 이에 따라 반응하는 생리학적 과정들을 위한 제어 메카니즘이다. PDE는 사이클릭 모노포스페이트를 불활성 모노포스페이트 AMP 및 GMP로 가수분해시킨다. 현재, 11 PDE 패밀리가 반응하는 유전자의 서열 상동성을 기초로 하여 정의되었다. 하나의 패밀리 내의 개별 PDE 유전자는 문자에 의해 구별된다(예를 들면, PDE1A 및 PDE1B). 유전자 내에 상이한 스플라이스 변이체(splice variant)가 또한 일어나는 경우, 이는 문자 뒤에 추가 넘버링에 의해 지시된다(예를 들면, PDE1A1).

[0009] 사람 PDE9A는 1988년에 클로닝되고 서열확인되었다. 다른 PDE와의 아미노산 유사성은 34%를 초과하지 않고 (PDE8A), 28%보다 절대 낮지 않다(PDE5A). 170나노몰(nM)의 미카엘리스-멘텐 상수(Km)와 함께, PDE9A는 cGMP에 대해 높은 친화도를 갖는다. 또한, PDE9A는 cGMP에 대해 선택적이다(cAMP에 대한 Km = 230마이크로몰(μM)). PDE9A는 cGMP 결합 도메인을 갖지 않으며, 이는 효소 활성이 cGMP에 의해 조절되지 않음을 시사한다. PDE9A가 사람, 특히 고환, 뇌, 소장, 골격근, 심장, 폐, 흉선 및 비장에서 발현된다는 것을 웨스턴 블롯 분석에서 보여주었다. 매우 높은 발현이 뇌, 소장, 신장, 전립선, 결장 및 비장에서 발견되었다(참조: Fisher *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1998**, *273* (25), 15559-15564; Wang *et al.*, *Gene*, **2003**, *314*, 15-27). 사람 PDE9A에 대한 유전자는 염색체 21q22.3에 위치하고 21 엑손을 포함한다. PDE9A의 4개의 대안적인 스플라이스 변이체가 확인되었다(참조: Guipponi *et al.*, *Hum. Genet.*, **1998**, *103*, 386-392). 전형적인 PDE 억제제는 사람 PDE9A를

억제하지 않는다. 따라서, IBMX, 디피리다몰, SKF94120, 롤리프람 및 빈포세틴은 최대 100마이크로몰(μM)까지의 농도에서는 분리된 효소에 대해 억제를 나타내지 않는다. 35마이크로몰(μM)의 IC50은 자프리나스트에 대해 입증되었다(참조: Fisher *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (25), 15559-15564).

- [0010] 뮤린 PDE9A는 1998년에 소더링 등(Soderling *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (19), 15553-15558)에 의해 클로닝되고 서열확인되었다. 이는, 사람 형태와 같이, 70나노몰(nM)의 Km과 함께 cGMP에 대한 높은 친화도를 갖는다. 특히 높은 발현은 마우스 신장, 뇌, 폐 및 간에서 발견되었다. 뮤린 PDE9A는 또한 200마이크로몰 미만의 농도에서 IBMX에 의해 억제되지 않았고; 자프리나스트에 대한 IC50은 29마이크로몰이다(참조: Soderling *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (19), 15553-15558). PDE9A가 래트 뇌의 일부 영역에서 강력하게 발현된다는 것이 발견되었다. 이는 후각망울, 해마, 피질, 기저핵 및 기저 전뇌를 포함한다(참조: Andreeva *et al.*, *J. Neurosci.*, **2001**, 21 (22), 9068-9076). 해마, 피질 및 기저 전뇌는 특히 학습 및 기억 과정에서 중요한 역할을 한다. 상기 이미 언급된 바와 같이, PDE9A는 cGMP에 대해 특히 높은 친화도를 가짐으로써 구별된다. 따라서, PDE9A는 PDE2A(Km=10마이크로몰(μM); Martins *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1982**, 257, 1973-1979), PDE5A(Km=4마이크로몰(μM); Francis *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1980**, 255, 620-626), PDE6A(Km=17마이크로몰(μM); Gillespie and Beavo, *J. Biol. Chem.*, **1988**, 263 (17), 8133-8141) 및 PDE11A(Km=0.52마이크로몰(μM); Fawcett *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2000**, 97 (7), 3702-3707)와 대조적으로 낮은 생리학적 농도에서도 활성이다. PDE2A(참조: Murashima *et al.*, *Biochemistry*, **1990**, 29, 5285-5292)와 대조적으로, PDE9A의 촉매적 활성은 GAF 도메인(PDE 활성을 알로스테릭하게 증가시키는 cGMP-결합 도메인)이 없기 때문에 cGMP에 의해 증가되지 않는다(참조: Beavo *et al.*, *Current Opinion in Cell Biology*, **2000**, 12, 174-179). 따라서, PDE9A 억제제는 기저선 cGMP 농도의 증가를 유도할 수 있다.
- [0011] 이러한 개요는, 다른 PDE 패밀리 구성원 중의 어느 것으로부터 PDE9A의 역할을 특징적으로 구별짓는 독특하고 특이적 방식으로 PDE9A가 특정 생리학적 과정에 관여함을 명백하게 할 것이다.
- [0012] WO 2004/099210은 PDE9 억제제인 6-아틸메틸-치환된 피라졸로피리미디논을 개시하고 있다.
- [0013] WO 2004/099211은 6-사이클릴메틸- 및 6-알킬메틸-치환된 피라졸로피리미딘 및 인지, 집중 등을 향상시키기 위한 이의 용도를 개시하고 있다.
- [0014] DE 102 38 722는 인지, 집중의 향상을 위한 PDE9A-억제제의 용도를 개시하고 있다.
- [0015] WO 2004/018474는 페닐-치환된 피라졸로피리미딘 및 지각, 집중 학습 및/또는 기억의 향상을 위한 이의 용도를 개시하고 있다.
- [0016] WO 2004/026876은 알킬-치환된 피라졸로피리미딘 및 지각, 집중 학습 능력 및/또는 기억 수행의 향상을 위한 이의 용도를 개시하고 있다.
- [0017] WO 2004/096811은 제1형 및 제2형 당뇨병을 포함하는 당뇨병, 고혈당, 이상지질혈증, 내당능장애, 대사 증후군 및/또는 심혈관 질환의 치료를 위한 PDE9 억제제로서의 헤테로사이클릭 비사이클을 개시하고 있다.
- [0018] WO2009068617은 6-위치에서 치환된 페닐메틸- 또는 피리딜-메틸 그룹을 갖는 피라졸로피리미디논으로부터 유도된 PDE9 억제 화합물을 개시하고 있다.
- [0019] WO2010112437은 6-위치에서 페닐 또는 헤테로아틸 치환된 아틸메틸- 또는 헤테로아틸-메틸 그룹을 갖는 피라졸로피리미디논으로부터 유도된 PDE9 억제 화합물을 개시하고 있다.
- [0020] WO 2009/121919는 이들 중 하나가 테트라하이드로피라닐인, 1-위치에서 비-방향족 헤테로사이클릴 그룹을 갖는 피라졸로피리미디논으로부터 유도된 PDE9 억제제를 개시하고 있다.
- [0021] WO 2010/026214는 이들 중 하나가 4,4-디플루오로사이클로헥실인, 1-위치에서 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐 그룹을 갖는 피라졸로피리미디논으로부터 유도된 PDE9 억제제를 개시하고 있다.
- [0022] 일부 선행 기술은 화학적 뉴클레오시드 유도체에 관한 것이다. 예로서, RNA-의존성 RNA 바이러스 폴리머라제의 억제제인 뉴클레오시드 유도체를 개시하는 WO 2002/057425, 또는 C형 간염 감염의 치료를 위한 뉴클레오시드 유도체를 개시하는 WO 2001/060315, 또는 리보뉴클레오시드 유사체로서 제공되는 화합물을 개시하는 EP679657, 또는 퓨린 환 및 카보하이드레이트 환(펜토스 환) 둘다가 개질되거나 관능화되거나 또는 개질되고 관능화된 퓨린 L-뉴클레오시드 화합물을 개시하는 US2002058635에 언급되어 있다. 따라서, 카보하이드레이트 환은, 예를 들면, 적어도 하나의 에스테르화된 하이드록시 그룹을 나타내어야 한다.

- [0023] WO 2005/051944는 세포 증식 및 감염을 수반하는 장애와 같은 뉴클레오시드 유사체 관련 장애의 치료를 위한, 옥세탄-함유 뉴클레오시드를 개시하고 있다.
- [0024] WO 2006/084281은 설폰아미드 모이어터를 갖는 E1 활성화 효소의 억제제를 개시하고 있다.
- [0025] WO 1998/40384는 PDE1, 2 및 5 억제제인 피라졸로피리미디논을 개시하고 있으며, 심혈관 및 뇌혈관 장애 및 비뇨생식기계의 장애의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0026] CH396 924, CH396 925, CH396 926, CH396 927, DE1147234, DE1149013은 심장-확장 효과를 갖고 심근 혈류의 교란을 치료하는데 사용될 수 있는 피라졸로피리미딘을 기재하고 있다.
- [0027] US3732225는 항염증 및 혈당-저하 효과를 갖는 피라졸로피리미딘을 기재하고 있다.
- [0028] DE2408906은, 예를 들면, 부종의 치료를 위한 항균제 및 항염증제로서 사용될 수 있는 스티릴피라졸로피리미디논을 기재하고 있다.

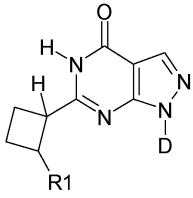
발명의 내용

- [0029] 본 발명의 목적
- [0030] 피라졸로피리미디논의 치환 패턴의 변화는 생물학적 활성에 관한 흥미로운 변화들, 각각 상이한 표적 효소들에 대한 친화도에서의 변화들을 초래한다.
- [0031] 따라서, 본 발명의 목적은, 특히 질환 또는 병태의 치료가 PDE9A 조절을 통해 접근가능한 질환 또는 병태의 관점에서의, 약제의 개발 목적을 위해 PDE9A를 효과적으로 조절하는, 본원에 기재된, 특히 특허청구범위에 기재된 화합물을 제공하는 것이다.
- [0032] 본 발명의 또 다른 목적은 CNS 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 유용한 화합물을 제공하는 것이다.
- [0033] 본 발명의 또 다른 목적은 유리한 안전성 프로파일을 나타내는 화합물을 제공하는 것이다.
- [0034] 본 발명의 또 다른 목적은 다른 PDE 패밀리 구성원 및 다른 약리학적 표적에 비해 PDE9A 억제에 대해 유리한 선택적 프로파일을 갖고, 이에 의해 이점을 제공할 수 있는 화합물을 제공하는 것이다.
- [0035] 또 다른 목적은 상응하는 질환 또는 병태의 치료를 위해 제공될 뿐만 아니라 상기 질환 또는 병태의 방지(prevention) 또는 변형(modification)을 위해 사용될 수 있는 약제를 제공하는 것이다.
- [0036] 본 발명은 추가로, 본원에 기재된, 특히 특허청구범위에 기재된 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0037] 본 발명은 추가로, 본원에 기재된, 특히 특허청구범위에 기재된 화합물의 치료학적 유효량을 본원에 기재된 병태들 중의 어느 하나의 치료를 필요로 하는 포유동물, 바람직하게는 사람에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 본원에 기재된 병태들 중의 어느 하나의 치료를 위한 방법을 제공한다.
- [0038] 본 발명은 추가로, 치료법에 의해 사람 또는 동물 신체의 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 기재된, 특히 특허청구범위에 기재된 화합물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0039] **본 발명의 양태 1:**
- [0040] 화학식 1:

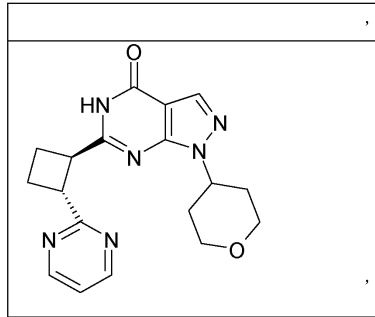
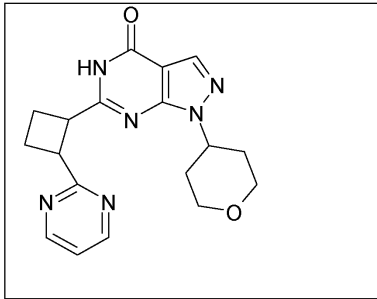
[0041] [화학식 1]



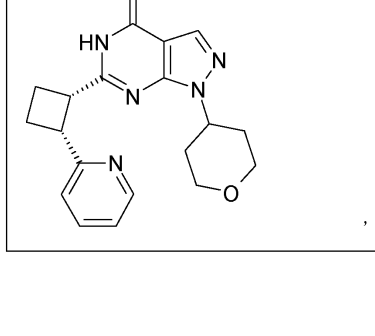
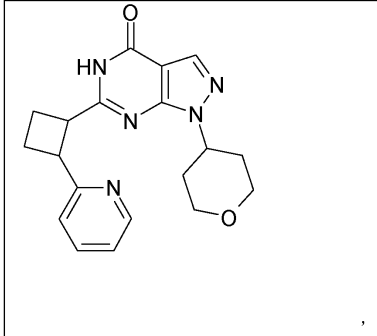
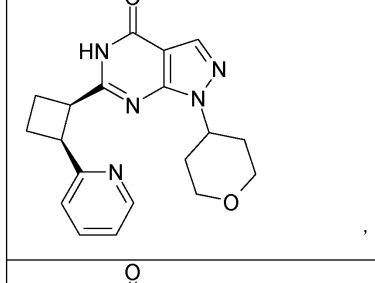
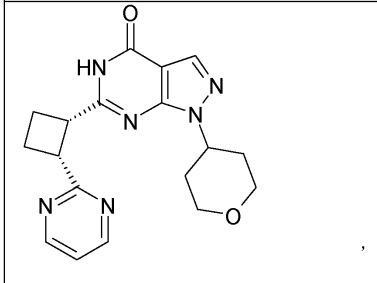
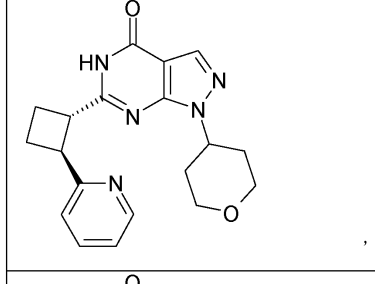
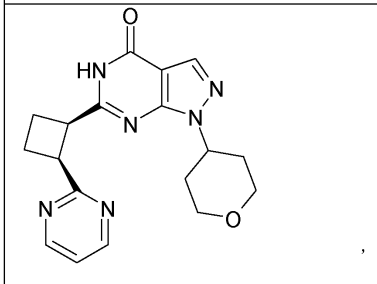
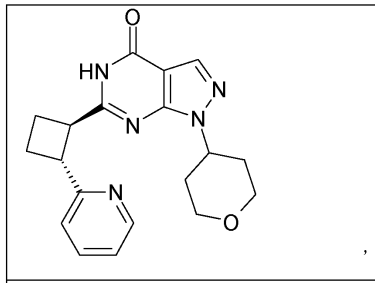
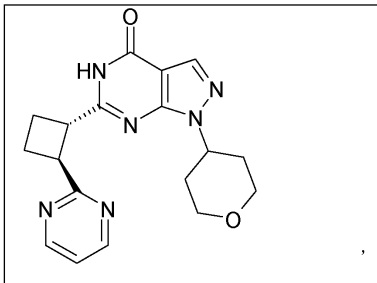
[0042]

[0043] 에 의해 특징지워지는 본 발명의 화합물로서,

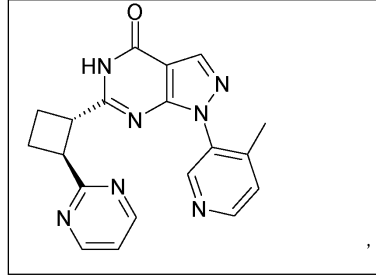
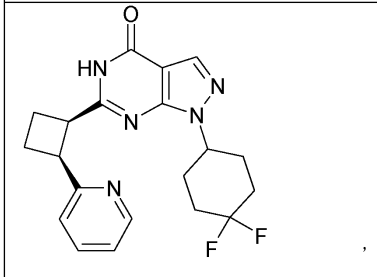
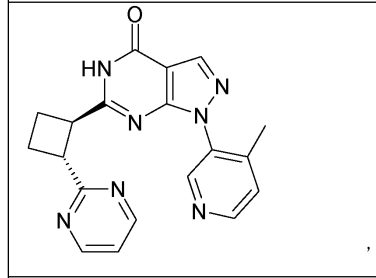
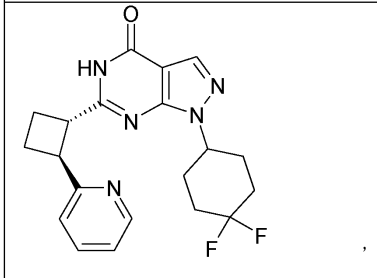
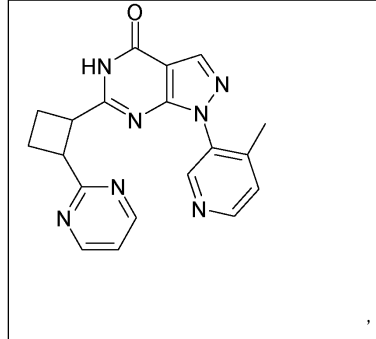
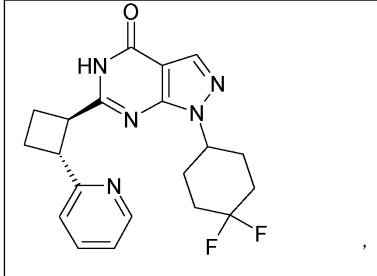
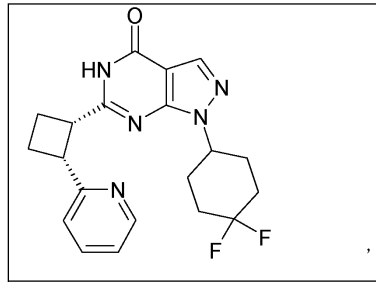
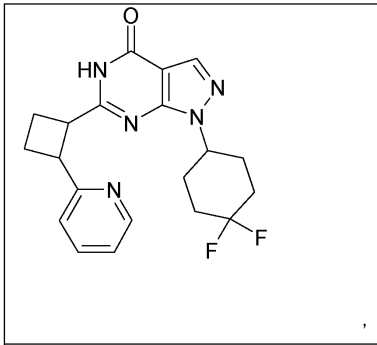
[0044] 하기 그룹:



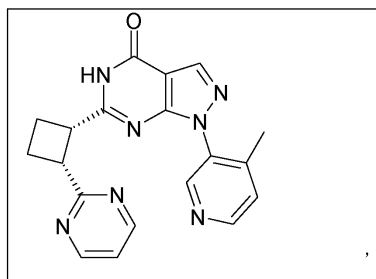
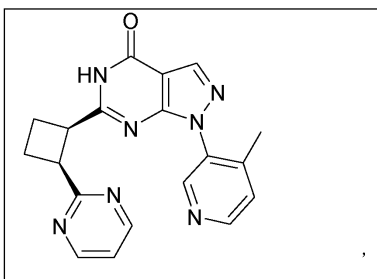
[0045]



[0046]



[0047]



[0048]

[0049]

으로부터 선택되는 화합물, 및 이의 염, 특히 약제학적으로 허용되는 염.

