(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년12월31일
(11) 등록번호 10-1478368
(24) 등록일자 2014년12월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/14 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7000132
(22) 출원일자(국제) 2006년06월06일
심사청구일자 2011년06월02일
(85) 번역문제출일자 2008년01월03일
(65) 공개번호 10-2008-0028903
(43) 공개일자 2008년04월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/022066
(87) 국제공개번호 WO 2006/133261
국제공개일자 2006년12월14일
(30) 우선권주장
60/687,715 2005년06월06일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
Journal of Medicinal Chemistry, 1997, 40, 4372-4377.
Journal of Organic Chemistry, 2005, 70, 2874-2872. (Published on Web 2005.04.03.)
전체 청구항 수 : 총 22 항

(73) 특허권자
다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤
일본 오사까시 쥬오구 도쇼마찌 4-1-1
(72) 발명자
라이, 펭
미국, 뉴욕 10032, 뉴욕, 브로드웨이 3960
후, 하이얀
미국, 뉴욕 10032, 뉴욕, 브로드웨이 3960
(74) 대리인
김성기

심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 **유기 화합물**

(57) 요 약

본원발명은 유리된 형태, 염 형태 또는 프로드러그 형태이며, 1 또는 2 위치에서, C_{2-9} 알킬, C_{3-9} 사이클로알킬, 헤테로아릴알킬, 또는 치환 아릴알킬로 치환된 신규한 7,8-디하이드로-이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4-온 화합물 및 7,8,9-트리하이드로-[1*H* or 2*H*]-피리미도 [1,2-α]피라졸로[4,3-e]피리미딘-4(5H)-온 화합물, 이들의 제조 방법, 특히 PDE1 억제제로서의 이들의 약학 용도, 및 이들을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

특허청구의 범위

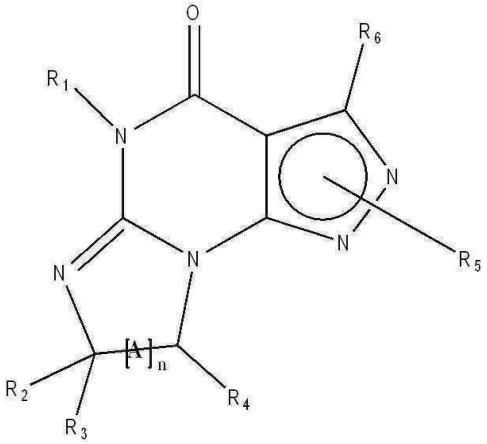
청구항 1

삭제

청구항 2

유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 I의 화합물:

화학식 I



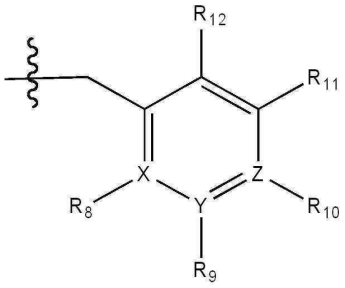
[상기 식 중,

(ⅰ) R_1은 H 또는 C_{1-4} 알킬이며;

(ⅱ) R_4는 H 또는 C_{1-4} 알킬이며, R_2 및 R_3은 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이거나; R_2는 H이며, R_3과 R_4는 함께 디-메틸렌, 트리-메틸렌, 또는 테트라-메틸렌 브릿지를 형성하며;

(ⅲ) R_5는 할로C_{1-4}알킬로 치환된 헤테로아릴C_{1-4}알킬로서, 상기 헤테로아릴은 피리딜이고, 또는 R_5는 화학식 I의 피라졸로 부분 상의 질소 중 하나에 연결되며 하기 화학식 A:

화학식 A



[상기 식 중, X, Y 및 Z는 독립적으로 N 또는 C이며; R_8, R_9, R_{11} 및 R_{12}는 독립적으로 H 또는 할로겐이며; R_{10}은 할로C_{1-4}알킬, 페닐, 피리딜, 티아디아졸릴, 페닐카르보닐, 또는 C_{1-4}알킬설포닐이며; 단 X, Y, 또는 Z가 질소인 경우 R_8, R_9, 또는 R_{10}은 각각 존재하지 않음]의 부분이고;

(ⅳ) R_6은 페닐아미노 또는 N-아릴-N-(아릴C_{1-4}알킬)아미노이고, 상기 아릴은 페닐 또는 바이페닐이며;

(ⅴ) n은 0 또는 1이며;

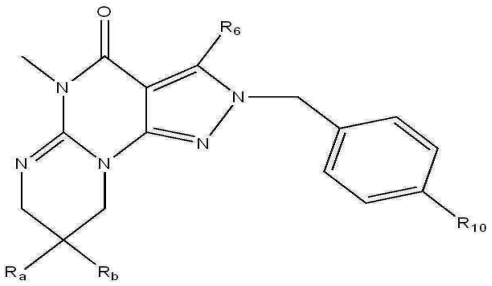
(ⅵ) n=1일 때, A는 $-C(R_{13}R_{14})-$이며, R_{13} 및 R_{14}는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이며;

상기 페닐은 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4}알킬, 하이드록시, 카르복시 또는 페닐 또는 피리딜 또는 티아디아졸릴로 치환 또는 비치환되고; 상기 피리딜 및 티아디아졸릴은 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4}알킬, 하이드록시 또는 카르복시로 치환 또는 비치환된다].

청구항 3

제2항에 있어서, 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 II의 화합물인 화합물:

화학식 II



[상기 식 중,

R_a 및 R_b는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이며;

R_6은 페닐아미노이며;

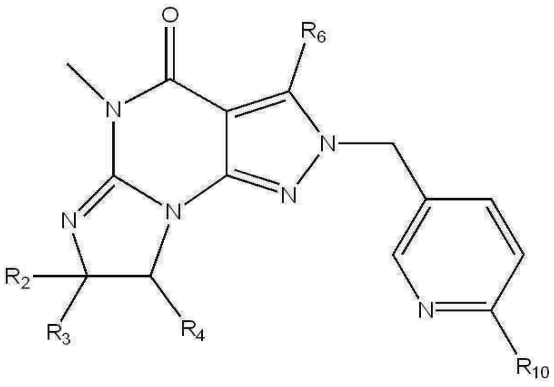
R_{10}은 페닐, 피리딜, 또는 티아디아졸릴이고,

상기 페닐은 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4}알킬, 하이드록시, 카르복시, 페닐,피리딜 또는 티아디아졸릴로 치환 또는 비치환되고; 상기 피리딜 또는 티아디아졸릴은 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4}알킬, 하이드록시 또는 카르복시로 치환 또는 비치환된다].

청구항 4

제2항에 있어서, 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 III의 화합물인 화합물:

화학식 III



[상기 식 중,

R_2는 H이며, R_3과 R_4는 함께 트리-메틸렌 또는 테트라-메틸렌 브릿지를 형성하거나; R_2 및 R_3 중 하나 이상은 메틸 또는 이소프로필이며, R_4는 H이거나; R_2 및 R_3은 H이고, R_4는 C_{1-4} 알킬이며;

R_6은 페닐아미노이며;

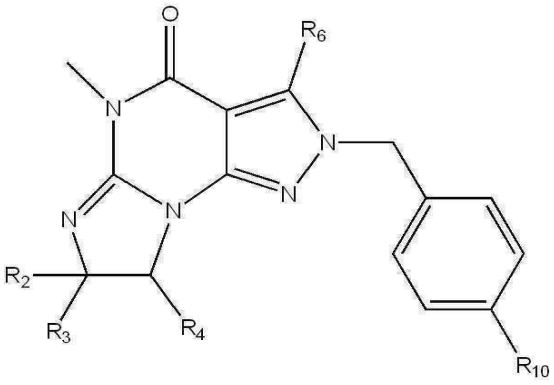
R_{10}은 할로C_{1-4}알킬, 페닐, 피리딜, 또는 티아디아졸릴이고,

상기 페닐은 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4} 알킬, 하이드록시, 카르복시, 페닐, 피리딜 또는 티아디아졸릴로 치환 또는 비치환되고; 상기 피리딜 또는 티아디아졸릴은 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4}알킬, 하이드록시 또는 카르복시로 치환 또는 비치환된다].

청구항 5

제2항에 있어서, 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 IV의 화합물인 화합물:

화학식 IV



[상기 식 중,

R_2는 H이며, R_3과 R_4는 함께 트리-메틸렌 또는 테트라-메틸렌 브릿지를 형성하거나; R_2 및 R_3 중 하나 이상은 메틸 또는 이소프로필이며, R_4는 H이거나; R_2 및 R_3은 H이고, R_4는 C_{1-4} 알킬이며;

R_6은 페닐아미노이며;

R_{10}은 페닐, 피리딜, 또는 티아디아졸릴이고;

상기 페닐은 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4} 알킬, 하이드록시, 카르복시, 페닐, 피리딜 또는 티아디아졸릴로 치환 또는 비치환되고; 상기 피리딜 또는 티아디아졸릴은 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4}알킬, 하이드록시 또는 카르복시로 치환 또는 비치환된다].

청구항 6

제2항에 있어서, R_{10}은

C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4}알킬, 하이드록시, 카르복시, 페닐, 피리딜 또는 티아디아졸릴로 치환된 페닐; 또는

C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4}알킬, 하이드록시 또는 카르복시로 치환된 피리딜 또는 티아디아졸릴이고, 유리 형태 또는 염 형태인 화합물.

청구항 7

제2항 또는 제6항에 있어서, R_6은

페닐아미노(여기서, 페닐은 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4}알킬, 하이드록시, 카르복시, 페닐, 피리딜 또는 티아디아졸릴로 치환됨)이고, 유리 형태 또는 염 형태인 화합물.

청구항 8

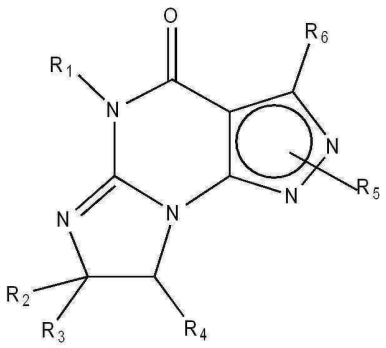
제2항 또는 제6항에 있어서, R_{10}은 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4}알킬, 하이드록시 또는 카르복시로 치환된 피리딜

이고, 유리 형태 또는 염 형태인 화합물.

청구항 9

유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 Ia의 화합물:

화학식 Ia



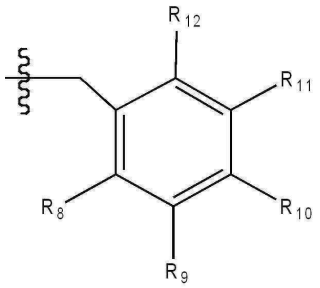
[상기 식 중,

(ⅰ) R_1은 H 또는 C_{1-4} 알킬이며;

(ii) R_4는 H이며, R_2 및 R_3은 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이거나; R_2는 H이며, R_3과 R_4는 함께 디-메틸렌, 트리-메틸렌 또는 테트라-메틸렌 브릿지를 형성하며;

(iii) R_5는 화학식 Ia의 피라졸로 부분 상의 질소 중 하나에 연결되며 하기 화학식 B:

화학식 B



[상기 식 중, R_8, R_9, R_{11} 및 R_{12}는 독립적으로 H 또는 할로겐이며; R_{10}은 할로C_{1-4}알킬, 페닐, 피리딜 또는 페닐카르보닐임]의 치환 벤질이며;

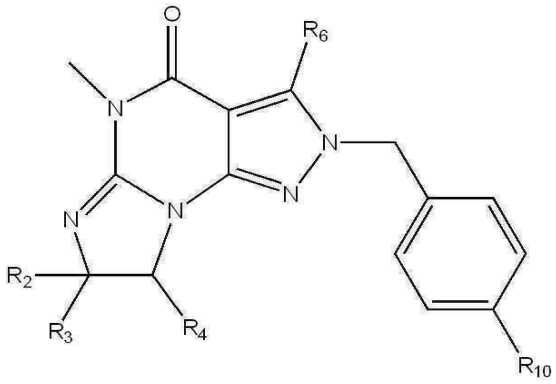
(iv) R_6은 페닐아미노, 벤질아미노 또는 N-아릴-N-(아릴C_{1-4}알킬)아미노이고, 상기 아릴은 페닐 또는 바이페닐이며;

상기 페닐은 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4}알킬, 하이드록시, 카르복시, 페닐,피리딜 또는 티아디아졸릴로 치환 또는 비치환되고; 상기 피리딜은 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4}알킬, 하이드록시 또는 카르복시로 치환 또는 비치환된다].

청구항 10

제9항에 있어서, 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 VI의 화합물인 화합물:

화학식 VI



[상기 식 중,

R_2는 H이며, R_3과 R_4는 함께 트리-메틸렌 또는 테트라-메틸렌 브릿지를 형성하거나; R_2 및 R_3은 각각 메틸이며, R_4는 H이거나; R_2 및 R_4는 H이고, R_3은 이소프로필이며;

R_6은 페닐아미노이며;

R_{10}은 페닐, 피리딜, 또는 티아디아졸릴이고

상기 페닐은 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4} 알킬, 하이드록시, 카르복시, 페닐, 피리딜 또는 티아디아졸릴로 치환 또는 비치환되고; 상기 피리딜 또는 티아디아졸릴은 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4} 알킬, 하이드록시 또는 카르복시로 치환 또는 비치환된다].