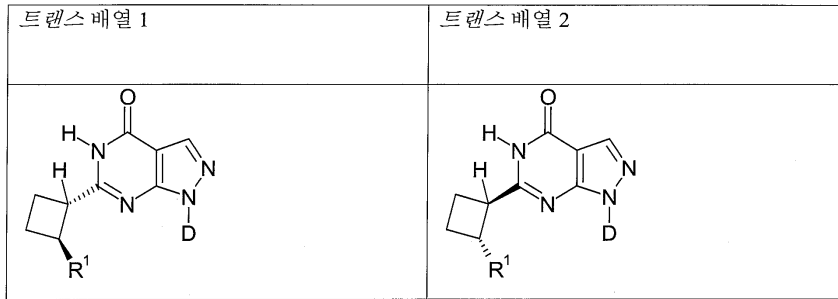
[0050]

상기 그룹의 화합물들을 통해, R¹ 및 D가 정의된다.

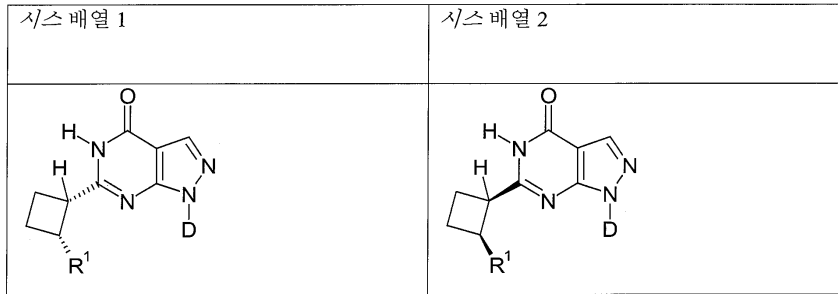
[0051]

모든 예시적 화합물들에 대해: 상기 피라졸로피리미디논 그룹에 대한, 상기 피라졸로피리미디논 그룹의 6 위치에서의 사이클로알킬 그룹 및 치환체 R¹의 배열은 시스 또는 트랜스일 수 있다.

[0052] 이러한 관점에서, 본 발명의 화합물들은 다음 배열들을 가질 수 있다:



[0053]



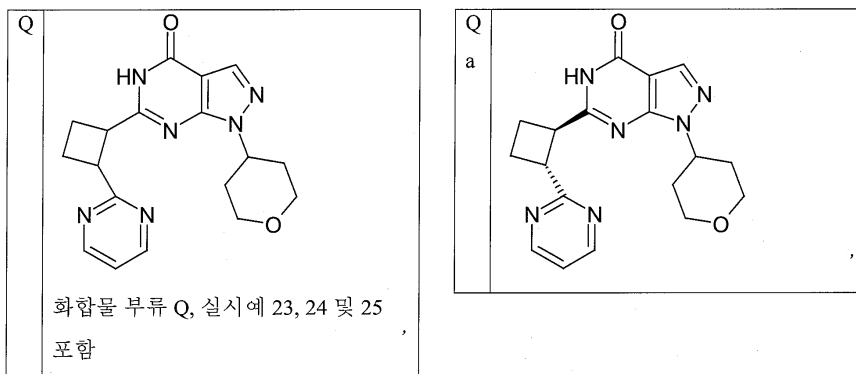
[0054]

[0055] 여기서, R¹ 및 D는 상기 정의된 바와 같다.

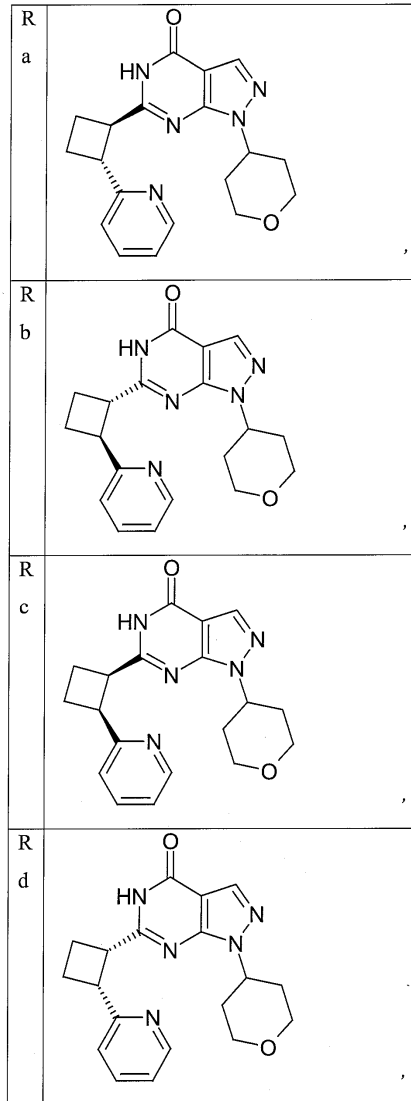
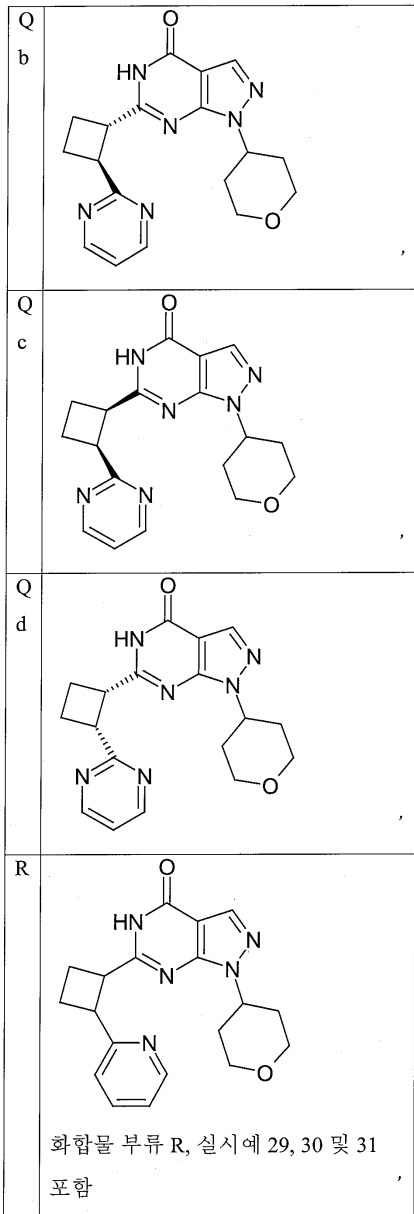
[0056] 이들 입체화학적 정의로 정의된 양태들은 본 발명의 추가의 측면이다.

[0057] 다음의 표 1은 본 발명의 상기 기재된 화합물들에 대한 개요를 제공하며, 여기서 R¹, R², m, n 및 D의 정의가 동일한 화합물은, 입체화학적 특성이 고려되지 않을 경우 동일한 일반 화학 구조식을 갖는 화합물들의 그룹인 화합물 패밀리 그룹들로 배분된다. 이들 화합물 패밀리의 구성원들은 예시적 양태 부분에서 예시된다.

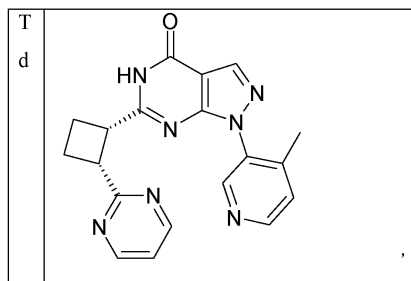
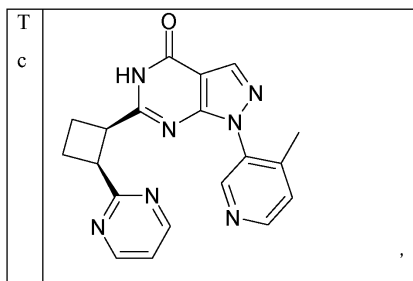
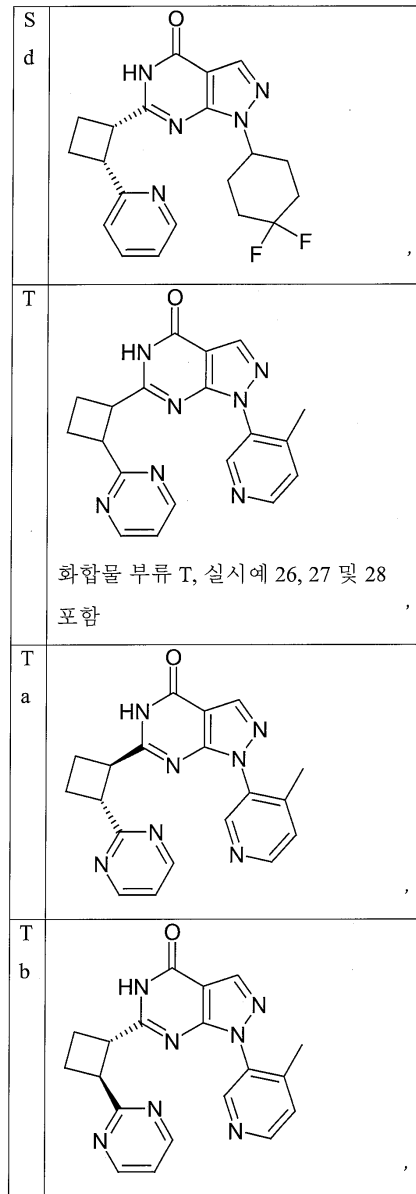
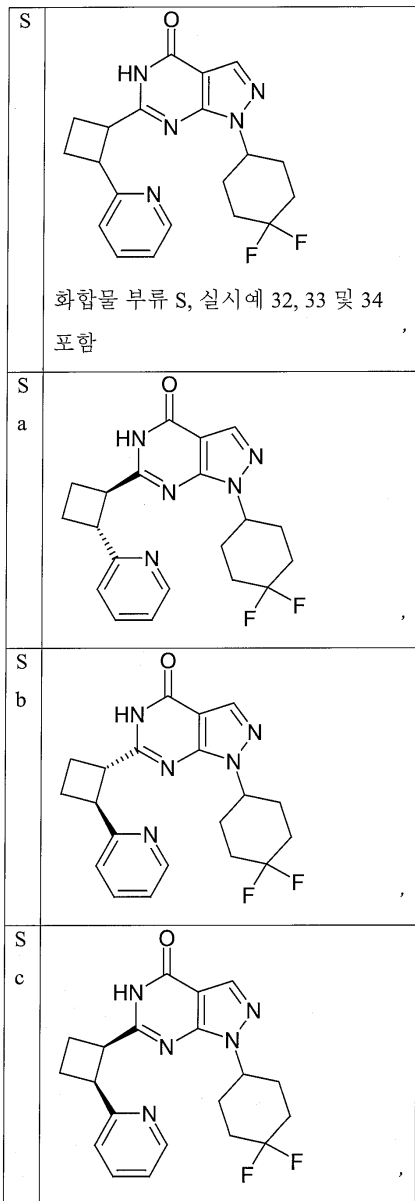
[0058] 표 1:



[0059]



[0060]



[0061] 및 이들의 염들, 바람직하게는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들, 이들의 용매화물들 및 상기 언급된 염들의 용매화물들.

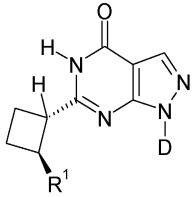
[0062] 상기 그룹의 화합물들 내에서, 사이클로부틸-그룹에서의 치환에 대해 *트랜스* 배열을 나타내는 화합물들은 *시스* 배열을 갖는 화합물들에 비해 바람직할 수 있다. 가능한 *트랜스* 배열된 화합물들 중에서 이들 중 하나는 효능에서 이점을 나타낼 수 있다. 화합물이 더 유효할수록, 바람직한 화합물들 중의 하나이다. 본 발명에 따르는 바람직한 화합물을 구별할 수 있는 또 다른 기준은 효능과 안전성의 균형이며, 예를 들면, PDE1C와 같은 다른 PDE 패밀리 구성원들과 비교한 선택성이다.

[0063] 본 실험 부분에 따르는 한 쌍의 *트랜스* 배열된 화합물에 대해, 단결정 X-선 구조 분석은 에난티오머보다 더 낮

은 효능을 보여주는 상기 화합물의 절대 입체화학이 R,R임을 나타냈다. 이의 결과로서, 더 높은 효능을 갖는 상기 화합물의 절대 입체화학은 S,S이다.

[0066] 상기 화합물의 경우, S,S-배열은 화학식 IId에 따르는 다음 구조에 의해 나타내어진다:

[0067] 화학식 IId



[0068]

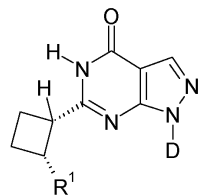
[0069] 유사하게, 본 발명의 화합물들 중에서, 동일한 절대 입체화학을 나타내는 이러한 화합물들은 동일한 화합물 패밀리의 다른 구성원들과 비교하여 더 활성인 화합물들일 수 있음을 추측할 수 있다. 본 발명에 따라, 동일한 화합물 패밀리 내에서, 더 활성인 화합물이 덜 활성인 화합물보다 바람직하다. 화합물 패밀리는 단지 입체화학 특성에 대해서만 이들의 화학적 구조가 상이한 화합물들의 그룹이다.

[0070] 상이한 입체이성체들은 본 발명에 따르는 개별 양태들에 적용된다:

[0071] **본 발명의 추가 양태들:**

[0072] **본 발명의 양태 2**는 다음의 화학식 IIa에 따르는 입체화학 특성을 보여주는 본 발명의 양태 1에 따르는 화합물에 관한 것이다.

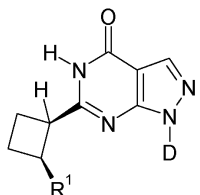
[0073] 화학식 IIa



[0074]

[0075] **본 발명의 양태 3**은 다음의 화학식 IIb에 따르는 입체화학 특성을 보여주는 본 발명의 양태 1에 따르는 화합물에 관한 것이다.

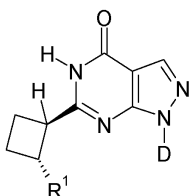
[0076] 화학식 IIb



[0077]

[0078] **본 발명의 양태 4**는 다음의 화학식 IIc에 따르는 입체화학 특성을 보여주는 본 발명의 양태 1에 따르는 화합물에 관한 것이다.

[0079] 화학식 IIc

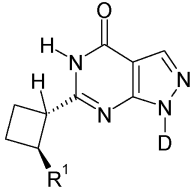


[0080]

[0081] **본 발명의 양태 5**는 다음의 화학식 IId에 따르는 입체화학 특성을 보여주는 본 발명의 양태 1에 따르는 화합물

에 관한 것이다.