청구항 11

유리 형태 또는 염 형태, 또는 순수한 거울상이성질체 형태의

Cis-(6a*R**,10a*S**)-1-(4-벤조일벤질)-5,6a,7,8,9,10,10a-헵타하이드로-5-메틸-3-(페닐아미노)사이클로헥스[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(1*H*)-온;

1-(바이페닐-4-일메틸)-7,8-디하이드로-5,7,7-트리메틸-3-(페닐아미노)-[1*H*]-이미다조-[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온;

1-(4-(1,2,3-티아디아졸-4-일)벤질)-7,8-디하이드로-5,7,7-트리메틸-3-(페닐아미노)-[1*H*]-이미다조-[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온;

1-(바이페닐-4-일메틸)-3-((바이페닐-4-일메틸)(페닐)아미노)-7,8-디하이드로-5,7,7-트리메틸-[1*H*]-이미다조-[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온;

Cis-(6a*R**,10a*S**)-5,6a,7,8,9,10,10a-헵타하이드로-5-메틸-3-(페닐아미노)-1-(4-(피리딘-2일)벤질)-사이클로헥스[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4-(1*H*)-온;

Cis-(6a*R**,10a*S**)-2-(4-(피리딘-2일)벤질)-5,6a,7,8,9,10,10a-헵타하이드로-5-메틸-3-(페닐아미노)사이클로헥스[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(2*H*)-온;

(6a*R*,9a*S*)-5,6a,7,8,9,9a-헥사하이드로-5-메틸-3-(페닐아미노)-2-(4-피리딘-2일)-벤질)-사이클로펜트[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(2*H*)-온;

(6a*R*,9a*S*)-5,6a,7,8,9,9a-헥사하이드로-5-메틸-3-(페닐아미노)-1-(4-피리딘-2일)-벤질)-사이클로펜트[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(1*H*)-온;

(6a*R*,9a*S*)-3-(페닐아미노)-5,6a,7,8,9,9a-헥사하이드로-5-메틸-2-(바이페닐-4-일메틸)-사이클로펜트[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(2*H*)-온;

2-(바이페닐-4-일메틸)-7,8,9-트리하이드로-5,8,8-트리메틸-3-(페닐아미노)-[2*H*]-피리미도-[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온;

(7R)-2-(바이페닐-4-일메틸)-7,8-디하이드로-5,7-디메틸-3-(페닐아미노)-[2*H*]-이미다조-[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온;

(8R)-2-(바이페닐-4-일메틸)-7,8-디하이드로-5,8-디메틸-3-(페닐아미노)-[2*H*]-이미다조-[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온;

(7R)-2-(바이페닐-4-일메틸)-7,8-디하이드로-3-(페닐아미노)-5-메틸-7-(1-메틸에틸)-[2*H*]-이미다조-[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온;

(6a*R*,9a*S*)-3-(페닐아미노)-5,6a,7,8,9,9a-헥사하이드로-5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)-벤질)-사이클로펜트[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(2*H*)-온;

(6a*R*,9a*S*)-3-(페닐아미노)-5,6a,7,8,9,9a-헥사하이드로-5-메틸-2-((6-트리플루오로메틸)-피리딘-3-일)메틸)-사이클로펜트[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(2*H*)-온;

(6a*R*,9a*S*)-3-(페닐아미노)-5,6a,7,8,9,9a-헥사하이드로-5-메틸-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)-벤질)-사이클로펜트[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(2*H*)-온; 및

(6a*R*,9a*S*)-3-(페닐아미노)-5,6a,7,8,9,9a-헥사하이드로-5-메틸-2-(4-메틸설포닐-벤질)-사이클로펜트[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(2*H*)-온으로부터 선택되는 화합물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

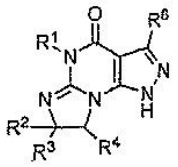
청구항 15

삭제

청구항 16

하기 화학식 IIIJ의 화합물과 화학식 X-R_5의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는 제2항, 제4항 내지 제6항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조방법:

화학식 IIIJ



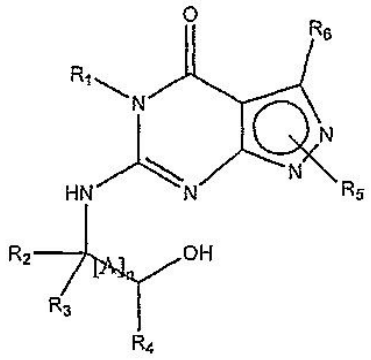
[상기 식 중, X는 할로겐, 메실레이트 또는 토실레이트이고, R_5, R_{1-4} 및 R_6은 화학식 I에 대하여 제2항 및 제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같거나, 화학식 Ia에 대하여 제9항 또는 제10항에 정의된 바와 같음].

청구항 17

하기 화학식 V의 화합물을 탈수하는 단계, 및 제2항 내지 제6항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물

을 회수하는 단계를 포함하는 제2항 내지 제6항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법:

화학식 V

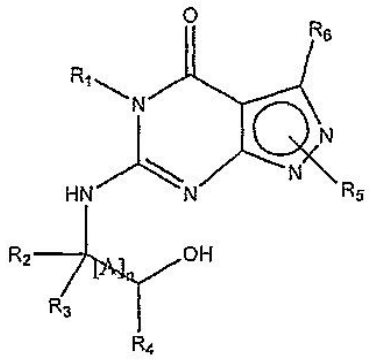


[상기 식 중, R_{1-6} 및 $[A]_n$는 화학식 I에 대하여 제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같거나, 화학식 Ia에 대하여 제9항 또는 제10항에 정의된 바와 같음].

청구항 18

하기 화학식 V의 화합물을 탈수하는 단계; 및 제9항 또는 제10항에 따른 화합물을 회수하는 단계를 포함하는 제9항 또는 제10항에 따른 화합물의 제조 방법:

화학식 V



[상기 식 중, n은 0이며, R_{1-6}는 제9항 또는 제10항의 화학식 Ia에 대하여 정의된 바와 같음].

청구항 19

제10항에 있어서, R_{10}은

C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4} 알킬, 하이드록시, 카르복시, 페닐, 피리딜 또는 티아디아졸릴로 치환된 페닐이거나; 또는 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4} 알킬, 하이드록시 또는 카르복시로 치환된 피리딜이고, 유리 또는 염 형태인 화합물.

청구항 20

제10항에 있어서, R_{10}은 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4} 알킬, 하이드록시 또는 카르복시로 치환된 피리드-2-일이고, 유리 또는 염 형태인 화합물.

청구항 21

제10항에 있어서, R_{10}은 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4} 알킬, 하이드록시, 카르복시, 페닐, 피리딜 또는 티아디아졸릴로 치환 또는 비치환된 페닐이고, 유리 또는 염 형태인 화합물.

청구항 22

제10항에 있어서, R_{10}은 페닐이고, 유리 또는 염 형태인 화합물.

청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 H이고, R_3과 R_4는 함께 트리-메틸렌 또는 테트라-메틸렌 브릿지를 형성하고, 유리 또는 염 형태인 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, R_3 및 R_4가 결합하는 탄소가 각각 R 배열 및 S 배열을 가지고, 유리 또는 염 형태인 화합물.

청구항 25

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 및 R_3은 각각 메틸이고, R_4는 수소이고, 유리 또는 염 형태인 화합물.

청구항 26

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R_6은 페닐아미노이고, 페닐은 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4}알킬, 하이드록시, 카르복시, 페닐, 피리딜 또는 티아디아졸릴로 치환 또는 비치환되고, 유리 또는 염 형태인 화합물.

청구항 27

제9항 또는 제10항에 있어서,

R_{10}은 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 할로C_{1-4}알킬, 하이드록시 또는 카르복시로 치환된 피리드-2-일이고,

R_2는 H이고, R_3과 R_4는 함께 트리-메틸렌, 또는 테트라-메틸렌 브릿지를 형성하고, R_3 및 R_4가 결합하는 탄소가 각각 R 배열 및 S 배열을 가지고,

R_6은 페닐아미노이고, 유리 또는 염 형태인 화합물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] **기술 분야**

[0002] 본원발명은 신규한 7,8-디하이드로-이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4-온 화합물 및 7,8,9-트리하이드로-[1*H* 또는 2*H*]-피리미도[1,2-α]피라졸로[4,3-e]피리미딘-4(5H)-온 화합물, 이들의 제조 방법, 이들의 약물로서의 용도 및 이들 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 특히 본원발명은 예를 들면 파킨슨병, 우울증 및 예를 들면 정신분열증에서 인지 기능에 대한 손상과 같은, 도파민 D1 수용체 세포간 경로의 장애를 포함하는 질병의 치료에 있어서, 포스포다이에스터라제 1 (PDE1)의 억제제로서 유용한 신규한 화합물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] **발명의 배경**

[0004] 포스포다이에스터라제(PDEs)의 11개 족이 확인되었지만, 단지 I족의 PDEs, Ca^{2+}-칼모듈린-의존성 포스포다이에스터라제(CaM-PDEs)만이 칼슘 및 사이클릭 뉴클레오티드(예를 들면 cAMP 및 cGMP) 신호 전달 경로를 매개하는 것으로 밝혀졌다. 공지된 세 개의 CaM-PDE 유전자, PDE1A, PDE1B, 및 PDE1C는 중추신경계 조직 내에서 모두 발현된다. PDE1A는 히포캄포스 및 소뇌(cerebellum)의 CA1 내지 CA3 층 내에서 높은 발현 수준으로, 그리고 선조(striatum) 내에서는 낮은 발현 수준으로, 뇌 전반에서 발현된다. PDE1A는 또한 폐 및 심장에서도 발현된다. PDE1B는 주로 선조, 치아 이랑(dentate gyrus), 후각로(olfactory tract) 및 소뇌에서 발현되며, PDE1B의 발현

은 높은 수준의 도파민계 신경분포(dopaminergic innervation)를 갖는 뇌 영역과 관계한다. 비록 PDE1B가 주로 중추신경계에서 발현되지만, 심장에서도 탐지될 수 있다. PDE1C는 주로 후각 상피(olfactory epithelium), 소뇌 과립모양 세포, 및 선조 내에서 발현된다. PDE1C는 또한 심장 및 혈관 평활근(vascular smooth muscle) 내에서 발현된다.

[0005] 사이클릭 뉴클레오티드 포스포다이에스터라제는 사이클릭 뉴클레오티드를 이들 각각의 불활성 5'-모노포스페이트(5'AMP 및 5'GMP)로 가수분해시킴으로써 세포속 cAMP 및 cGMP 신호를 감소시킨다. CaM-PDEs는 뇌 세포 내에서, 특히 기저핵(basal ganglia) 또는 선조로 알려진 뇌 영역 내에서 신호 전달을 매개하는 것에 중요한 역할을 한다. 예를 들면, NMDA-타입 글루타메이트 수용체 활성화 및/또는 도파민 D2 수용체 활성화는 증가된 세포속 칼슘 농도를 결과하여, 칼모듈린-의존성 키나제 II (CaMKII) 및 칼시뉴린(calcineurin)과 같은 작동체(effector)의 활성화 및 CaM-PDEs의 활성화를 유발하고, 감소된 cAMP 및 cGMP를 결과한다. 다른 한편으로, 도파민 D1 수용체 활성화는 칼슘 의존성 뉴클레오티드 사이클라아제의 활성화를 유발하고, 증가된 cAMP 및 cGMP를 결과한다. 이러한 사이클릭 뉴클레오티드는 순서대로 DARPP-32(도파민 및 cAMP-조절 포스포프로틴) 및 cAMP 반응원소 결합 단백질(CREB)과 같은 다운스트림 신호 전달 경로 원소를 인산화하는 단백질 키나제 A (PKA; cAMP-의존성 단백질 키나제) 및/또는 단백질 키나제 G (PKG; cGMP-의존성 단백질 키나제)를 활성화한다.

[0006] 그러므로 CaM-PDEs는 기저핵(선조) 내에서 도파민-조절 및 또 다른 세포속 신호 전달 경로에 영향을 미칠 수 있으며, 여기에는 산화 질소, 노르아드레나린성, 뉴로텐신, CCK, VIP, 세로토닌, 글루타메이트 (예를 들면, NMDA 수용체, AMPA 수용체), GABA, 아세틸콜린, 아데노신(예를 들면, A2A 수용체), 카나비노이드 수용체, 나트륨이뇨 펩티드(natriuretic peptide) (예를 들면, ANP, BNP, CNP) 및 엔도르핀 세포속 신호 전달 경로가 포함되며, 여기에 제한되는 것은 아니다.

[0007] 포스포다이에스터라제(PDE) 활성, 특히, 포스포다이에스터라제 1 (PDE1) 활성은 뇌 조직 내에서 운동 활성 및 학습 및 기억의 조절제로서 기능을 한다. PDE1은 특히 신경계 내에서 세포속 신호 전달 경로의 조절을 위한 치료 목표이며, 여기에는 도파민 D1 수용체, 도파민 D2 수용체, 산화 질소, 노르아드레나린성, 뉴로텐신, CCK, VIP, 세로토닌, 글루타메이트 (예를 들면, NMDA 수용체, AMPA 수용체), GABA, 아세틸콜린, 아데노신 (예를 들면, A2A 수용체), 카나비노이드 수용체, 나트륨이뇨 펩티드 (예를 들면, ANP, BNP, CNP) 또는 엔도르핀 세포속 신호 전달 경로를 포함하며, 여기에 제한되는 것은 아니다. 예를 들면, cGMP 및 cAMP의 분해를 방지함으로써 도파민 D1 길항제의 영향을 강화하기 위하여 PDE1B의 억제가 수행되어야 하며, 유사하게 PDE1의 활성을 억제함으로써 도파민 D2 수용체 신호 전달 경로를 억제하여야 한다. 세포속 칼슘의 만성적 상승은, 다양한 장애, 특히 예를 들면 알츠하이머 파킨스씨 및 헌팅턴씨 병과 같은 퇴행성 신경질환, 및 순환계 장애에서의 세포 죽음과 관계되며, 뇌졸중 및 심근경색을 유발한다. 그러므로 PDE1 억제제가 파킨슨병, 하지불안 증후군, 우울증, 및 인지장애와 같은, 감소된 도파민 D1 수용체 신호 활성에 의해 특징되는 질병에서 유용하다.