[0082] 화학식 IIId



[0083]

[0084] 용어 및 정의

[0085] 본원에 구체적으로 정의되지 않은 용어는 본 기재 내용 및 맥락에 비추어 당해 분야의 숙련가에 의해 이들에게 주어지는 의미가 주어질 것이다. 예로는 특정 치환체 또는 원자가 1 또는 2 문자 코드로, 예를 들면, 수소는 H, 질소는 N, 탄소는 C, 산소는 O, 황은 S 등과 같이 제공됨을 포함한다.

[0086] 명세서에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 다음 용어는 지시된 의미를 갖고 다음의 관행에 따른다.

[0087] 하기에서 달리 명시되지 않는 한, 용어의 통상적 정의가 우선하고 통상적으로 안정한 원자가가 모든 화학식 및 그룹에서 추정되고 달성된다.

[0088] 일반적으로, 용어가 주어진 맥락에서 구체적으로 정의된 경우, 이러한 구체적 정의는 이 단락에서 서술된 더 일반적인 정의에 우선할 것이다.

[0089] 일반적으로, 달리 특정 입체화학 또는 이성체 형태가 화합물명 또는 화합물 구조에 구체적으로 지시되지 않는 한, 화학 구조 또는 화합물의 모든 "토우도머 형태 및 이성체 형태 및 혼합물(개별 기하 이성체 또는 광학 이성체 또는 이성체들의 라세미 또는 비-라세미 혼합물)"이 의도된다.

[0090] 어구 "약제학적으로 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 적당한 이익/위험 비에 상응하는, 사람 또는 경우에 따라 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 용량형을 나타내기 위해 본원에 사용된다.

[0091] 본 발명에 따르는 화합물의 "약제학적으로 허용되는 염(들)"도 또한 본 발명의 대상이다. 용어 "약제학적으로 허용되는 염(들)"은 상기 개시된 화합물의 유도체를 나타내며, 여기서 모 화합물은 이의 산 염 또는 염기 염, 바람직하게는 부가염을 제조함으로써 개질된다. 약제학적으로 허용되는 염의 예로는 아미노 관능기 (aminofunction)와 같은 본 발명의 화합물의 염기성 잔기/부분의 무기산 염 또는 유기산 염을 포함하지만, 이에 제한되지는 않으며; 본 발명의 화합물 내의 산성 잔기/부분은 알칼리 염기 또는 유기 염기와 염을 형성할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염은, 예를 들면, 무독성 무기산 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 무독성 염 또는 4급 암모늄염을 포함한다. 예를 들면, 이러한 통상적인 무독성 염은 무기산, 예를 들면, 염산, 브롬산, 황산, 설파산, 인산, 질산 등으로부터 유도된 염들; 및 유기산, 예를 들면, 아세트산, 프로피온산, 석신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 툴루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄 디설폰산, 옥살산, 이세티온산 등으로부터 제조된 염들을 포함한다.

[0092] 염기와의 생리화학적으로 허용되는 염은 또한 통상적인 염기, 예를 들면, 예로서 그리고 바람직하게는, 알칼리금속염(예를 들면, 나트륨염 및 칼륨염), 알칼리토금속염(예를 들면, 칼슘염 및 마그네슘염) 및 암모니아, 1 내지 16개의 C 원자를 갖는 유기 아민, 예를 들면, 예로서 그리고 바람직하게는, 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 에틸디이소프로필아민, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디사이클로헥실아민, 디메틸아미노 에탄올, 프로카인, 디벤질아민, N-메틸-모르폴린, 데하이드로아비에틸아민, 아르기닌, 리신, 에틸렌디아민 및 메틸피페리딘 등과의 염들을 포함할 수 있다.

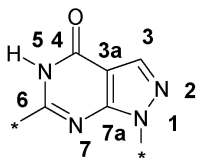
[0093] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 특성을 갖는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 또는 유기 용매, 또는 이 둘의 혼합물 중에서 이들 화합물의 유리 산 또는 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조될 수 있으며; 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴과 같은 비-수성 매질이 바람직하다.

[0094] "프로드럭"은 이러한 프로드럭이 포유동물 대상체에게 투여되는 경우 본 발명에 따르는 생물학적 활성 화합물이 생체내 방출되도록 고안된 화합물이 고려된다. 본 발명에 따르는 화합물의 프로드럭은 본 발명의 화합물에 존재하는 관능 그룹을 개질함으로써 제조되며, 이들 개질은 생리적 조건하에 원래 관능 그룹으로 재변형된다. 본 발명에 따르는 화합물의 프로드럭도 또한 본 발명의 대상임을 이해할 것이다.

[0095] "대사물"은 생체내 형성되는 본 발명에 따르는 화합물의 유도체가 고려된다. 활성 대사물은 약리학적 효과를 유발하는 대사물이다. 본 발명에 따르는 화합물의 대사물, 특히 활성 대사물도 또한 본 발명에 적용됨을 이해할 것이다.

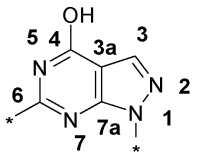
[0096] 상기 화합물들 중의 일부는 "용매화물"을 형성할 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 용어 "용매화물"은 고체 또는 액체 상태에서 용매 분자와 배위하여 복합체를 형성하는 화합물의 형태를 나타낸다. 수화물은 배위가 물과 함께 일어나는 용매화물의 특정 형태이다. 본 발명에 따라서, 상기 용어는 바람직하게는 고체 용매화물, 예를 들면, 무정형 또는 더 바람직하게는 결정성 용매화물에 대해 사용된다.

[0097] "골격(scaffold)": 본 발명에 따르는 화합물의 골격은 다음의 코어 구조로 나타내어진다. 환 구성원 원자들의 위치에 대한 숫자 표기는 진하게 표시된다:



[0098]

[0099] 이러한 골격이 이의 토포도머 "에놀(enol)" 형태로 기재될 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다.



[0100]

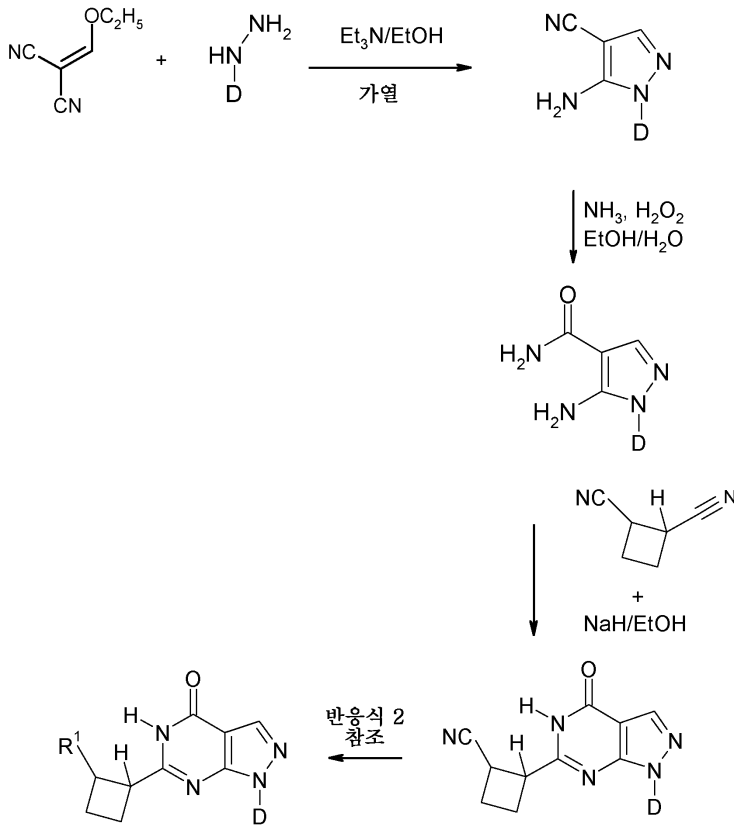
[0101] 본 발명의 맥락에서, 골격의 구조 표시들 둘다는, 2개의 표시들 중 단지 하나만이 제공되는 경우에도, 본 발명의 대상인 것으로 고려되어야 한다. 제한되거나 구애되는 것으로 의도되지 않고, 주위 조건하의 그리고 이와 함께 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 위해 상응하는 조건인 조건하의 대다수의 화합물의 경우, 토포도머 형태들의 평형은 피라졸로피리미딘-4-온 표시 측에 있다고 여겨진다. 따라서, 모든 양태들은 피라졸로피리미딘-4-온 유도체 또는 더 정밀하게는 피리졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 유도체로서 제공된다.

[0102] 본원에 사용된 "방지", "예방(prophylaxis)", "예방적 치료" 또는 "방지적 치료"와 같은 표현은 동의어인 것으로 이해되어야 하며, 발생될 위험이라는 점에서 상기 언급된 병태는 특히 상기 병태 또는 상응하는 병력에 대해 상승된 위험을 갖는 환자에서 감소된다. 따라서, 본원에 사용된 표현 "질환의 방지"는 질환의 임상적 발병 전에 질환이 발생될 위험에 있는 개인의 관리 및 케어를 의미한다. 방지의 목적은 질환, 병태 또는 장애의 발생을 방지하는 것이며, 증상의 발현 또는 합병증을 방지하거나 지연시키고 관련 질환, 병태 또는 장애의 발생을 방지하거나 지연시키기 위한 활성 화합물의 투여를 포함한다. 상기 방지적 치료의 성공은 방지적 치료를 하지 않은 동등한 환자 집단과 비교하여 이러한 병태에 대한 위험이 있는 환자 집단 내에서 상기 병태의 감소된 발병률에 의해 통계적으로 반영된다.

[0103] 표현 "치료" 또는 "요법"은 바람직하게는, 병태 및 중증도에 따라 특정 적응증의 증상을 경감시키기 위한 대증 치료, 또는 병태를 역전시키거나 부분적으로 역전시키거나 또는 가능한 한 적응증의 진행을 지연시키는 원인적 치료를 포함하는, 발현, 급성 또는 만성 형태로 상기 병태들 중의 하나 이상이 이미 발생된 환자(예를 들면, 바람직하게는 사람)의 치료학적 치료를 의미한다. 따라서, 본원에 사용된 표현 "질환의 치료"는 질환, 병태 또는 장애가 발생된 환자의 관리 및 케어를 의미한다. 치료의 목적은 이의 질환, 병태, 장애 또는 증상을 방지하는 것이다. 치료는 질환, 병태 또는 장애의 제거 또는 억제 뿐만 아니라 질환, 병태 또는 장애와 관련된 증상 또는 합병증을 경감시키기 위한 활성 화합물의 투여를 포함한다.

[0104] 다음 반응식은 예로서 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 일반적으로 설명할 것이다. 축약된 치환체는 반응식의 맥락 내에서 달리 정의되지 않는 한 화학식 I의 양태들에 대해 정의된 바와 같을 수 있다:

[0105] 반응식 1



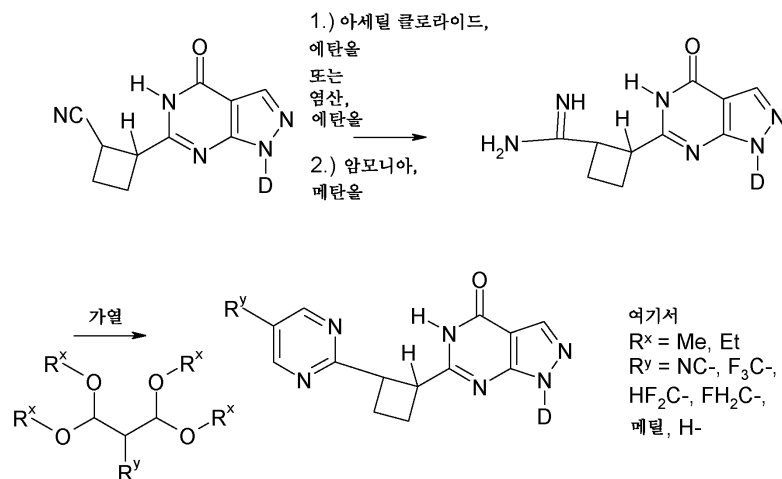
[0106]

[0107]

반응식 1: 제1 단계에서, 2-에톡시메틸렌-말로노니트릴을 염기의 존재하에 에탄올과 같은 적절한 용매 중에서 가열함으로써 일치환된 하이드라진과 축합시켜 상응하는 5-아미노-1H-피라졸-4-카보니트릴을 형성했다. 이들 화합물은, 제2 단계에서 예를 들면, 암모니아(수중 25%) 및 과산화수소(수중 35%)와 함께 에탄올성 용액으로 처리하여 상응하는 아마이드로 전환된다. 4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일 치환된 니트릴은 제3 단계에서 염기성 조건(예를 들면, 에탄올 중의 수소화나트륨)하에 가열하여 디니트릴로부터 합성될 수 있다. 니트릴 관능 그룹을 추가로 반응식 2에 기재된 바와 같이 헤테로아릴 치환체로 전환시켜 최종 생성물로서 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 수득한다[참조: A. Miyashita *et al.*, *Heterocycles* **1990**, *31*, 1309ff].

[0108]

반응식 2



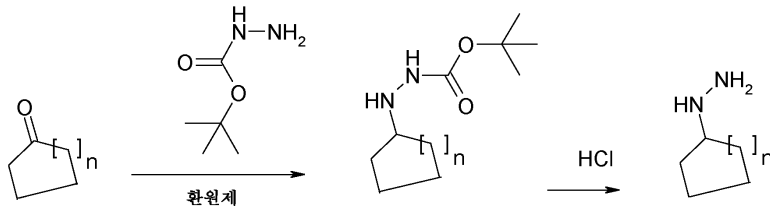
[0109]

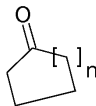
[0110]

반응식 2: 4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일 치환된 니트릴을 메탄올과 혼합하고 아세틸 클로라이드로 처리하거나 또는, 대안적으로, 에탄올 중의 염산 포화 용액과 혼합한다. 제2 단계에서 중간체를 메탄올 중의 암모니아 용액과 처리하여 상응하는 아마이드를 형성한다. 1,1,3,3-테트라알콕시프로판과의 반응으로 최종 생성물로서 피리미딘-2-일 치환된 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 수득한다.

[0111] 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 제조하기 위한 추가의 대안적 방법은 당해 분야에 공지되어 있으며 본 발명의 화합물을 합성하기 위해 마찬가지로 사용될 수 있다(참조: P. Schmidt *et al.*, *Helvetica Chimica Acta* **1962**, 189, 1620ff.).

[0112] 반응식 3

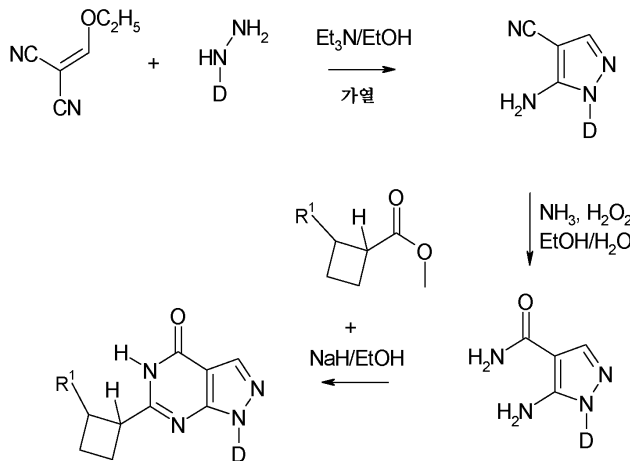


여기서,  은 화학식 I에 정의된 바와 같이 임의로 치환된 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 따라서, n=1 또는 2

[0113]

[0114] 반응식 3: 반응식 1의 단계 1에서 사용된 일치환된 하이드라진 유도체는 케톤과 하이드라진카복실산 3급-부틸 에스테르의 환원적 아미노화 후, 화학식 I에서 정의된 바와 같이 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실인 D에 대해 반응식 3에서 보여주는 바와 같이 탈보호 단계에 의해 제조될 수 있다[참조: J.W. Timberlake *et al.*, "Chemistry of Hydrazo-, Azo- and Azoxy Groups"; Patai, S., Ed.; 1975, Chapter 4; S. C. Hung *et al.*, *Journal of Organic Chemistry* 1981, 46, 5413-5414].

[0115] 반응식 4



[0116]

[0117] 반응식 4: 반응식 1에 기재된 바와 같이, 제1 단계에서 2-에톡시메틸렌-말로노니트릴을 염기(예를 들면, 트리에틸아민)의 존재하에 에탄올과 같은 적절한 용매 중에서 가열함으로써 일치환된 하이드라진과 축합하여 상응하는 5-아미노-1H-피라졸-4-카보닐트릴을 형성한다. 제2 단계에서 이들 화합물을 암모니아(수중 25%) 및 과산화수소(수중 35%)와 함께 에탄올성 용액으로 처리하여 상응하는 아마이드로 전환시킨다. 제3 단계에서, 염기성 조건(예를 들면, 에탄올 중의 수소화나트륨)하에 R¹ 및 R² 치환된 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸 카복실산 에스테르와 함께 가열하여 최종 생성물로서 최종 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온을 유도한다[참조: A. Miyashita *et al.*, *Heterocycles* **1990**, 31, 1309ff]. 이 과정은 실험 부분(실시예 29 내지 34)에서 피리딘인 R¹에 대해 더 상세히 기재된다.