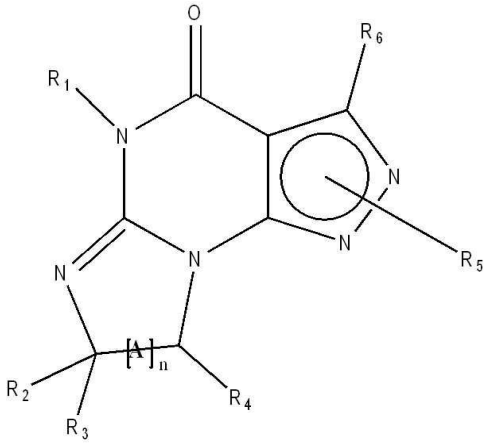
[0008] 따라서 PDE1 활성, 특히 PDE1B 활성을 선택적으로 억제하는 화합물에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 상세한 설명

[0009] **발명의 개요**

[0010] 본원발명은 1 또는 2 위치에서, C_{2-9} 알킬 또는 C_{3-9} 사이클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 치환 아릴알킬에 의해 치환된, 선택적으로 치환된 7,8-디하이드로-[1*H* 또는 2*H*]-이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온 또는 7,8,9-트리하이드로-[1*H* 또는 2*H*]-피리미도 [1,2-α]피라졸로[4,3-e]피리미딘-4(5H)-온을, 유리된 형태, 염 형태 또는 프로드러그 형태로 제공한다(이하 "본원발명의 화합물"이라 한다). 1- 또는 2- 위치 치환체는 바람직하게는 예를 들면 아릴, 예를 들면, 페닐, 또는 헤테로아릴, 예를 들면, 피리딜 또는 티아디아졸릴에 의해 예를 들면 부착된 지점에 대하여 파라-치환된 치환 벤질 또는 피리딜메틸이다. 이러한 화합물들은 포스포다이에스터라제 1 (PDE1) 활성, 특히 PDE1B 활성을 선택적으로 억제하는 것으로 밝혀졌다.

[0011] 바람직하게는, 본원발명의 화합물은 화학식 I의 7,8-디하이드로-[1*H* 또는 2*H*]-이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온 및 7,8,9-트리하이드로-[1*H* 또는 2*H*]-피리미도 [1,2-α]피라졸로[4,3-e]피리미딘-4(5H)-온이며



[0012]

[0013] 화학식 I

[0014] 여기서

[0015] (i) R_1은 H 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들면, 메틸)이며;

[0016] (ii) R_4는 H 또는 C_{1-4} 알킬이며, R_2 및 R_3은 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬 (예를 들면, R_2 및 R_3은 모두 메틸, 또는 R_2는 H 이고 R_3는 이소프로필), 아릴, 헤테로아릴, (선택적으로 헤테로)아릴알콕시, 또는 (선택적으로 헤테로)아릴알킬이거나;

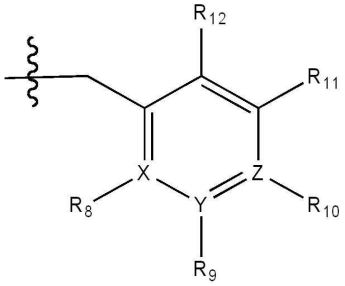
[0017] 또는

[0018] R_2는 H 이고 R_3 및 R_4는 함께 디-메틸렌, 트리-메틸렌 또는 테트라-메틸렌 브릿지를 형성하고 (바람직하게는, 여기서 R_3 및 R_4는 함께 *cis* 배열을 하는데, 예를 들면, R_3 및 R_4를 적재한 탄소들은 각각 R 배열 및 S 배열을 가짐);

[0019] (iii) R_5는 치환 헤테로아릴알킬, 예를 들면, 할로알킬로 치환되거나

[0020] 또는

[0021] R_5는 화학식 I의 피라졸로 부분의 질소 중 하나에 부착하며 화학식 A의 구조를 가지며



[0022]

[0023] 화학식 A

[0024] 여기서 X, Y 및 Z는 독립적으로 N 또는 C이며, R_8, R_9, R_{11} 및 R_{12}는 독립적으로 H 또는 할로겐 (예를 들면, Cl 또는 F)이며, R_{10}은 할로겐, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬 (예를 들면, 트리플루오로메틸), 아릴 (예를 들면, 페닐), 헤테로아릴 (예를 들면, 피리딜 (예를 들면 피리드-2-일), 또는 티아디아졸릴 (예를 들면, 1,2,3-티아디아졸-4-일)), 디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 아릴카르보닐 (예를 들면, 벤조일), 알킬설포닐 (예를 들면, 메틸설포닐), 헤테로아릴카르보닐, 또는 알콕시카르보닐이며; X, Y, 또는 Z가 질소인 경우, R_8, R_9, 또는 R_{10}은 각각 존재하지 않으며; 그리고

[0025] (iv) R_6은 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예를 들면, 벤질), 아릴아미노 (예를 들면, 페닐아미노),

헤테르아릴아미노, N,N-디알킬아미노, N,N-디아릴아미노, 또는 N-아릴-N-(아릴알킬)아미노 (예를 들면, N-페닐-N-(1,1'-바이펜-4-일메틸)아미노)이며; 그리고

[0026] (v) n=0 또는 1이며;

[0027] (vi) n=1일 때, **A**는 $-C(R_{13}R_{14})-$ 이며

[0028] 여기서 R_{13} 및 R_{14}는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬, 아릴, 헤테로아릴, (선택적으로 헤테로)아릴알콕시 또는 (선택적으로 헤테로)아릴알킬이며;

[0029] 유리된 형태, 염 형태 또는 프로드러그 형태이며, 이들의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 라세메이트를 포함한다.

[0030] 본원발명은 또한, 유리된 형태 또는 염 형태로, 다음과 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다:

[0031] 1.1 화학식 I, 여기서 R_1은 메틸이며 n=0임;

[0032] 1.2 화학식 I 또는 1.1, 여기서 R_4는 H 또는 C_{1-4} 알킬이며 R_2 및 R_3 중 적어도 하나는 저급 알킬이며, R_3을 보유하는 탄소가 키랄인 경우, 본 탄소는 R 배열을 가지는데, 예를 들면, R_2 및 R_3 모두 메틸이거나, 또는 하나가 수소이며 다른 하나는 이소프로필임;

[0033] 1.3 화학식 I 또는 1.1, 여기서 R_4는 H 이며 R_2 및 R_3 중 적어도 하나는 아릴알콕시임;

[0034] 1.4 화학식 I, 여기서 R_1 은 메틸이며, R_2, R_3, 및 R_4 는 H 이며, n=1, 그리고 R_{13} 및 R_{14} 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들면, 메틸 또는 이소프로필)임;