[0118] 추가의 정보는 또한 다음 문헌에서 찾아볼 수 있다:

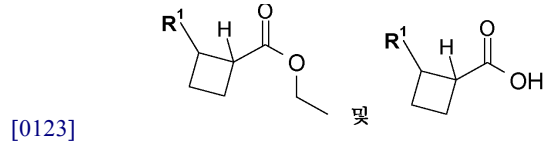
[0119] - WO 2004/099210(특히 페이지 9, 페이지 14에 마지막 단락, 8번째 줄에서, 참조로 인용됨),

[0120] - D가 테트라하이드로피라닐인 화합물의 일반적인 제조에 대해서 더 자세한 정보는 W02009/121919, 특히 페이지

120 내지 125 및 이의 실험 부분에서 찾아볼 수 있음(본원에 참조로 인용됨),

[0121] - 4,4-디플루오로사이클로헥실인 D에 대해서 더 자세한 정보는 WO 2010/026214, 특히 페이지 59 내지 63 및 이의 실험 부분에서 찾아볼 수 있음(본원에 참조로 인용됨),

[0122] - 및 본 기재내용의 실험 부분(예시적 양태들)에서. 특히 2개의 빌딩 블록들의 제조에 대한 문자:



[0124] **치료 방법**

[0125] 본 발명은 질환의 치료에 효과적이라고 여겨지는 화합물을 나타낸다. 본 발명에 따르는 화합물은 효과적이고 선택적인 포스포디에스테라제 9A의 억제제이며, 약제의 개발에 사용될 수 있다. 이러한 약제는 바람직하게는 PDE9A의 억제가 치료학적, 예방학적 또는 질환 개질 효과를 제공할 수 있는 질환의 치료에 사용될 것이다. 바람직하게는, 약제는 다음과 같은 상황/질환/증후군에서 특히 일어나는 것과 같은, 지각, 집중, 인지, 학습 또는 기억을 향상시키는데 사용될 것이다: 경증 인지 장애, 연령 관련 학습 및 기억 장애, 연령 관련 기억 손실, 혈관 치매, 두개뇌 외상, 뇌졸중, 뇌졸중 후 발생하는 치매(뇌졸중후 치매), 외상후 치매, 일반적 집중 장애, 학습 및 기억 문제를 갖는 아동에서의 집중 장애, 알츠하이머병, 루이소체 치매, 픽 증후군을 포함하는 전두엽의 변성을 수반하는 치매, 파킨슨병, 진행성 핵성 마비, 피질기저부 변성을 수반하는 치매, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅턴병, 다발성 경화증, 시상 변성, 크로이츠펠트-야콥 치매, HIV 치매, 간질, 측두엽 간질, 정신분열증, 정신분열증(치매 동반), 코르사코프 정신병 또는 우울증 또는 양극성 장애와 관련된 인지 장애.

[0126] 본 발명의 또 다른 측면은 PDE9A 조절에 의해 접근가능한 질환, 특히 불면증 또는 기면증과 같은 수면 장애, 양극성 장애, 대사 증후군, 비만, 제1형 또는 제2형 당뇨병을 포함한 당뇨병, 고혈당, 이상지질혈증, 내당능장애, 또는 고환, 뇌, 소장, 골격근, 심장, 폐, 흉선 또는 비장의 질환의 치료에 관한 것일 수 있다.

[0127] 따라서, 본 발명의 의학적 측면은 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 II에 따르는 화합물, 특히 구체적으로 정의된 화합물 중들이 약제로서 사용됨이 고려된다는 점에서 요약될 수 있다.

[0128] 이러한 약제는 바람직하게는 CNS 질환의 치료를 위한 방법에 사용하기 위한 것이다.

[0129] 대안적 용도에서, 상기 약제는 CNS 질환의 치료를 위한, 치료학적 또는 예방학적 방법, 바람직하게는 치료학적 방법에 사용하기 위한 것으로서, 상기 CNS 질환의 치료는 PDE9의 억제에 의해 접근가능하다.

[0130] 대안적 용도에서, 상기 약제는 PDE9, 특히 PDE9A의 억제에 의해 접근가능한 질환의 치료를 위한, 치료학적 또는 예방학적 방법, 바람직하게는 치료학적 방법에 사용하기 위한 것이다.

[0131] 가장 바람직한 대안적 용도에서, 상기 약제는, 바람직하게는 지각, 집중, 인지, 학습 또는 기억과 관련된 인지 장애가 이 부분에 기재된 바와 같은 질환 또는 병태와 관련된 경우, 상기 인지 장애의 치료, 완화 및/또는 방지를 위한, 치료학적 또는 예방학적 방법, 바람직하게는 치료학적 방법에 사용하기 위한 것이다.

[0132] 대안적 용도에서, 상기 약제는 연령 관련 학습 및 기억 장애, 연령 관련 기억 손실, 혈관 치매, 두개뇌 외상, 뇌졸중, 뇌졸중 후 발생하는 치매 (뇌졸중후 치매), 외상후 치매, 일반적 집중 장애, 학습 및 기억 문제를 갖는 아동에서의 집중 장애, 알츠하이머병, 루이소체 치매, 픽 증후군을 포함하는 전두엽의 변성을 수반하는 치매, 파킨슨병, 진행성 핵성 마비, 피질기저부 변성을 수반하는 치매, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅턴병, 다발성 경화증, 시상 변성, 크로이츠펠트-야콥 치매, HIV 치매, 간질, 측두엽 간질, 정신분열증, 정신분열증(치매 수반), 코르사코프 정신병 또는 우울증 또는 양극성 장애와 관련된 인지 장애와 관련된 인지 장애의 치료 또는 완화 또는 방지를 위한, 치료학적 또는 예방학적 방법, 바람직하게는 치료학적 방법에 사용하기 위한 것이다.

[0133] 대안적 용도에서, 상기 약제는 알츠하이머병, 정신분열증, 또는 알츠하이머병 또는 정신분열증과 관련된 인지 장애의 치료를 위한, 치료학적 또는 예방학적 방법, 바람직하게는 치료학적 방법에 사용하기 위한 것이다.

[0134] 대안적인 용도에서, 상기 약제는 수면 장애, 양극성 장애, 대사 증후군, 비만, 당뇨병, 고혈당, 이상지질혈증, 내당능장애, 또는 고환, 뇌, 소장, 골격근, 심장, 폐, 흉선 또는 비장의 질환의 치료를 위한, 치료학적 또는 예

방학적 방법, 바람직하게는 치료학적 방법에 사용하기 위한 것이다.

- [0135] 본 발명의 추가 측면에서, 본 발명은 상기 기재된 병태들 및 질환들의 그룹으로부터 선택된 병태 또는 질환의 치료 또는 방지 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 방법은 치료학적 유효량의 본 발명에 따르는 화합물을 상기 기재된 병태들 및 질환들의 그룹으로부터 선택된 병태 또는 질환의 치료 또는 방지가 필요한 사람에게 투여함을 포함한다.
- [0136] 본 발명의 또 다른 측면은 치료학적 또는 예방학적 방법, 바람직하게는 치료학적 방법에서 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다. 치료학적 방법이 지시되는 경우, 약제는 바람직하게는 "**치료 방법**"이라 표제된 부분에서 상기 기재된 병태들 또는 질환들의 그룹으로부터 선택된 병태 또는 질환의 치료를 위한 것이다.
- [0137] **약제학적 조성물**
- [0138] 본 발명에 또한 적용되는 투여용 약제는,
- [0139] - 치료학적 유효량의 약제학적 활성 성분으로서의 본 발명에 따르는 화합물
- [0140] - 약제학적 담체
- [0141] 를 포함한다.
- [0142] "치료학적 유효량"은 약제가 환자의 병태에 조정된 적절한 요법을 통해 적용되는 경우, 상기 화학식 I의 화합물의 양은 상응하는 질환의 효과적인 치료, 방지 또는 진행 저하에 충분하거나, 그렇지 않으면 이러한 질환을 겪는 환자의 상태를 경감시키는데 충분할 것이다. 단일-요법에서의 "치료학적 유효량"은 또 다른 약제와의 병용 요법에서의 "치료학적 유효량"과 상이할 것일 수 있다.
- [0143] 1일당 적용가능한 화학식 I의 화합물의 용량 범위는 통상적으로 0.1 내지 5000mg, 바람직하게는 0.1 내지 1000mg, 바람직하게는 2 내지 500mg, 더 바람직하게는 5 내지 250mg, 가장 바람직하게는 10 내지 100mg일 수 있다. 용량 단위(예를 들면, 정제)는 바람직하게는 본 발명에 따르는 화합물 2 내지 250mg, 특히 바람직하게는 10 내지 100mg을 함유할 수 있다.
- [0144] 실제 약제학적 유효량 또는 치료학적 용량은 환자의 연령, 체중, 성별 또는 기타 상태, 투여 경로, 질환의 중증도 등과 같은 당해 분야의 숙련가에게 공지된 인자들에 의존적일 것이다.
- [0145] 본 발명에 따르는 화합물은 경구, 비경구(정맥내, 근육내 등), 비내, 설하, 흡입, 경막내, 국소 또는 직장 경로에 의해 투여될 수 있다. 본 발명에 따르는 화합물을 투여하는데 적합한 제제는, 예를 들면, 패치, 정제, 캡슐제, 환제, 펠릿, 당의정, 산제, 트로키제, 좌제, 용액과 같은 액체 제제, 현탁액, 에멀전, 점적제, 시럽, 엘릭시르, 또는 에어로졸, 스프레이 등과 같은 기체 제제를 포함한다. 약제학적 활성 화합물(들)의 함량은 전체로서 상기 조성물 중의 0.05 내지 90 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 50 중량%의 범위일 것이다. 적합한 정제는, 예를 들면, 활성 물질(들)을 공지된 부형제, 예를 들면, 불활성 희석제, 예를 들면, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 락토스, 붕해제, 예를 들면, 옥수수 전분 또는 알긴산, 결합제, 예를 들면, 전분 또는 젤라틴, 윤활제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트 또는 활석 및/또는 지연 방출제, 예를 들면, 카복시메틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 또는 폴리비닐 아세테이트와 혼합함으로써 수득될 수 있다. 정제는 또한 몇몇 층들을 포함할 수 있다.
- [0146] 피복정은 정제와 유사하게 생성된 코어를 정제 코팅을 위해 통상적으로 사용되는 물질, 예를 들면, 폴리돈 또는 셀락, 아라비아 고무, 활석, 이산화티탄 또는 당으로 코팅함으로써 이에 따라 제조될 수 있다. 지연된 방출을 달성하거나 불혼화성을 방지하기 위해 코어는 또한 다수의 층들로 이루어질 수 있다. 유사하게 정제 코팅은, 가능하게는 정제를 위한 상기 언급된 부형제를 사용하여, 지연된 방출을 달성하기 위해 다수의 층들로 이루어질 수 있다.
- [0147] 본 발명에 따르는 활성 물질들 또는 이들의 병용물을 함유하는 시럽 또는 엘릭시르는 추가로 감미제, 예를 들면, 사카린, 사이클라메이트, 글리세롤 또는 당 및 풍미 증진제, 예를 들면, 바닐린 또는 오렌지 추출물과 같은 향료를 함유할 수 있다. 이들은 또한 현탁 보조제 또는 증점제, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 습윤제, 예를 들면, 지방 알코올과 에틸렌 옥사이드와의 축합 생성물, 또는 방부제, 예를 들면, p-하이드록시벤조에이트를 함유할 수 있다.

- [0148] 용액은, 임의로 유화제 및/또는 분산제를 사용하여, 예를 들면, 등장화제, 방부제, 예를 들면, p-하이드록시벤조에이트 또는 안정제, 예를 들면, 에틸렌-디아민-테트라-아세트산의 알칼리금속염을 첨가하여 통상적 방식으로 제조(예를 들면, 물이 희석제로서 사용될 것인 경우, 유기 용매는 임의로 가용화제 또는 용해 조제로 사용될 수 있다)될 수 있고, 상기 용액을 주사 바이알 또는 앰플 또는 주입 병으로 옮길 수 있다.
- [0149] 하나 이상의 활성 물질들 또는 활성 물질들의 병용물을 함유하는 캡슐제는 활성 물질을 불활성 담체, 예를 들면, 락토스 또는 소르비톨과 혼합하고 이들을 젤라틴 캡슐 내로 패키징함으로써 제조될 수 있다.
- [0150] 적합한 좌제는, 예를 들면, 이러한 목적을 위해 제공된 담체, 예를 들면, 중성 지방 또는 폴리에틸렌글리콜 또는 이의 유도체와 혼합함으로써 제조될 수 있다.
- [0151] 사용될 수 있는 부형제는, 예를 들면, 물, 약제학적으로 허용되는 유기 용매, 예를 들면, 파라핀(예를 들면, 석유 분획), 식물성 오일(예를 들면, 낙화생유 또는 참깨유), 일관능성 또는 다관능성 알코올(예를 들면, 에탄올 또는 글리세롤), 담체, 예를 들면, 천연 무기 분말(예를 들면, 카올린, 점토, 활석, 백악), 합성 무기 분말(예를 들면, 고분산 규산 및 실리카이트), 당(예를 들면, 사탕수수당, 락토스 및 글루코스), 유화제(예를 들면, 리그닌, 소비성 아황산 액, 메틸셀룰로스, 전분 및 폴리비닐피롤리돈) 및 윤활제(예를 들면, 스테아르산마그네슘, 활석, 스테아르산 및 나트륨 라우릴 설페이트)를 포함한다.
- [0152] 경구 용도를 위해, 정제는, 명시된 담체 이외에, 첨가제, 예를 들면, 시트르산나트륨, 탄산칼슘 및 인산이칼슘을 다양한 추가 물질, 예를 들면, 전분, 바람직하게는 감자 전분, 젤라틴 등과 함께 함유할 수 있다. 윤활제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘, 나트륨 라우릴설페이트 및 활석은 또한 정제를 생성하는데 사용될 수 있다. 수성 현탁액의 경우에, 활성 물질은 상기 언급된 부형제 이외에 다양한 풍미 증진제 또는 착색제와 배합될 수 있다.
- [0153] 본 발명에 따르는 화합물의 용량은 물론 투여 방법 및 치료될 통증에 매우 의존적이다.

[0154] **기타 활성 물질과의 병용물**

[0155] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따르는 화합물이 또 다른 활성 화합물과 함께 투여되는 병용 요법에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 또한 이러한 약제학적 활성 성분들(이들 중 하나는 본 발명의 화합물이다)의 병용물을 제공하는 약제학적 제형을 나타낸다. 이러한 병용물은 고정 용량 병용물(약제학적 활성 성분들은 배합되고 동일한 약제학적 제형의 대상이다) 또는 자유 용량 병용물(약제학적 활성 성분들은 별도의 약제학적 제형들로 존재한다)일 수 있다.

[0156] 결과적으로, 본 발명의 추가 측면은 각각의 본 발명의 화합물, 바람직하게는 적어도 하나의 본 발명에 따르는 화합물과, 예를 들면, 베타-세크레타제 억제제; 감마-세크레타제 억제제; 감마-세크레타제 조절제; 아밀로이드 응집 억제제, 예를 들면, 알제메드; 직접 또는 간접 작용 신경보호 및/또는 질환-조절 물질; 항산화제, 예를 들면, 비타민 E, 징코 빌로바(ginko biloba) 또는 징코라이드; 항염증 물질, 예를 들면, Cox 억제제, 추가로 또는 배타적으로 A β (A베타) 저하 특성을 갖는 NSAID; HMG-CoA 리덕타제 억제제, 예를 들면, 스타틴; 아세틸콜린 에스테라제 억제제, 예를 들면, 도네페질, 리바스티그민, 타크린, 갈란트아민; NMDA 수용체 길항제, 예를 들면, 메만틴; AMPA 수용체 작용제; AMPA 수용체 포지티브 조절제, AMP킨, 글리신 수용체 1 억제제; 모노아민 수용체 재흡수 억제제; 신경전달물질의 농축 또는 방출을 조절하는 물질; 이부타모렌 메실레이트 및 카프로모렐린과 같은 성장 호르몬의 분비를 유도하는 물질; CB-1 수용체 길항제 또는 역작용제; 항생제, 예를 들면, 미노사이클린 또는 리팜피신; PDE1, PDE2, PDE4, PDE5 및/또는 PDE10 억제제, GABAA 수용체 역작용제; GABAA 알파5 수용체 역작용제; GABAA 수용체 길항제; 니코틴성 수용체 작용제 또는 부분 작용제 또는 포지티브 조절제; 알파4베타2 니코틴성 수용체 작용제 또는 부분 작용제 또는 포지티브 조절제; 알파7 니코틴성 수용체 작용제 또는 부분 작용제; 히스타민 수용체 H3 길항제; 5-HT4 수용체 작용제 또는 부분 작용제; 5-HT6 수용체 길항제; 알파2-아드레날린 수용체 길항제, 칼슘 길항제; 무스카린성 수용체 M1 작용제 또는 부분 작용제 또는 포지티브 조절제; 무스카린성 수용체 M2 길항제; 무스카린성 수용체 M4 길항제; 대사성 글루타메이트 수용체 5 포지티브 알로스테릭 조절제; 대사성 글루타메이트 수용체 2 길항제; 대사성 글루타메이트 수용체 2/3 작용제; 대사성 글루타메이트 수용체 2 포지티브 알로스테릭 조절제 및 본 발명에 따르는 화합물의 효능 및/또는 안전성이 증가되고/되거나 원치않는 부작용이 감소되는 방식으로 수용체 또는 효소를 조절하는 기타 물질의 그룹으로부터 선택된 또 다른 활성 화합물과의 병용물을 나타낸다.

- [0157] 본 발명은 추가로 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 활성 물질을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 적어도 하나의 활성 물질은 본 발명에 따르는 화합물 및/또는 이의 상응하는 염으로부터 선택된다. 바람직하게는, 상기 조성물은 단지 하나의 이러한 활성 화합물을 포함한다. 활성 화합물이 하나 초과인 경우에, 다른 하나는 알제메드, 비타민 E, 징코라이드, 도네페질, 리바스티그민, 타크린, 갈란트아민, 메만틴, 이부타모렌 메실레이트, 카프로모렐린, 미노사이클린 및/또는 리팜피신과 같은 상기 언급된 병용 파트너들의 그룹으로부터 선택될 수 있다. 임의로 상기 조성물은 추가 성분들, 예를 들면, 불활성 담체 및/또는 희석제를 포함한다.
- [0158] 본 발명에 따르는 화합물은 또한 상기 언급된 질환 및 병태의 치료를 위한 면역요법, 예를 들면, A베타 또는 이의 일부와의 능동 면역화 또는 사람화된 항-A베타 항체 또는 항체 단편과의 수동 면역화와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0159] 본 발명에 따르는 화합물은 또한 디메본과 병용될 수 있다.
- [0160] 본 발명에 따르는 화합물은 또한 항우울제, 예를 들면, 아미트립틸린 이미프라민 하이드로클로라이드 (TOFRANIL), 이미프라민 말레에이트(SURMONTIL), 로페프라민, 데시프라민(NORPRAMIN), 독세핀(SINEQUAN, ZONALON), 트리미프라민(SURMONTIL)과 병용될 수 있다.
- [0161] 또는, 본 발명에 따르는 화합물은 또한 세로토닌(5-HT) 재흡수 억제제, 예를 들면, 알라프로클레이트, 시타로프람(CELEXA, CIPRAMIL) 에스시타로프람(LEXAPRO, CIPRALEX), 클로미프라민(ANAFRANIL), 돌록세틴(CYMBALTA), 페목세틴(MALEXIL), 펜플루라민(PONDIMIN), 노르펜플루라민, 플루옥세틴(PROZAC), 플루복사민(LUVOX), 인달핀, 밀나시프란(IXEL), 파록세틴(PAXIL, SEROXAT), 세르트랄린(ZOLOFT, LUSTRAL), 트라조돈(DESYREL, MOLIPAXIN), 벤라팍신(EFFEXOR), 지멜리딘(NORMUD, ZELMID), 비시과딘, 데스벤라팍신(PRISTIQ), 브라소펜신 및 테소펜신과 병용될 수 있다.
- [0162] 본 발명에 따르는 병용물은 하나 및 동일한 용량형, 즉, 병용 제제의 형태로 동시에 제공될 수 있으며, 예를 들면, 2개의 성분들은 하나의 정제, 예를 들면, 상기 정제의 상이한 층들에 혼입될 수 있다. 상기 병용물은 또한 자유 병용물의 형태로 개별적으로 제공될 수 있다, 즉, 본 발명의 화합물은 하나의 용량형으로 제공되고, 상기 언급된 병용 파트너들 중의 하나 이상은 또 다른 용량형으로 제공된다. 이들 2개의 용량형들은 동등한 용량형일 수 있으며, 예를 들면, 하나는 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 함유하고 다른 하나는 치료학적 유효량의 상기 언급된 병용 파트너를 함유하는 2개의 정제들의 공-투여이다. 또한, 원하는 경우, 상이한 투여 형태들을 조합하는 것이 가능하다. 적합한 투여 형태들의 임의의 타입이 제공될 수 있다.
- [0163] 또 다른 활성 물질과 병용된, 본 발명에 따르는 화합물, 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염은 동시에 또는 시차를 두고 사용될 수 있지만, 특히 시간에 맞게 가깝게 사용될 수 있다. 동시에 투여되는 경우, 2개의 활성 물질들은 환자에게 함께 제공되며; 시차를 두고 투여되는 경우, 2개의 활성 물질들은 12시간 이하, 특히 6시간 이하의 주기 내에 연속하여 환자에게 제공된다.
- [0164] 용량 또는 투여 형태들은 제한되지 않으며, 본 발명의 맥락에서 임의의 적합한 용량형이 사용될 수 있다. 예를 들면, 용량형은 고체 제제, 예를 들면, 패치, 정제, 캡슐제, 환제, 펠렛, 당의정, 산제, 트로키제, 좌제, 액체 제제, 예를 들면, 용액, 현탁액, 에멀전, 점적제, 시럽, 엘릭시르, 또는 기체 제제, 예를 들면, 에어로졸, 스프레이 등으로부터 선택될 수 있다.
- [0165] 용량형은 용량 단위로 유리하게 체형화되고, 각각의 투여 단위는 존재하는 각각의 활성 성분의 1회 용량을 공급하기 위해 조정된다. 투여 경로 및 용량에 의존하여, 성분들은 이에 따라 선택된다.
- [0166] 상기 언급된 병용 파트너에 대한 용량은 편의상 통상적으로 권장되는 최저 용량의 1/5에서 상기 통상적 권장 용량의 1/1까지일 수 있다.
- [0167] 용량형은 제형의 특징에 따라, 예를 들면, 1일 1, 2, 3, 또는 4회 환자에게 투여된다. 지연 또는 지속 방출 제형 또는 다른 약제학적 제형의 경우에, 이들은 상이하게 적용될 수 있다(예를 들면, 매주 또는 매달 1회 등). 본 발명의 화합물이 1일 3회 이하, 더 바람직하게는 1일 1회 또는 2회 투여되는 것이 바람직하다.

[0168] 실시예

[0169] 약제학적 조성물

[0170] 가능한 약제학적 제형을 설명할 수 있지만, 이에 제한되는 것으로 의미되지 않는 실시예:

[0171] 용어 "활성 물질"은 염을 포함하는 본 발명에 따르는 하나 이상의 화합물을 의미한다. 상기 언급된 하나 이상의 다른 활성 물질과의 병용물 중의 하나의 경우에, 용어 "활성 물질"은 또한 추가의 활성 물질을 포함할 수 있다.

[0172] 실시예 A

[0173] 활성 물질 100mg을 함유하는 정제

[0174] 조성: 정제

[0175] 활성 물질 100.0mg

[0176] 락토스 80.0mg

[0177] 옥수수 전분 34.0mg

[0178] 폴리비닐피롤리돈 4.0mg

[0179] 스테아르산마그네슘 2.0mg

[0180] 220.0mg

[0181] 실시예 B

[0182] 활성 물질 150mg을 함유하는 정제

[0183] 조성: 정제

[0184] 활성 물질 150.0mg

[0185] 락토스 분말 89.0mg

[0186] 옥수수 전분 40.0mg

[0187] 콜로이드성 실리카 10.0mg

[0188] 폴리비닐피롤리돈 10.0mg

[0189] 스테아르산마그네슘 1.0 mg

[0190] 300.0 mg

[0191] 실시예 C

[0192] 활성 물질 150mg을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐제

[0193] 활성 물질 150.0mg

[0194] 락토스 87.0mg

[0195] 옥수수 전분(무수) 80.0mg

[0196] 스테아르산마그네슘 3.0 mg

[0197] 320.0 mg

[0198] 실시예 D

[0199] 조성: 좌제

[0200]	활성 물질	150.0mg
[0201]	폴리에틸렌글리콜1500	550.0mg
[0202]	폴리에틸렌글리콜6000	460.0mg
[0203]	폴리옥시에틸렌 소르비탄	<u>840.0 mg</u>
[0204]	모노스테아레이트	
[0205]		2000.0 mg

[0206] 실시예 E

[0207] 조성: 활성 물질 10mg을 함유하는 앰플

[0208]	활성 물질	10.0mg
[0209]	0.01N 염산	적당량
[0210]	이중-중류수	2.0mL가 되도록 첨가

[0211] 실시예 F

[0212] 조성: 활성 물질 50mg을 함유하는 앰플

[0213]	활성 물질	50.0mg
[0214]	0.01N 염산	적당량
[0215]	이중-중류수	10.0mL가 되도록 첨가

[0216] 임의의 상기 언급된 제형의 제조는 표준 절차에 따라서 수행될 수 있다.

[0217] **생물학적 검정**

[0218] 본 발명의 화합물의 시험관내 효과는 다음의 생물학적 검정을 사용하여 나타낼 수 있다.

[0219] PDE9A2 검정 프로토콜:

[0220] PDE9A2 효소 활성 검정을 일반적으로 제조자의 프로토콜에 따라 설파프 근접 측정법(SPA)으로서 수행했다(GE 헬스케어(GE Healthcare), 과거의 아머샴 바이오사이언스(Amersham Biosciences), 제품 번호: TRKQ 7100).

[0221] 효소 공급원으로서, 사람 PDE9A2를 발현시키는 SF 9 세포의 용해물(프로테아제 억제제로 보충된 1% 트리톤 X-100, 13,000rpm에서 30분 동안 원심분리하여 제거된 세포 파편을 포함하는 PBS)을 사용했다. 검정에 포함된 총 단백질 양은 SF9 세포의 감염 및 생산 효능에 따라 달랐으며, 0.1 내지 100ng의 범위 내에 있다.

[0222] 일반적으로, 검정 조건은 다음과 같았다:

- [0223] · 총 검정 용적: 40 μ l
- [0224] · 단백질 양: 0.1 - 50ng
- [0225] · 기질 농도(cGMP): 20 나노몰; ~1mCi/l
- [0226] · 항온처리 시간: 실온에서 60분
- [0227] · 최종 DMSO 농도: 0.2 - 1%

[0228] 상기 검정은 384-웰 포맷에서 수행했다. 시험 시약뿐만 아니라 효소 및 기질을 검정 완충제에 희석했다. 검정 완충제는 50mM Tris, 8.3mM MgCl₂, 1.7mM EGTA, 0.1% BSA, 0.05% 트윈 20을 함유했고; 검정 완충제의 pH는 7.5로 조정했다. 상기 반응을 PDE9 특이적 억제제(예를 들면, WO 2004/099210 또는 WO 2004/099211에 따르는 화

합물, 예를 들면, 실시예 37의 에난티오머들 중의 하나, 예를 들면, 1-(2-클로로페닐)-6-[(2R)-3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필]-1,5-디하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온)를 과량으로 사용함으로써 정지시켰다.

[0229] 참조:

[0230] Wunder F, Tersteegen A, Rebmann A, Erb C, Fahrig T, Hendrix M. Characterization of the first potent and selective PDE9 inhibitor using a cGMP reporter cell line. *Molecular Pharmacology*. 2005 Dec;68(6):1775-81.

[0231] van der Staay FJ, Rutten K, Barfacker L, Devry J, Erb C, Heckroth H, Karthaus D, Tersteegen A, van Kampen M, Blokland A, Prickaerts J, Reymann KG, Schroder UH, Hendrix M. The novel selective PDE9 inhibitor BAY 73-6691 improves learning and memory in rodents. *Neuropharmacology*. 2008 Oct;55(5):908-18.

[0232] PDE1C 검정 프로토콜:

[0233] 당해 검정은 PDE9A2 검정과 유사한 방식으로 수행했지만, 다음과 같은 차이가 있었다: PDE9A2 대신, PDE1C를 사용했고, 검정 완충제는 50nM 칼모듈린, 3mM CaCl₂를 추가로 함유했다. 반응은 상기 기재된 것과 동일한 억제제 (1-(2-클로로페닐)-6-[(2R)-3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필]-1,5-디하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온)를 사용하여 중지시킬 수 있다.

[0234] IC₅₀의 측정:

[0235] IC₅₀은 양성 대조군을 100으로, 음성 대조군을 0으로 설정하여 그래프패드프리즘(GraphPadPrism) 또는 다른 적합한 소프트웨어를 사용하여 계산할 수 있다. IC₅₀을 계산하기 위해, 시험 화합물(기질)의 희석물이 선택되고 상기 언급된 프로토콜에 따라 시험된다.

[0236] **데이터**

[0237] 다음에서 PDE9A2 억제에 대한 IC₅₀ 값[나노몰(nM)]은 본 발명에 따르는 화합물이 PDE9, 구체적으로는 PDE9A2를 억제함을 보여준다. 이는 상기 화합물이 유용한 약리학적 특성을 제공한다는 것을 입증한다. 당해 예는 제한하려는 것으로 의도되지 않는다.

[0238] 표는 또한 PDE9A 대 PDE1C에 대한 화합물의 선호를 보여준다. 선택도는 비(PDE1C 억제에 대한 IC₅₀[나노몰(nM)])/(PDE9A2 억제에 대한 IC₅₀[나노몰(nM)])이다.

[0239] 실시예 번호는 **예시적 양태** 부분에 기재되고, 상기 화합물 패밀리 표(표 2)에 의해 정의된 최종 예를 나타낸다.

[0240] 모든 데이터는 본원에 기재된 절차에 따라서 측정될 수 있다. 정의 에난티오머 1 또는 에탄티오머 2는 키랄 SFC 및 키랄 HPLC에서 에난티오머들의 용출 순서와 관련된다.

[0241] 표 2:

화합물 부류	실시예 번호	IC ₅₀ PDE9A2 [nM]	선택도
Q	23*	23	187
Q	24 (에난티오머 1)	218	8.9
Q	25 (에난티오머 2)	7	197
R	29*	11	117
R	30 (에난티오머 1)	304	4.95
R	31 (에난티오머 2)	7	186
S	32*	7	117
S	33 (에난티오머 1)	4	181
S	34 (에난티오머 2)	388	1.68
T	26*	32	>400
T	27 (에난티오머 1)	11	250
T	28 (에난티오머 2)	360	7

* 트랜스 라세미 혼합물

[0242]

[0243] **생체내 효과:**

[0244] 본 발명의 화합물의 포지티브 시험관내 효능 결과는 포지티브 생체내 효능을 초래하는 것으로 여겨진다.

[0245] 본 발명의 화합물의 생체내 효과를 Prickaerts 등(*Neuroscience* **2002**, *113*, 351-361)의 절차에 따르는 신규 대상 인식 시험(Novel Object Recognition test), van der Staay 등(*Neuropharmacology* **2008**, *55*, 908-918)에 의해 기재된 절차에 따르는 사회적 인식 시험 또는 T-미로 자발적 교대 시험에서 시험할 수 있다. 생물학적 시험에 관한 추가의 정보는 또한 이들 2개의 인용 문헌을 참조한다.

[0246] 표적 PDE9에 대한 억제 특성 외에도, 본 발명에 따르는 화합물은 추가의 유리한 약동학적 특성을 제공할 수 있다.

[0247] 예를 들면, 본 발명에 따르는 화합물은 안전성, 균형잡힌 대사, 약물-약물 상호작용의 낮은 유발 위험 및/또는 균형잡힌 청소율의 분야에서 하나 이상의 이점을 보여줄 수 있다.

[0248] 화합물은 또한 생체이용률, 고 분율 흡수된, 혈관 뇌 수송 특성, 유리한(예를 들면, 높은 평균) 잔류 시간(mrt), 이펙트 컴파트먼트(effect compartment)에서의 유리한 노출 등의 분야에서 하나 이상의 추가 또는 대안적 이점을 보여줄 수 있다.

[0249] **화학적 제조**

[0250] 다음에서 화합물 및 이의 제조가 제공되며, 일부는 본 발명에 적용되고 또 다른 일부는 추가 설명을 위한 것이다. 화합물 23 내지 34는 본 발명의 대상이다.

[0251] 약어:

[0252] 버제스-시약 (메톡시카보닐설파모일)-트리에틸암모늄-N-베타인

[0253] 라웨슨(Lawesson) 시약 2,4-비스-(4-메톡시-페닐)-[1,3,2,4]디티아디포스페탄 2,4-디설파이드

[0254] APCI 대기압 화학적 이온화

[0255] ACN 아세토니트릴

[0256] CDI 1,1'-카보닐디이미다졸

[0257] DEA 디에틸아민

[0258] DIPEA 디이소프로필에틸아민

[0259]	DME	1,2-디메톡시에탄
[0260]	DMF	디메틸포름아미드
[0261]	ESI	전기분무 이온화(MS에서)
[0262]	EtOH	에탄올
[0263]	Exp.	실시예
[0264]	h	시간(들)
[0265]	HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0266]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0267]	HPLC-MS	커플링된 고성능 액체 크로마토그래피-질량 분석기
[0268]	M	몰(mol/L)
[0269]	MeOH	메탄올
[0270]	min	분
[0271]	MS	질량 분석기
[0272]	NMP	1-메틸-2-피롤리디논
[0273]	R _t	체류 시간(HPLC에서)
[0274]	SFC	초임계 유체 크로마토그래피
[0275]	TBTU	O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
[0276]	TFA	트리플루오로아세트산
[0277]	THF	테트라하이드로푸란
[0278]	TLC	박층 크로마토그래피

[0279] **LC-MS 방법:**

[0280] **방법 1**

[0281] MS 장치 유형: 워터스 마이크로매스(Waters Micromass) ZQ; HPLC 장치 유형: 워터스 얼라이언스(Waters Alliance) 2695, 워터스 2996 다이오드 어레이 검출기; 컬럼: 베리안 마이크로소브(Varian Microsorb) 100 C18, 30 x 4.6mm, 3.0 μm; 용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: ACN; 구배: 0.0min 5% B → 0.18min 5% B → 2.0min 98% B → 2.2min 98% B → 2.3min 5% B → 2.5min 5% B; 유속: 3.5mL/min; UV 검출: 210-380nm.