[0035] 1.5 화학식 I 또는 1.1, 여기서 R_2 는 H 이며 R_3 및 R_4 는 함께 *cis* 배열을 갖는 트리-메틸렌 또는 테트라-메틸렌 브릿지를 형성하며, 바람직하게는 R_3 및 R_4를 보유하는 탄소는 각각 R 배열 및 S 배열을 가짐;

[0036] 1.6 화학식 I, 1.1 또는 1.5, 여기서 R_5 는 치환 헤테로아릴메틸, 예를 들면, 할로알킬로 파라-치환됨;

[0037] 1.7 화학식 I, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 또는 1.5, 여기서 R_5 는 화학식 A를 갖는데, R_8, R_9, R_{11}, 및 R_{12} 는 H 이며 R_{10} 은 페닐임;

[0038] 1.8 화학식 I, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 또는 1.5, 여기서 R_5 는 화학식 A를 갖는데, R_8, R_9, R_{11}, 및 R_{12} 는 H 이며 R_{10} 은 피리딜 또는 티아디아졸릴임;

[0039] 1.9 화학식 I, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 또는 1.5, 여기서 R_5 는 화학식 A를 갖는데, R_8, R_9, R_{11}, 및 R_{12} 는 독립적으로 H 또는 할로겐이며, R_{10} 은 할로알킬임;

[0040] 1.10 화학식 I, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 또는 1.5, 여기서 R_5 는 화학식 A를 갖는데, R_8, R_9, R_{11}, 및 R_{12} 는 독립적으로 H이며, R_{10} 은 알킬 설포닐임;

[0041] 1.11 전술한 화학식 중 어느 하나, 여기서 R_5 는 피라졸로 고리의 2-위치 질소에 부착함;

[0042] 1.12 전술한 화학식 중 어느 하나, 여기서 R_6 은 벤질임;

[0043] 1.13 전술한 화학식 중 어느 하나, 여기서 R_6 은 페닐아미노 또는 페닐알킬아미노 (예를 들면, 벤질아미노)임;

[0044] 1.14 전술한 화학식 중 어느 하나, 여기서 R_6 은 페닐아미노임;

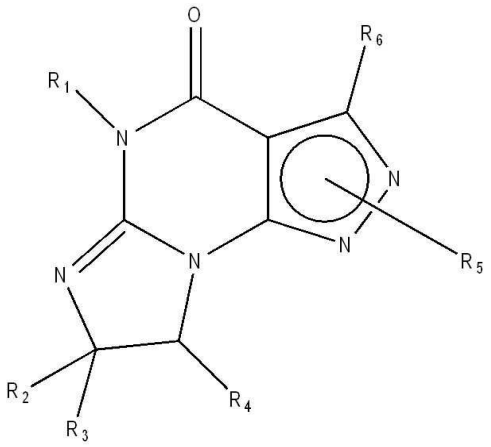
[0045] 1.15 전술한 화학식 중 어느 하나, 여기서 X, Y, 및 Z는 모두 C임;

[0046] 1.16 전술한 화학식 중 어느 하나, 여기서 X, Y, 및 Z는 모두 C 이며 R_{10} 은 페닐 또는 2-피리딜임; 그리고/

또는

[0047] 1.17 전술한 화학식 중 어느 하나, 여기서 화합물은, 예를 들면 실시예 24에 설명된 바와 같이, 고정화된-금속 친화 입자 시약 PDE 평가에서 1mM 미만, 바람직하게는 25 nM 미만의 IC_{50} 값으로, cGMP의 포스포다이에스터라제-매개 (예를 들면, PDE1-매개, 특히 PDE1B-매개) 가수분해를 억제함.

[0048] 예를 들면, 본원발명의 화합물은 유리된 형태, 염 형태 또는 프로드러그 형태로, 화학식 Ia의 7,8-디하이드로-[1*H* 또는 2*H*]-이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온을 포함하며



[0049]

[0050] 화학식 Ia

[0051] 여기서

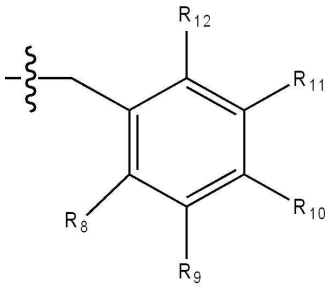
[0052] (i) R_1 은 H 또는 C_{1-4} 알킬[예를 들면, 메틸]이며;

[0053] (ii) R_4 는 H 이며 R_2 및 R_3 은 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬[예를 들면, R_2 및 R_3 은 모두 메틸이거나, 또는 R_2 는 H 이고 R_3 은 이소프로필], 아릴, 또는 아릴알킬이거나;

[0054] 또는

[0055] R_2 는 H 이며 R_3 및 R_4 는 함께 디-메틸렌, 트리-메틸렌 또는 테트라-메틸렌 브릿지를 형성하며 [바람직하게는, 여기서 R_3 및 R_4 는 *cis* 배열을 갖는데, 예를 들면, R_3 및 R_4 를 보유하는 탄소는 각각 R 배열 및 S 배열을 가짐];

[0056] (iii) R_5 는 화학식 Ia의 피라졸로 부분의 질소 중 하나에 부착되며 화학식 B의 치환 벤질이며



[0057]

[0058] 화학식 B

[0059] 여기서 R_8, R_9, R_{11} 및 R_{12} 는 독립적으로 H 또는 할로겐 (예를 들면, Cl 또는 F)이며; R_{10} 은 할로겐, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬 (예를 들면, 트리플루오로메틸) 아릴 (예를 들면, 페닐), 헤테로아릴 (예를 들면, 피리딜 (예를 들면 피리드-2-일), 또는 티아디아졸릴 (예를 들면, 1,2,3-티아디아졸-4-일)), 아릴카르보닐 (예를 들면, 벤조일), 알킬 설포닐 또는 헤테로아릴카르보닐이며; 그리고

[0060] (iv) R_6 은 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 [예를 들면, 벤질], 아릴아미노 [예를 들면, 페닐아미노], 헤테로아릴아미노, 아릴알킬아미노, N,N-디알킬아미노, N,N-디아릴아미노, 또는 N-아릴-N-(아릴알킬)아미노 [예를 들면 N-페닐-N-(1,1'-바이펜-4-일메틸)아미노]이다.