[0282] **방법 2**

[0283] MS 장치 유형: 워터스 마이크로매스 ZQ; HPLC 장치 유형: 워터스 얼라이언스 2695, 워터스 2996 다이오드 어레이 검출기; 컬럼: 베리안 마이크로소브 100 C18, 30 x 4.6mm, 3.0 μm; 용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH; 구배: 0.0min 5% B → 0.35min 5% B → 3.95min 100% B → 4.45min 100% B → 4.55min 5% B → 4.9min 5% B; 유속: 2.4mL/min; UV 검출: 210-380nm.

[0284] **방법 3**

[0285] MS 장치 유형: 워터스 마이크로매스 ZQ; HPLC 장치 유형: 워터스 얼라이언스 2695, 워터스 2996 다이오드 어레이 검출기; 컬럼: 베리안 마이크로소브 C18, 20 x 4.6mm, 5.0 μm; 용출액 A: 물 + 0.15% TFA, 용출액 B: MeOH; 구배: 0.0min 5% B → 0.25min 5% B → 1.90min 100% B → 2.05min 100% B → 2.15min 5% B → 2.25min 5% B; 유속: 5.2mL/min; UV 검출: 210-400nm.

[0286] **방법 1E 하이드로**

- [0287] 기기: LC/MS 써모피니간(ThermoFinnigan). Hplc 서베이어(Surveyor) DAD, MSQ 콰드러폴(Quadrupole); 컬럼: 시너지(Synergi) 하이드로(Hydro)-RP80A, 4 μ m, 4.60 x 100mm; 용출액 A: 90% 물 + 10% 아세트니트릴 + 포름산암모늄 10mM; 용출액 B = ACN 90%+10% H₂O + NH₄COOH 10mM; 구배: 1.5min 동안 A(100), 이어서 1.5min 동안 10min 내에 B(100)으로 되도록 함; 유속: 1.2mL/min; UV 검출: 254nm; 이온 공급원: APCI.
- [0288] **키랄 SFC 방법:**
- [0289] **방법 4**
- [0290] SFC 장치 유형: 베르거(Berger) "아날리틱스(Analytix)"; 컬럼: 다이셀(Daicel) IC, 250mm x 4.6mm, 5.0 μ m; 용출액: CO₂ / 25% MeOH / 0.2% DEA(등용매); 유속: 4.0mL/min, 10min; 온도: 40°C; UV 검출: 210/220/254nm.
- [0291] **방법 5**
- [0292] SFC 장치 유형: 베르거 "아날리틱스"; 컬럼: 다이셀 ADH, 250mm x 4.6mm, 5.0 μ m; 용출액: CO₂ / 25% MeOH / 0.2% DEA(등용매); 유속: 4.0mL/min, 10min; 온도: 40°C; UV 검출: 210/220/254nm.
- [0293] **키랄 HPLC 방법:**
- [0294] **방법 6:**
- [0295] HPLC 장치 유형: 에이질런트(Agilent) 1100; 컬럼: 다이셀 키랄셀(Daicel chiralcel) OJ-H, 250mm x 4.6mm, 5.0 μ m,; 용출액: 헥산/EtOH 80:20; 유속: 1mL/min, 온도: 25°C; UV 검출: 가변적(200-500nm).
- [0296] **방법 6.1:**
- [0297] HPLC 장치 유형: 에이질런트 1100; 컬럼: 다이셀 키랄셀 OJ-H, 250mm x 4.6mm, 5.0 μ m,; 용출액: 헥산/EtOH 85:15; 유속: 1mL/min, 온도: 25°C; UV 검출: 가변적(200-500nm).
- [0298] **방법 7:**
- [0299] HPLC 장치 유형: 에이질런트 1100; 컬럼: 키랄팩(Chiralpak) AD-H, 250mm x 4.6mm, 5.0 μ m,; 용출액: 헥산/이소프로판올 80:20; 유속: 1mL/min, 온도: 25°C; UV 검출: 가변적(200-500nm).
- [0300] HPLC 장치 유형: 에이질런트 1100; 컬럼: 키랄팩 AD-H, 250mm x 4.6mm, 5.0 μ m,; 용출액: 헥산/이소프로판올 80:20; 유속: 1mL/min, 온도: 25°C; UV 검출: 가변적(200-500nm).
- [0301] **마이크로파 가열:**
- [0302] · 10 및 35mL 용기가 장착된 디스커버(Discover)® CEM 기기;
- [0303] · 바이오테이지 이니시에이터 식스티(Biotage Initiator Sixty).

[0304] **구조의 제공에 관한 일반적인 코멘트**

[0305] 입체 중심(들)을 갖는 화합물: 하기 실험 부분에서 도시된 구조는 반드시 당해 화합물의 모든 입체화학적 가능성을 보여주지 않을 것이며, 단지 하나만 보여줄 것이다. 그러나, 이러한 경우에 "트랜스-라세미 혼합물" 또는 "시스-라세미 혼합물"과 같은 용어는 다른 입체화학적 선택을 나타내기 위해 도시된 구조 옆에 추가된다.

[0306] 일례가 아래에 제공된다. 제공된 구조식은 다음과 같다:



[0307]

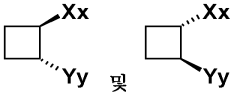
[0308] **트랜스-라세미 혼합물**

[0309] 추가된 용어 "트랜스-라세미 혼합물"은 제2 입체화학적 선택을 나타낸다:



[0310]

[0311] 따라서, 제조된 화합물은



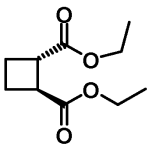
[0312]

[0313] 의 혼합물이다.

[0314] 이 원리는 다른 도시된 구조에 또한 적용된다.

[0315] **출발 화합물:**

[0316] 실시예 1A (트랜스-라세미 혼합물)



[0317]

[0318] 트랜스-라세미 혼합물

[0319] 트랜스-사이클로부탄-1,2-디카복실산 2.00g(13.9mmol)을 0°C에서 EtOH 16mL와 혼합하고, 티오닐클로라이드 2.21mL(30.5mmol)를 서서히 가했다. 상기 혼합물을 실온으로 가온시키고 1시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 생성물을 활성화된 염기성 알루미늄의 패드를 통해 여과했다. 생성물 2.71g(98%)을 수득했다.

[0320] HPLC-MS (방법 1): $R_t = 1.34\text{min}$

[0321] MS (ESI pos): $m/z = 201 (M+H)^+$

[0322] 다음 실시예는 출발 물질로서 상응하는 디에시드(diacid)를 사용하여 실시예 1A의 제조법과 유사하게 합성되었다.

실시예	구조	출발 물질	R_t [min]	MS (ESI pos, m/z)
실시예 1B 시스-라세미 혼합물			1.12 (방법 3)	201 (M+H) ⁺

[0323]

[0324] 실시예 2A (라세미 혼합물)

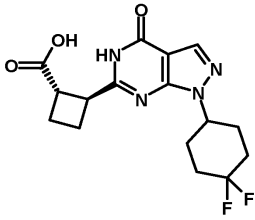


[0325]

[0326] 2-아미노-프로피온산 8.00g(89.7mmol)을 아세트산 무수물 88.0mL(0.93mol) 및 피리딘 88.0mL와 혼합했다. 반응 혼합물을 100°C에서 135분 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거했다. 톨루엔을 잔사에 가하고 용매를 감압하에 제거한 후, HCl(4M 수용액) 204mL(816mmol)를 가하고 상기 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압하에 제거했다. 1-부탄올(20mL)을 잔사에 가하고 용매를 감압하에 제거했다. 표제 화합물 11.6g을 하이드로클로라이드 염으로서 수득했다.

[0327] MS (ESI pos): $m/z = 88 (M+H)^+$

[0328] 실시예 3A (트랜스-라세미 혼합물)



[0329]

[0330] 트랜스-라세미 혼합물

[0331] 5-아미노-1-(4,4-디플루오로-사이클로헥실)-1H-피라졸-4-카복실산 아마이드(PCT 특허 출원 WO 2010/026214, 실시예 8A 참조) 1.00g(4.09mmol)을 무수 EtOH 15mL와 혼합하고, 실시예 1A 2.46g(12.3mmol) 및 수소화나트륨(광유중의 60% 현탁액) 0.66g(16.4mmol)을 가했다. 상기 반응 혼합물을 마이크로파 오븐에서 30분 동안 140°C로 가열했다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고 수산화나트륨 용액(4M 수용액)을 가했다. 용매를 감압하에 제거했다. 잔사를 제조용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)로 정제했다. 생성물 0.70g(49%)을 수득했다.

[0332] HPLC-MS (방법 1): $R_t = 1.24\text{min}$

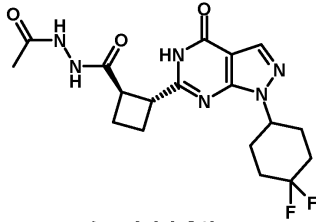
[0333] MS (ESI pos): $m/z = 353 (M+H)^+$

[0334] 다음 실시예는 출발 물질로서 상응하는 아마이드 및 에스테르를 사용하여 실시예 3A의 제조법과 유사하게 합성되었다(출발 물질에 대해서는 PCT 특허 공보 제WO 2010/026214호, 제WO 2009/121919호 및 제WO 2004/09921호를 참조한다).

실시예	구조	출발 물질: 아미드	출발 물질: 에스테르	R_t [min]	MS (ESI pos, m/z)
실시예 3B (트랜스-라세미 혼합물)		5-아미노-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-1H-피라졸-4-카복실산 아마이드 (WO 2009/121919, 실시예 11B 참조)	실시예 1B	1.07 (방법 3)	319 ($M+H$) ⁺
실시예 3C (트랜스-라세미 혼합물)		5-아미노-1-(4-메틸-피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-카복실산 아마이드 (WO 2004/099211, 실시예 35A 참조)	실시예 1A	0.81 (방법 1):	326 ($M+H$) ⁺

[0335]

[0336] 실시예 4A (트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

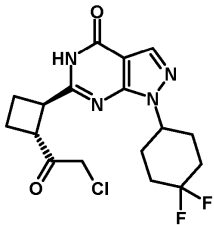
[0337]

[0338] 실시예 3A 0.200g(0.568mmol)을 트리에틸아민 0.157mL(1.14mmol) 및 DMF 5mL와 혼합했다. 상기 혼합물에 HATU 0.237g(0.624mmol)을 가한 후 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물에 아세트산 하이드라이드 0.042g(0.568mmol)을 가하고 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 제조용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)에 의해 정제했다. 생성물 30mg을 수득했다.

[0339] HPLC-MS (방법 1): $R_t = 1.03\text{min}$

[0340] MS (ESI pos): $m/z = 409 (M+H)^+$

[0341] 실시예 5A (트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

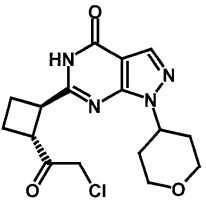
[0342]

[0343] 실시예 3A 0.150g(0.426mmol)을 THF 2mL와 혼합했다. 상기 혼합물을 0°C로 냉각시키고 옥살릴클로라이드 0.036mL(0.426mmol) 및 DMF 한 방울을 가했다. 상기 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물에 ACN 2mL 및 트리메틸실릴디아조메탄(헥산 중에서 2M) 0.426mL(0.851mmol)를 가했다. 상기 혼합물을 2시간 동안 교반시킨 다음, HCl(헥산 중에서 4M) 0.213mL를 서서히 가했다. 상기 반응물을 3시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물에 에틸아세테이트 및 포화 탄산수소나트륨 수용액을 가했다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 대략 2mL의 용적에 도달할 때까지 부분적으로 증발시켰다. 상기 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 취했다.

[0344] HPLC-MS (방법 1): $R_t = 1.40\text{min}$

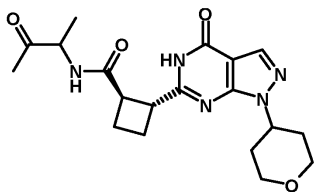
[0345] MS (ESI pos): $m/z = 385/387 (Cl)$

[0346] 다음 실시예는 출발 물질로서 상응하는 산을 사용하여 실시예 5A의 제조법과 유사하게 합성되었다.

실시예	구조	출발 물질	R _t [min]	MS (ESI pos, m/z)
실시예 5B 트랜스- 라세 미 혼합 물		실시예 3B	1.12 (방법 1)	351/353 (Cl)

[0347]

[0348] 실시예 6A (트랜스-입체이성체들의 혼합물)



트랜스-입체이성체들의 혼합물

[0349]

[0350] 실시예 3B 0.200g(0.628mmol)을 DMF 1mL와 혼합했다. 트리에틸아민 0.261mL(1.89mmol) 및 TBTU 0.222g(0.691mmol)을 가했다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반시켰다. 이후, 실시예 2A 0.078g(0.628mmol)을 가하고 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 제조용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)로 정제했다. 생성물 190mg을 수득했다.

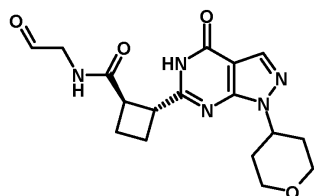
[0351]

HPLC-MS (방법 3): R_t = 1.03min

[0352]

MS (ESI pos): m/z = 388 (M+H)⁺

[0353] 실시예 7A (트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

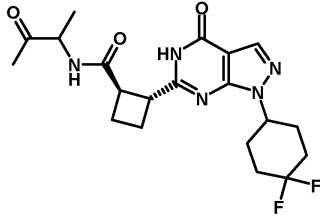
[0354]

[0355] 실시예 3B 0.200g(0.628mmol)을 DMF 1mL와 혼합했다. 트리에틸아민 0.174mL(1.26mmol) 및 TBTU 0.222g(0.691mmol)을 가했다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반시켰다. 이후, 2,2-디메톡시-에틸아민 0.066g(0.628mmol)을 가하고 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 이후, HCl(2M 수용액)을 가하고 상기 혼합물을 제조용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)로 정제했다. 잔사를 아세톤 5mL 및 HCl(2M 수용액) 1mL와 혼합하고 질소하에 밤새 교반시켰다. 이후, 상기 혼합물을 DCM으로 추출했다. 유기층을 증발시키고 제조용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)로 정제했다. 생성물 170mg을 수득했다.

[0356] HPLC-MS (방법 3): $R_t = 1.01\text{min}$

[0357] MS (ESI pos): $m/z = 360 (M+H)^+$

[0358] 실시예 8A (트랜스-입체이성체들의 혼합물)



트랜스-입체이성체들의 혼합물

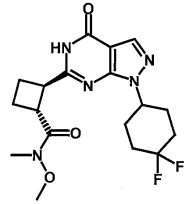

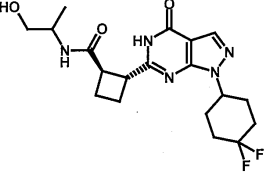
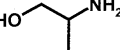
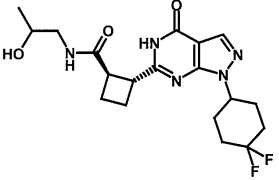
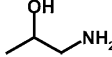
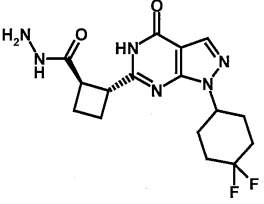
[0359]

[0360] 실시예 3A 0.200g(0.568mmol)을 DMF 1.0mL와 혼합했다. DIPEA 0.432mL(2.84mmol) 및 TBTU 0.200g(0.624mmol)을 가했다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반시켰다. 이후, 실시예 2A 0.140g(1.14mmol)을 가하고 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 제조용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)로 정제했다. 생성물 70mg(29%)을 수득했다.

[0361] HPLC-MS (방법 1): $R_t = 1.23\text{min}$

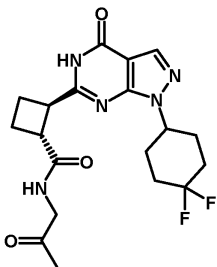
[0362] MS (ESI pos): $m/z = 422 (M+H)^+$

[0363] 다음 실시예는 출발 물질로서 상응하는 친핵체(nucleophile)를 사용하여 실시예 8A의 제조법과 유사하게 합성되었다.

실시예	구조	출발 물질	R _t [min]	MS (ESI pos, m/z)
실시예 8B 트랜스-라세미 혼 합물		 하이드로 클로라이드	1.31 (방법 1)	396 (M+H) ⁺
실시예 8C 트랜스-입체이성 체들의 혼합물				410 (M+H) ⁺
실시예 8D 트랜스-입체이성 체들의 혼합물			1.12 (방법 1)	410 (M+H) ⁺
실시예 8E 트랜스-라세미 혼 합물		하이드라진 수화물	0.99 (방법 1)	367 (M+H) ⁺

[0364]

[0365] 실시예 9A (트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0366]

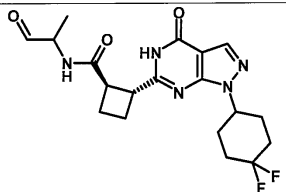
[0367] 테스-마틴 피요오디난 0.182g(0.430mmol)을 DCM 2.5mL와 혼합했다. DCM 2.5mL 중의 실시예 8D 0.160g(0.391mmol)을 실온에서 가했다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 그리고 30°C에서 30분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물에 티오황산나트륨 용액(수중 10%) 10mL 및 포화 탄산수소나트륨 용액 10mL를 가하고 상기 혼합물을 20분 동안 교반시켰다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 DCM으로 추출했다. 유기 층을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고 건조시키고 증발시켰다. 생성물 93mg(58%)을 수득했다.

[0368]

HPLC-MS (방법 1): R_t = 1.18min

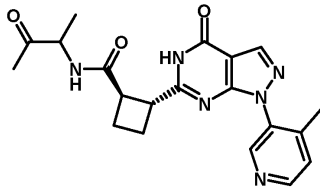
[0369] MS (ESI pos): $m/z = 408 (M+H)^+$

[0370] 다음 실시예는 출발 물질로서 상응하는 알코올을 사용하여 실시예 9A의 제조법과 유사하게 합성되었다.

실시예	구조	출발 물질
실시예 9B 트랜스-입체 이성체들의 혼 합물		실시예 8C

[0371]

[0372] 실시예 10A (트랜스-입체이성체들의 혼합물)



트랜스-입체이성체들의 혼합물

[0373]

[0374] 실시예 3C 0.450g을 DMF 3.5mL 및 실시예 2A 0.273g(2.21mmol)과 혼합했다. DIPEA 1.00mL(6.64mmol) 및 TBTU 0.390g(1.22mmol)을 가하고 상기 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 제조용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)로 정제했다. 생성물 360mg(83%)을 수득했다.

[0375]

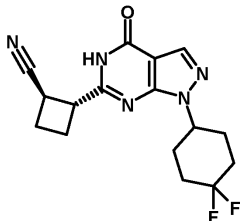
HPLC-MS (방법 1): $R_t = 0.85\text{min}$

[0376]

MS (ESI pos): $m/z = 395 (M+H)^+$

[0377]

실시예 11A (트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0378]

[0379] 5-아미노-1-(4,4-디플루오로-사이클로헥실)-1H-피라졸-4-카복실산 아마이드(WO 2010/026214, 실시예 8A 참조) 300mg(1.23mmol)을 질소하에 무수 EtOH 4mL, 트랜스-사이클로부탄-1,2-디카보니트릴 326mg(3.07mmol) 및 수소화나트륨(광유 중의 60% 현탁액) 0.197g(4.91mmol)과 혼합했다. 상기 반응 혼합물을 마이크로파 오븐에서 45분 동안 140°C로 가열했다. 용매를 감압하에 제거했다. 잔사를 제조용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)로 정제했다. 표제 화합물 210mg(51%)을 수득했다.

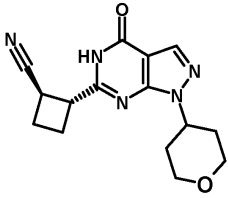
[0380]

HPLC-MS (방법 3): $R_t = 1.19\text{min}$

[0381]

MS (ESI pos): $m/z = 334 (M+H)^+$

[0382] 실시예 11B (트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0383]

[0384]

무수 EtOH 8mL 중의 5-아미노-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-1H-피라졸-4-카복실산 아미드(PCT 특허 출원 WO2010/026214 참조) 0.8g(3.805mmol)의 용액에 수소화나트륨(광유 중의 60% 현탁액) 0.457g(19.6mmol)을 질소 하에 실온에서 가했다. 교반하에 1시간 후, 트랜스-사이클로부탄-1,2-디카보니트릴 1.2g(11.42mmol)을 가하고 상기 혼합물을 마이크로파 오븐에서 45분 동안 140℃로 가열했다. 용매를 감압하에 제거했다. 잔사를 DCM에 용해시키고 물을 가하고 상들을 분리했다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(Cy/EtOAc, 80/20에서 100%까지)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득했다 (0.64g, 55%).

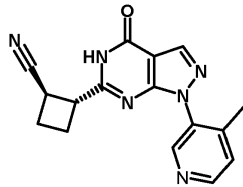
[0385]

HPLC-MS(방법1Eh): $R_t=6.21\text{min}$

[0386]

MS (APCI): $m/z = 300 (M+H)^+$

[0387] 실시예 11C (트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0388]

[0389]

무수 EtOH 10mL 중의 5-아미노-1-(4-메틸-피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-카복실산 아미드(PCT 특허 출원 WO 2004/09921 참조) 0.85g(3.91mmol)의 용액에 수소화나트륨(광유 중의 60% 현탁액) 0.47g(11.74mmol)을 질소 하에 실온에서 가했다. 교반하에 1시간 후, 트랜스-사이클로부탄-1,2-디카보니트릴 1.28g(11.74mmol)을 가하고 상기 반응 혼합물을 마이크로파 오븐에서 45분 동안 140℃로 가열했다. 이후, 상기 반응 혼합물을 SCX 카트리 지 위에 로딩하고, 암모니아 분획을 수집하고 증발시키고 잔사를 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH 90:10)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다(0.63g, 52%).

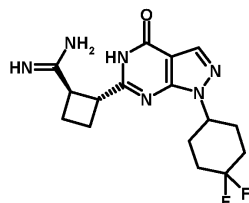
[0390]

HPLC-MS (방법 1Eh): $R_t = 5.92\text{min}$

[0391]

MS (APCI pos): $m/z = 307 (M+H)^+$

[0392] 실시예 12A (트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

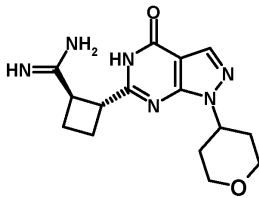
[0393]

[0394] 실시예 11A 190mg(0.570mmol)을 톨루엔 0.281mL 및 무수 MeOH 0.093mL(2.30mmol)와 혼합했다. 아세틸클로라이드 0.103mL(1.45mmol)를 0°C에서 서서히 가했다. 상기 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거했다. 잔사에 MeOH 0.5mL를 가했다. 이후, 암모니아(MeOH 중에서 7M) 0.407mL(2.85mmol)를 0°C에서 가하고 상기 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 30분 후 반응 혼합물을 물로 처리하고 pH를 TFA를 가하여 pH=1로 조정했다. 상기 혼합물을 제조용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)로 정제하여 생성물 110mg(42%)을 트리플루오로아세트산 염으로서 수득했다.

[0395] HPLC-MS (방법 3): $R_t = 1.04\text{min}$

[0396] MS (ESI pos): $m/z = 351 (M+H)^+$

[0397] 실시예 12B (트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

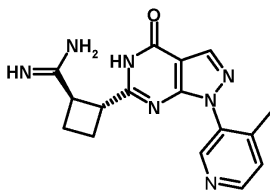
[0398]

[0399] 0°C에서 냉각된 무수 EtOH(5mL) 및 무수 CHCl_3 (5mL)의 혼합물에 아세틸클로라이드(2.27mL, 30.82mmol)를 서서히 가하고 혼합물을 0°C에서 교반하에 20분 동안 두었다. 무수 CHCl_3 (5mL) 중의 실시예 11B(0.410g, 1.027mmol)의 용액을 적가하고 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔사를 무수 EtOH(5mL)에 용해시키고 MeOH 중의 7.0M 암모니아 용액 6.4mL(30.82mmol)를 가했다. 상기 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거했다. 최종 생성물을 하이드로클로라이드로서 수득하고 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. (0.37g, 함량 50%, HPLC-MS에 의해 측정됨).

[0400] HPLC-MS (방법 1Eh): $R_t = 5.38\text{min}$

[0401] MS (APCI pos): $m/z = 317 (M+H)^+$

[0402] 실시예 12C (트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

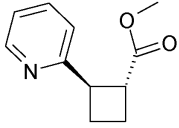
[0403]

[0404] 0°C에서 냉각된 무수 EtOH(4mL) 및 무수 CHCl_3 (10mL)의 혼합물에 아세틸클로라이드(4.38mL, 61.7mmol)를 서서히 가하고 혼합물을 0°C에서 교반하에 20분 동안 두었다. 무수 CHCl_3 (5mL) 중의 실시예 11C(0.63g, 2.057mmol)의 용액을 적가하고 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔사를 무수 MeOH(10mL)에 용해시키고 MeOH 중의 7.0M 암모니아 용액(72mmol) 10.3mL를 가했다. 상기 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거했다. 하이드로클로라이드 염으로서 수득된 최종 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 그 자체로 사용했다. (0.85g, 함량 84%, $^1\text{H-NMR}$ 에 의해 측정됨).

[0405] HPLC-MS (방법 1Eh): $R_t = 5.15\text{min}$

[0406] MS (APCI pos): $m/z = 324 (M+H)^+$

[0407] 실시예 13A (트랜스-라세미 혼합물)



[0408]

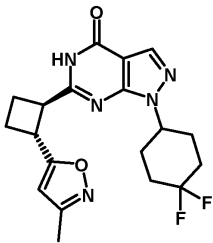
[0409] 무수 EtOH(12mL) 중의 2-아세틸-사이클로부탄카복실산 메틸 에스테르(문헌[참조: J. Med. Chem, 25, 109, 1982]에 기재된 바와 같이 제조됨) 1.6g(10.24mmol)의 용액에 프로파길아민(1.4mL, 20.4mmol)을 가한 후, 나트륨 금 트리클로라이드 0.122g(0.307mmol)을 가했다. 상기 반응 혼합물을 마이크로파 오븐에서 45분 동안 140 °C로 가열하고 고체를 여과하고 유기물을 증발시켰다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(Cy/EtOAc 70:30)로 정제하여 표제 화합물을 황록색 오일로서 수득했다(0.18g, 9.2%).

[0410] HPLC-MS (방법 1Eh): $R_t = 0.87\text{min}$

[0411] MS (APCI pos): $m/z = 192 (M+H)^+$

[0412] 예시적 양태들

[0413] 실시예 1 (트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

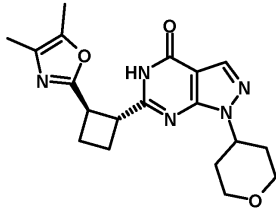
[0414]

[0415] 프로판-2-온 옥심 22.0mg(0.306mmol)을 무수 THF 2mL와 혼합하고 n-부틸리튬(톨루엔 중에서 2.6mol/L) 0.471mL(1.22mmol)을 상기 혼합물에 주의깊게 가했다. 상기 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반시켰다. 무수 THF 1mL 중의 실시예 8B 0.110g(0.278mmol)을 10분 동안 주의깊게 가했다. 30분 후 상기 반응 혼합물을 0.28mL H₂SO₄ 및 4mL THF/물(4:1)의 혼합물에 가했다. 상기 혼합물을 1.5시간 동안 환류했다. 포화 탄산수소나트륨 수용액을 가하고 에틸아세테이트로 추출했다. 유기 층을 건조시키고 용매를 증발시켰다. 잔사를 제조용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)로 정제했다. 생성물 8mg(8%)을 수득했다.

[0416] HPLC-MS (방법 1): $R_t = 1.40\text{min}$

[0417] MS (ESI pos): $m/z = 390 (M+H)^+$

[0418] 실시예 2 (트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0419]

[0420]

실시예 6A 0.190g을 DME 3mL 및 버세스 시약 0.273g(1.14mmol)과 혼합했다. 상기 반응 혼합물을 마이크로파 오븐에서 1시간 동안 130°C로 가열했다. 용매를 증발시키고 잔사를 제조용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)로 정제했다. 생성물 70mg(55%)을 수득했다.

[0421]

HPLC-MS (방법 1): $R_t = 1.11\text{min}$

[0422]

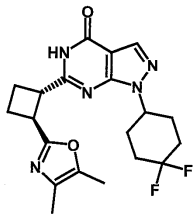
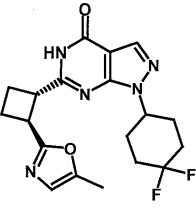
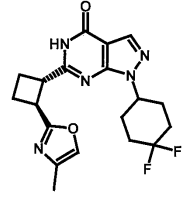
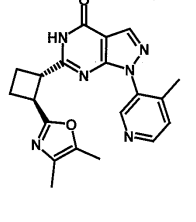
MS (ESI pos): $m/z = 370 (M+H)^+$

[0423]

다음 실시예는 출발 물질로서 상응하는 아미드를 사용하여 실시예 2의 제조법과 유사하게 합성되었다.

실시예	구조	출발 물질	R_t [min]	MS (ESI pos, m/z)
실시예 3 트랜스-라세미 혼합물		실시예 7A	1.17 (방법 3)	342 ($M+H$) ⁺
실시예 4 트랜스-라세미 혼합물		실시예 4A	1.20 (방법 1)	391 ($M+H$) ⁺

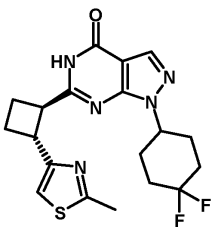
[0424]

실시예 5 트랜스-라세미 혼합물		실시예 8A	1.38 (방법 1)	404 (M+H) ⁺
실시예 6 트랜스-라세미 혼합물		실시예 9A	1.37 (방법 1)	390 (M+H) ⁺
실시예 7 트랜스-라세미 혼합물		실시예 9B	1.42 (방법 3)	390 (M+H) ⁺
실시예 8 트랜스-라세미 혼합물		실시예 10A	0.97 (방법 1)	377 (M+H) ⁺

[0425]

[0426]

실시예 9 (트랜스-라세미 혼합물)



[0427]

트랜스-라세미 혼합물

[0428]

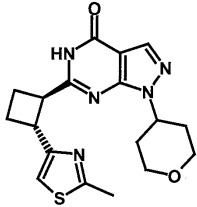
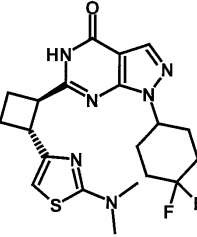
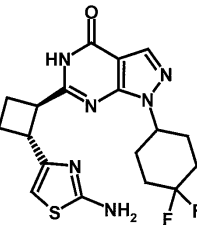
상기 기재된 바와 같이 실시예 3A 0.426mmol로부터 출발하여 합성된 실시예 5A의 용액에 EtOH 2mL 중의 티오아세트아미드 0.062g(0.832mmol)을 적가했다. 상기 반응 혼합물을 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 제조용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)로 정제했다. 표제 화합물 62mg을 수득했다.

[0429]

HPLC-MS (방법 1): R_t = 1.37min

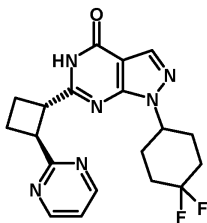
[0430] MS (ESI pos): $m/z = 406 (M+H)^+$

[0431] 다음 실시예에는 상응하는 출발 물질을 사용하여 실시예 9의 제조법과 유사하게 합성되었다.

실시예	구조	출발 물질: 친핵체	출발 물질: 클로로케톤	R _t [min]	MS (ESI pos, m/z)
실시예 10 트랜스-라세미 혼합물		티오아세트아미드	실시예 5B	1.21 (방법 3)	372 (M+H) ⁺
실시예 11 트랜스-라세미 혼합물		1,1-디메틸-티오우레아	실시예 5A	1.15 (방법 3)	435 (M+H) ⁺
실시예 12 트랜스-라세미 혼합물		티오우레아	실시예 5A	1.15 (방법 3)	407 (M+H) ⁺

[0432]

[0433] 실시예 13 (트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0434]

[0435] 실시예 12A 100mg(0.215mmol)을 1,1,3,3-테트라메톡시프로판 1.00mL(6.07mmol)와 혼합했다. 상기 반응 혼합물을 마이크로 파 오븐을 사용하여 1시간 동안 175℃로 가열했다. 상기 반응 혼합물을 DCM/MeOH 및 한 방울의 트리에틸아민으로 처리했다. 용매를 감압하에 제거했다. 상기 혼합물을 제조용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)로 정제하여 표제 화합물 45mg(54%)을 수득했다.

[0436] HPLC-MS (방법 3): R_t = 1.36min

[0437] MS (ESI pos): $m/z = 387 (M+H)^+$

[0438] 표제 화합물의 에탄티오머들은 키랄 고정상을 사용하여 HPLC에 의해 분리했다.