[0061] 본원발명은 또한, 유리된 형태 또는 염 형태로,다음과 같은 화학식 Ia의 화합물을 제공한다:

[0062] 1.1: 화학식 Ia, 여기서 R_1 음 메틸임;

[0063] 1.2: 화학식 Ia 또는 1.1, 여기서 R_4 는 H 이며 R_2 및 R_3 중 적어도 하나는 저급 알킬이며, R_3을 보유하는 탄소가 키랄인 경우, 본 탄소는 R 배열을 가지는데, 예를 들면, R_2 및 R_3 모두 메틸이거나, 또는 하나가 수소이며 다른 하나는 이소프로필임;

[0064] 1.3: 화학식 Ia 또는 1.1, 여기서 R_2 는 H 이며 R_3 및 R_4 는 함께 *cis* 배열을 갖는 트리-메틸렌 또는 테트라-메틸렌 브릿지를 형성하며, 바람직하게는 R_3 및 R_4를 보유하는 탄소는 각각 R 배열 및 S 배열을 가짐;

[0065] 1.4: 화학식 Ia, 1.1, 1.2 또는 1.3, 여기서 R_5 는 화학식 A를 가지며 R_8, R_9, R_{11}, 및 R_{12} 는 H 이며 R_{10} 은 페닐임;

[0066] 1.5: 화학식 Ia, 1.1, 1.2, 또는 1.3, 여기서 R_5 는 화학식 A를 가지며 R_8, R_9, R_{11}, 및 R_{12} 는 H 이며 R_{10} 은 피리딜 또는 티아디아졸릴임;

[0067] 1.6: 화학식 Ia, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 또는 1.5, 여기서 R_5 는 피라졸로 고리의 2-위치 질소에 부착함;

[0068] 1.7: 화학식 Ia, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 또는 1.6, 여기서 R_6 는 벤질임;

[0069] 1.8: 화학식 Ia, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 또는 1.6, 여기서 R_6 은 페닐아미노 또는 페닐알킬아미노 (예를 들면, 벤질아미노)임; 그리고/또는

[0070] 1.9: 화학식 Ia, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 또는 1.8, 여기서 화합물은, 예를 들면 실시예 15에 설명된 바와 같이, 고정화된-금속 친화 입자 시약 PDE 평가에서 1mM 미만, 바람직하게는 25 nM 미만의 IC_{50} 값으로, cGMP의 포스포다이에스터라제-매개 (예를 들면, PDE1-매개, 특히 PDE1B-매개) 가수분해를 억제함.

[0071] 또 다른 구체 예에서, 본원발명의 화합물은 유리된 형태 또는 염 형태로, 화학식 I의 화합물이며

[0072] 여기서

[0073] (i) R_1 은 메틸;

[0074] (ii) R_2, R_3 및 R_4 는 H;

[0075] (iii) n=1 이며 R_a 및 R_b 는 독립적으로 H 또는 메틸;

[0076] (iv) R_5 는 화학식 A를 가지며, 여기서 R_8, R_9, R_{11} 및 R_{12} 는 H 이며 R_{10} 은 페닐, 피리딜 (예를 들면 피리드-2-일), 또는 티아디아졸릴 (예를 들면, 1,2,3-티아디아졸-4-일);

[0077] (v) R_6 은 벤질, 페닐아미노 또는 벤질아미노이다.

[0078] 또 다른 구체 예에서, 본원발명의 화합물은 유리된 형태 또는 염 형태로 화학식 I의 화합물이며

[0079] 여기서

[0080] (i) R_1 은 메틸;

[0081] (ii) n=0;

[0082] (iii) R_2 는 H 이며 R_3 및 R_4 는 함께 트리- 또는 테트라-메틸렌 브릿지를 형성하거나 [바람직하게는 R_3 및 R_4를 보유하는 탄소는 각각 R 배열 및 S 배열을 가짐], 또는 R_2 및 R_3 중 적어도 하나는 메틸, 이소프로필 또는 아릴알콕시이며 R_4 는 H 이거나 ; 또는 R_2 및 R_3 은 H 이며 R_4 는 C_{1-4} 알킬;

[0083] (iv) R_5 는 치환 헤테로아릴메틸, 예를 들면, 할로알킬로 파라-치환되거나; 또는 R_5 는 화학식 A를 가지며 R_8, R_9, R_{11} 및 R_{12} 는 H 또는 할로겐이며 R_{10} 은 할로알킬, 페닐, 피리딜 (예를 들면 피리드-2-일), 또는 티아디아졸릴 (예를 들면, 1,2,3-티아디아졸-4-일); 그리고

[0084] (v) R_6 은 벤질, 페닐아미노 또는 벤질아미노이다.

[0085] 또 다른 구체 예에서, 본원발명의 화합물은 유리된 형태 또는 염 형태로 화학식 Ia의 화합물이며

[0086] 여기서

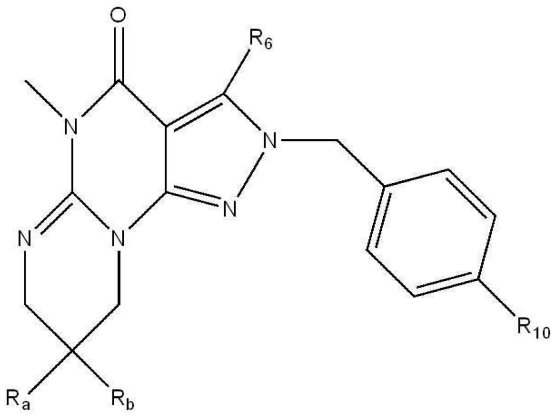
[0087] (i) R_1 은 메틸;

[0088] (ii) R_2 는 H 이며 R_3 및 R_4 는 함께 트리- 또는 테트라-메틸렌 브릿지를 형성하거나 [바람직하게는 R_3 및 R_4를 보유하는 탄소는 각각 R 배열 및 S 배열을 가짐]; 또는 R_2 및 R_3 은 각각 메틸이며, R_4 는 H 이거나; 또는 R_2 및 R_4 는 H 이며 R_3 은 이소프로필이며[바람직하게는, R_3 을 보유하는 탄소는 R 배열을 가짐];

[0089] (iii) R_5 는 화학식 A를 가지며 R_8, R_9, R_{11}, 및 R_{12} 는 H 이며 R_{10} 은 할로알킬, 페닐, 피리딜 (예를 들면 피리드-2-일), 또는 티아디아졸릴 (예를 들면, 1,2,3-티아디아졸-4-일); 그리고

[0090] (iv) R_6 은 벤질, 페닐아미노 또는 벤질아미노이다.

[0091] 예를 들면, 본원발명의 화합물은 유리된 형태 또는 염 형태로 화학식 II, III 및 IV에 따르는 화합물을 포함한다.

[0092] 

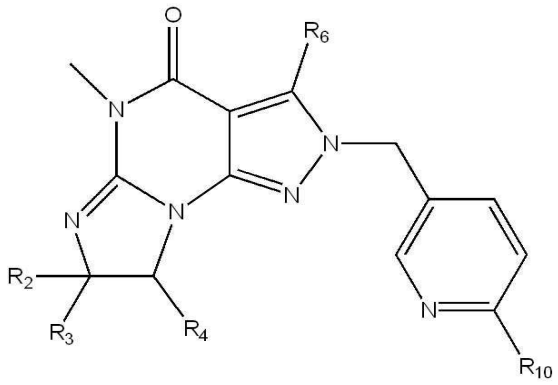
[0093] 화학식 II

[0094] 여기서

[0095] R_a 및 R_b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬;

[0096] R_6 은 페닐아미노 또는 벤질아미노;

[0097] R_{10} 은 페닐, 피리딜 (예를 들면 피리드-2-일), 또는 티아디아졸릴 (예를 들면, 1,2,3-티아디아졸-4-일)이이다.