[0439] 에난티오머 분리(enantioseparation) 방법:

[0440] HPLC 장치 유형: 베르거 미니그램(Berger Minigram); 컬럼: 다이셀 IC, 5.0 μ m, 250mm x 10mm; 방법: 용출액 CO₂/30% MeOH/0.2% DEA(등용매); 유속: 10mL/min, 온도: 40 $^{\circ}$ C; 압력: 100bar; UV 검출: 210nm

실시예	구조	R _t [min]
실시예 14 트랜스-에 난티오머 1		3.15 (방법 4)

[0441]

실시예 15 트랜스-에 난티오머 2		3.78 (방법 4)
---------------------------	--	----------------

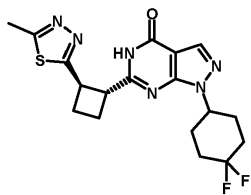
[0442]

[0443] 다음 실시예는 출발 물질로서 상응하는 디알데히드디아세탈을 사용하여 실시예 13의 제조법과 유사하게 합성되었다.

실시예	구조	출발 물질	R _t [min]	MS (ESI pos, m/z)
실시예 16 트랜스- 라세미 혼 합물		1,1,3,3-테트라에 톡시-2-메틸 프로판	1.42 (방법 3)	401 (M+H) ⁺

[0444]

[0445] 실시예 17 (트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0446]

[0447] 실시예 4A 176mg(0.431mmol)을 실온에서 THF 3mL 및 라웨슨 시약 122mg(0.302mmol)과 혼합했다. 이후, 상기 혼합물을 60 $^{\circ}$ C에서 6시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 물로 처리하고 DCM으로 희석했다. 상기 혼합물을 베이직 알루미나(basic alumina) 위에서 여과하고 DCM 및 EtOH로 용출시켰다. 용매를 감압하에 제거했다.

잔사를 제조용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)로 정제했다. 생성물 45mg(26%)을 수득했다.

[0448] HPLC-MS (방법 3): $R_t = 1.37\text{min}$

[0449] MS (ESI pos): $m/z = 407 (M+H)^+$

[0450] 표제 화합물의 에난티오머들을 키랄 고정상을 사용하여 HPLC에 의해 분리했다.

[0451] 에난티오머 분리 방법:

[0452] HPLC 장치 유형: 베르거 미니그램; 컬럼: 다이셀 ADH, $5.0\ \mu\text{m}$, $250\text{mm} \times 10\text{mm}$; 방법: 용출액 $\text{CO}_2/30\% \text{MeOH}/0.2\% \text{DEA}$ (등용매); 유속: $10\text{mL}/\text{min}$, 온도: 40°C ; 압력: 100bar ; UV 검출: 210nm

실시예	구조	R_t [min]
실시예 18 트랜스-에 난티오머 1 (S,S)		2.47 (방법 5)
실시예 19 트랜스-에 난티오머 2 (R,R)		2.96 (방법 5)

[0453]

[0454] 실시예 19의 단결정을 에틸아세테이트로부터 재결정화하여 제조했고 X선 결정 분석에 적용했다. 데이터로부터 실시예 19의 절대 배열이 (R,R)인 것으로 결정되었다.

[0455] 실험: 데이터 수집 및 환산: AFC11K 고니오미터 상에 장착된 Saturn 944 CCD 상에서 수집된 데이터, 방사선: RU200 회전 양극 및 RIGAKU VARIMAX 옵티스로부터의 $\text{Cu K}\alpha$, 온도: 100K .

[0456] 데이터 수집 통계의 요약

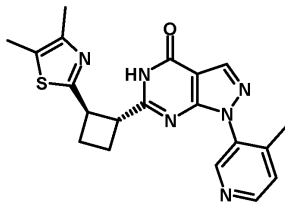
[0457] 공간그룹	$P2_1$	
[0458] 단위 격자 치수	$8.560(2)6.844(1)15.603(3)$	$90.00\ 98.82(3)90.00$
[0459] 분해능 범위	$15.42 - 0.85$	$(0.88 - 0.85)$
[0460] 총 반사 수	10857	
[0461] 특유 반사 수	1588	
[0462] 평균 리던던시(redundancy)	6.84	(2.46)
[0463] % 완성도	95.7	(79.1)
[0464] Rmerge	0.064	(0.118)
[0465] Output $\langle I/\text{sigI} \rangle$	27.7	(7.9)

[0466] () 안의 값은 마지막 분해능 셀에 대한 것이다.

[0467] 리파인먼트(Refinement) 통계:

- [0468] P₂₁에서 실시예 19에 대한 최종 구조 인자 계산
- [0469] l.s. 파라미터들의 총 수 = 255
- [0470] GooF = S = 1.154
- [0471] 중량 = $1/[\sigma^2(\text{Fo}^2) + (0.0421 \cdot P)^2 + 0.38 \cdot P]$ (여기서, $P = (\text{Max}(\text{Fo}^2, 0) + 2 \cdot \text{Fc}^2)/3$ 이다)
- [0472] R₁ = 0.0695 (2207 Fo > 4sig(Fo) 경우) 및 0.0829 (모든 2334 데이터의 경우), wR₂ = 0.1646,
- [0473] Flack x 파라미터 = 0.09(3).

[0474] 실시예 20 (트랜스-라세미 혼합물)



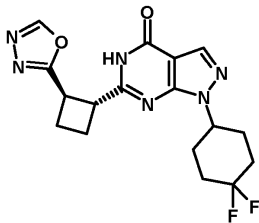
트랜스-라세미 혼합물

- [0475]
- [0476] 실시예 10A 0.060g을 무수 디옥산 4mL 및 라웨슨 시약 0.074g(0.180mmol)과 혼합했다. 상기 반응 혼합물을 마이크로파 오븐에서 1시간 동안 120°C로 가열했다. 상기 혼합물을 베이직 알루미늄 위에서 여과하고 DCM 및 MeOH로 용출시켰다. 용매를 감압하에 제거했다. 잔사를 제조용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)로 정제했다. 생성물 22mg을 TFA와의 염으로서 수득했다.

[0477] HPLC-MS: (방법 1): R_t = 0.94min

[0478] MS (ESI pos): m/z = 393 (M+H)⁺

[0479] 실시예 21 (트랜스-라세미 혼합물)



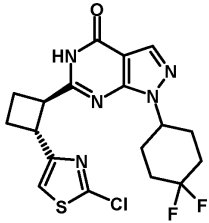
트랜스-라세미 혼합물

- [0480]
- [0481] 실시예 8E 0.190g(0.519mmol)을 트리에톡시메탄 1.38mL(8.31mmol)와 혼합했다. 상기 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 제조용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)로 정제했다. 생성물 90mg(46%)을 수득했다.

[0482] HPLC-MS (방법 1): R_t = 1.19min

[0483] MS (ESI pos): m/z = 377 (M+H)⁺

[0484] 실시예 22 (트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

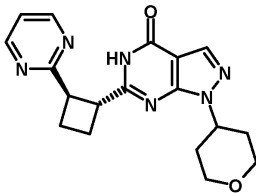
[0485]

[0486] CuCl_2 13mg(0.10mmol), 3급-부틸-니트라이트 26mL(0.22mmol)를 ACN과 혼합했다. ACN 중의 실시예 12 22mg(0.05mmol)의 혼합물을 0°C에서 주의깊게 가했다. 상기 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 추가로 CuCl_2 9mg(0.07mmol) 및 3급-부틸-니트라이트 13mL(0.11mmol)를 가하고 다시 20분 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거했다. 잔사를 DCM에 흡수시키고 HCl 및 물로 추출했다. 상기 혼합물을 제조용 HPLC(용출액 A: 물 + 0.13% TFA, 용출액 B: MeOH)로 정제하여 생성물 2.1mg(9%)을 수득했다.

[0487] HPLC-MS: (방법 3): $R_t = 1.46\text{min}$

[0488] MS (ESI pos): $m/z = 426/428$ (C1) (M+H)⁺

[0489] 실시예 23 (트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0490]

[0491] 실시예 12b 180mg(0.26mmol, 함량 50%, HPLC-MS에 의해 측정됨)을 1,1,3,3-테트라메톡시프로판 1.00mL(6.07mmol)와 혼합했다. 상기 반응 혼합물을 마이크로파 오븐을 사용하여 1시간 동안 175°C로 가열했다. 상기 반응 혼합물을 DCM으로 처리하고, 물로 세척했다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(Cy/EtOAc 80/20에서 AcOEt/MeOH 96/4까지)로 정제한 다음 제2 플래시 크로마토그래피(DCM 100%에서 DCM/EtOH 96/4)로 정제하여 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득했다. (0.034g).

[0492] HPLC-MS (방법 1Eh): $R_t = 6.57\text{min}$

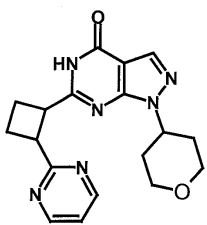
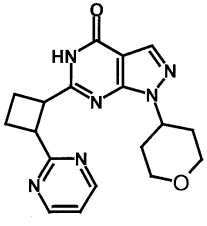
[0493] MS (APCI pos): $m/z = 353$ (M+H)⁺

[0494] 표제 화합물의 에난티오머들을 키랄 고정상을 사용하여 HPLC에 의해 분리했다.

[0495] 에난티오머 분리 방법:

[0496] 반제조(semipreparative) 조건:

[0497] HPLC 반제조 시스템: 워터스 600 펌프; 컬럼: 다이셀 키랄셀 OJ-H, 250mm x 20mm, 5.0 μm ; 용출액: 헥산 /EtOH80:20; 유속: 15mL/min, 온도: 25°C; UV 검출: 254nm

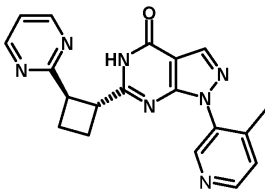
실시예	구조	R _t [min]
실시예 24 트랜스-에 난티오머 1		15.604 (방법 6)
실시예 25 트랜스-에 난티오머 2		20.119 (방법 6)

[0498]

[0499] 분석 조건

[0500] HPLC 장치 유형: 에이질런트 1100; 방법 6; 컬럼: 다이셀 키랄셀 OJ-H, 250mm x 4.6mm, 5.0 μm; 용출액: 헥산/EtOH80:20; 유속: 1mL/min, 온도: 25°C; UV 검출: 254nm

[0501] 실시예 26 (트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0502]

[0503] 실시예 12C 140mg(함량 84%, 0.33mmol)을 1,1,3,3-테트라메톡시프로판 1.4mL 및 NMP 1.4mL와 혼합했다. 상기 반응 혼합물을 마이크로파 오븐을 사용하여 1시간 동안 175°C로 가열했다. 이후, 상기 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고 SCX 카트리지를 상에 로딩했다. 암모니아 분획을 수집하고 잔사를 플래시 크로마토그래피(Cy/EtOAc 90/10에서 100%까지)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다(30mg).

[0504] HPLC-MS (방법 1Eh): R_t = 6.72min

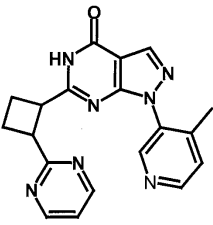
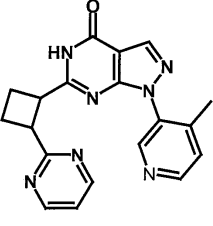
[0505] MS (APCIpos): m/z = 370 (M+H)⁺

[0506] 표제 화합물의 에난티오머들을 키랄 고정상을 사용하여 HPLC에 의해 분리했다.

[0507] 에난티오머 분리 방법:

[0508] 반제조 조건:

[0509] HPLC 반제조 시스템: 워터스 600 펌프; 컬럼: 다이셀 키랄셀 OJ-H, 250mm x 20mm, 5.0 μm; 용출액: 헥산/EtOH80:20; 유속: 15mL/min, 온도: 25°C; UV 검출: 230nm

실시예	구조	R _t [min]
실시예 27 트랜스-에 난티오머 1		17.748 (방법 6)
실시예 28 트랜스-에 난티오머 2		20.475 (방법 6)

[0510]

[0511]

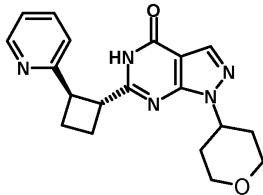
분석 조건

[0512]

HPLC 장치 유형: 에이질런트 1100; 방법 6; 컬럼: 다이셀 키랄셀 OJ-H, 250mm x 4.6mm, 5.0 μm; 용출액: 헥산 /EtOH80:20; 유속: 1mL/min, 온도: 25°C; UV 검출: 254nm

[0513]

실시예 29 (트랜스-라세미 혼합물)



[0514]

트랜스-라세미 혼합물

[0515]

무수 EtOH(1.5mL) 중의 5-아미노-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-1-H-피라졸-4-카복실산 아마이드(PCT 특허 출원 WO2010/026214 참조) 0.132g(0.63mmol)의 현탁액에 수소화나트륨(광유 중의 60% 현탁액) 0.066g(1.66mmol)을 질소하에 실온에서 가했다. 10분 후, 실시예 13A 0.181mg(0.945mmol)을 가하고 상기 반응 혼합물을 마이크로파 오븐에서 40분 동안 140°C로 가열했다(전력 100W). 이후, 상기 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 물을 가하고 유기물을 분리하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기물을 감압하에 증발시키고 조 물질을 플래시 크로마토그래피(DCM/IPA 98:2)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다. (54mg, 32%).

[0516]

HPLC-MS (방법 1Eh): R_t = 8.01min

[0517]

MS (APCI pos): m/z = 352 (M+H)⁺

[0518]

표제 화합물의 에난티오머들을 키랄 고정상을 사용하여 HPLC에 의해 분리했다.

[0519]

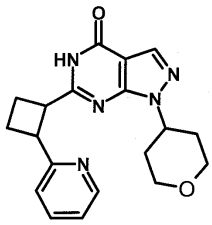
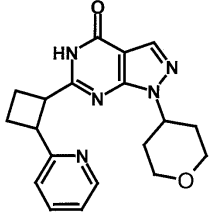
에난티오머 분리 방법:

[0520]

반제조 조건:

[0521]

HPLC 반제조 시스템: 워터스 600 펌프; 컬럼: 다이셀 키랄셀 OJ-H, 250mm x 20mm, 5.0 μm; 용출액: 헥산 /EtOH85:15; 유속: 15mL/min, 온도: 25°C; UV 검출: 254nm

실시예	구조	R _t [min]
실시예 30 트랜스-에 난티오머 1		14.754 (방법 6.1)
실시예 31 트랜스-에 난티오머 2		16.834 (방법 6.1)

[0522]

[0523]

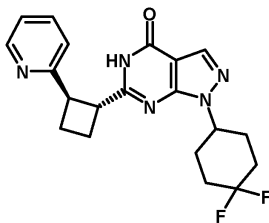
분석 조건

[0524]

HPLC 장치 유형: 에이질런트 1100; 방법 6.1; 컬럼: 다이셀 키랄셀 OJ-H, 250mm x 4.6mm, 5.0 μm; 용출액: 헥산/EtOH85:15; 유속: 1mL/min, 온도: 25°C; UV 검출: 254nm

[0525]

실시예 32 (트랜스-라세미 혼합물)



트랜스-라세미 혼합물

[0526]

[0527]

무수 EtOH(1.5mL) 중의 5-아미노-1-(4,4-디플루오로-사이클로헥실)-1H-피라졸-4-카복실산 아마이드(PCT 특허 출원 W02010/026214 참조) 0.135g(0.553mmol)의 현탁액에 수소화나트륨(광유 중의 60% 현탁액) 0.066g(1.66mmol)을 질소하에 실온에서 가했다. 10분 후, 실시예 13A 0.161mg(0.837mmol)을 가하고 상기 반응 혼합물을 마이크로 오븐에서 40분 동안 140°C로 가열했다(전력 100W). 이후, 상기 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 물을 가하고 유기물을 분리하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기물을 감압하에 증발시키고 조 물질을 플래시 크로마토그래피(Cy/EA 50:50에서 10:90까지)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다. (54mg, 25%).

[0528]

HPLC-MS (방법 1Eh): R_t = 9.63min

[0529]

MS (APCI pos): m/z = 386 (M+H)⁺

[0530]

표제 화합물의 에난티오머들을 키랄 고정상을 사용하여 HPLC에 의해 분리했다.

[0531]

에난티오머 분리 방법:

[0532]

반제조 조건:

[0533]

HPLC 반제조 시스템: 워터스 600 펌프; 컬럼: 다이셀 키랄팩 AD-H, 250mm x 20mm, 5.0 μm; 용출액: 헥산/이소프로판올 80:20; 유속: 10mL/min, 온도: 25°C; UV 검출: 260nm

실시예	구조	R _t [min]
실시예 33 트랜스-에 난티오머 1		14.80 (방법 7)
실시예 34 트랜스-에 난티오머 2		20.40 (방법 7)

[0534]

[0535]

분석 조건

[0536]

HPLC 장치 유형: 에이질런트 1100; 방법 7; 컬럼: 다이셀 키랄셀 AD-H, 250mm x 4.6mm, 5.0 μm; 용출액: 헥산/이소프로판올 80:20; 유속: 1mL/min, 온도: 25℃; UV 검출: 260nm.