[0098]

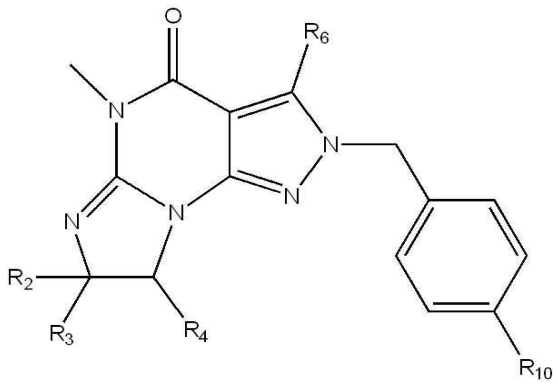
[0099] 화학식 III

[0100] 여기서

[0101] R_2 는 H 이며 R_3 및 R_4 는 함께 트리- 또는 테트라-메틸렌 브릿지를 형성하거나 [바람직하게는 R_3 및 R_4를 보유하는 탄소는 각각 R 배열 및 S 배열을 가짐]; 또는 R_2 및 R_3 중 적어도 하나는 메틸, 이소프로필 또는 아릴알콕시이며 R_4 는 H 이거나; 또는 R_2 및 R_3 은 H 이며 R_4 는 C_{1-4} 알킬;

[0102] R_6 은 페닐아미노 또는 벤질아미노;

[0103] R_{10} 은 할로알킬, 페닐, 피리딜 (예를 들면 피리드-2-일), 또는 티아디아졸릴 (예를 들면, 1,2,3-티아디아졸-4-일)이다.



[0104]

[0105] 화학식 IV

[0106] 여기서

[0107] R_2 는 H 이며 R_3 및 R_4 는 함께 트리- 또는 테트라-메틸렌 브릿지를 형성하거나 [바람직하게는 R_3 및 R_4를 보유하는 탄소는 각각 R 배열 및 S 배열을 가짐]; 또는 R_2 및 R_3 중 적어도 하나는 메틸, 이소프로필 또는 아릴알콕시이며 R_4 는 H 이거나; 또는 R_2 및 R_3 은 H 이며 R_4 는 C_{1-4} 알킬;

[0108] R_6 은 페닐아미노 또는 벤질아미노;

[0109] R_{10} 은 페닐, 피리딜 (예를 들면 피리드-2-일), 또는 티아디아졸릴 (예를 들면, 1,2,3-티아디아졸-4-일)이다.

[0110] 본원발명의 화합물은 예를 들면 다음의 실시예 1-23의 표제 화합물을 포함한다.

[0111] 다른 설명이 없는 한, 본원발명에 사용된 용어는 다음과 같은 의미를 갖는다:

[0112] a. 본원발명에 사용된 용어 "알킬"은 포화 또는 불포화 탄화수소, 바람직하게는 포화, 바람직하게는 길이 방향으로 1 내지 4 개의 탄소 원자이며, 직쇄형 또는 측쇄형일 수 있으며, 예를 들면 할로겐 (예를 들면, 클로로 또는 플루오로), 하이드록시, 또는 카르복시에 의해 예를 들면 모노-, 디-, 또는 트리-치환과 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0113] b. 본원발명에 사용된 용어 "사이클로알킬"은 포화 또는 불포화 비방향족 탄화수소, 바람직하게는 포화, 바람직하게는 3 내지 9개의 탄소 원자를 포함하며, 이들 중 일부는 비방향족 모노- 또는 바이사이클릭, 또는 브릿지된 사이클릭 구조를 형성하며, 이들은 예를 들면, 할로겐 (예를 들면, 클로로 또는 플루오로), 하이드록시, 또는 카르복시로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0114] c. 본원발명에 사용된 용어 "아릴"은 모노 또는 바이사이클릭 방향족 탄화수소, 바람직하게는 페닐이며, 예를 들면, 알킬 (예를 들면, 메틸), 할로겐 (예를 들면, 클로로 또는 플루오로), 할로알킬 (예를 들면, 트리플루오로메틸), 하이드록시, 카르복시, 또는 또 다른 아릴 또는 헤테로아릴 (예를 들면, 바이페닐 또는 피리딜페닐)로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0115] d. 본원발명에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 방향족 원자단인데, 여기서 방향족 고리를 형성하는 원자 중 하나 이상은 탄소가 아니라 황 또는 질소이며, 예를 들면, 피리딜 또는 티아디아졸릴이며, 이들은 예를 들면, 알킬, 할로겐, 할로알킬, 하이드록시 또는 카르복시로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0116] 본원발명의 화합물은 유리된 형태 또는 염 형태, 예를 들면, 산 첨가 염으로 존재할 수 있다. 본원발명의 명세서에서 다른 설명이 없는 한, 본원발명의 화합물은 임의의 형태, 예를 들면 유리된 형태 또는 산 첨가 염 형태의 화합물을 포함하는 것으로 이해되거나, 또는 상기 화합물은 염기 첨가 염 형태의 산성 치환체를 함유하는 것으로 이해된다. 본원발명의 화합물은 약물로서의 용도가 의도되며, 따라서 약학적으로 허용되는 염이 선호된다. 약학 용도에 부적절한 염은 예를 들면 본원발명의 유리 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염의 분리 또는 정제를 위하여 유용할 수 있으며, 따라서 이들 또한 포함된다.

[0117] 본원발명의 화합물은 또한 일부 경우에 있어서 프로드러그 형태로 존재할 수 있다. 예를 들면 화합물이 하이드록시 또는 카르복시 치환체를 함유하는 경우, 이러한 치환체들은 생리적으로 가수분해가능하며 허용되는 에스테르를 형성할 수 있다. 본원발명에서 사용된 "생리적으로 가수분해가능하며 허용되는 에스테르"는 본원발명 화합물의 에스테르를 의미하는데, 상기 에스테르는 생리적 조건 하에서 가수분해가능하여서 산(본원발명의 화합물이 하이드록시 치환체를 갖는 경우) 또는 알코올(본원발명의 화합물이 카르복시 치환체를 갖는 경우)을 산출하며 산 또는 알코올은 투여될 복용량에서 스스로 생리적으로 보존가능하다. 그러므로 상기 용어는 전통적인 약학 프로드러그 형태를 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0118] 본원발명은 또한 본원발명의 신규한 화합물의 제조 방법 및 본원발명의 화합물의 제조에 유용한 신규한 중간체의 제조 방법, 및 이하에서 제시되는 질병 및 장애의 치료(파킨슨병, 하지불안 증후군, 우울증, 및 정신분열증의 인지 장애와 같은 감소된 도파민 D1 수용체 신호 활성에 의해 특징되는 질병의 치료)를 위한 본원발명 화합물의 사용 방법을 제공한다.

[0119] **발명의 상세한 설명**

[0120] ***본원발명의 화합물의 제조 방법***

[0121] 화학식 I의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염은 본원발명에 설명되고 예시된 방법 및 이와 유사한 방법 및 화학 기술분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 아래에서 설명하는 방법들을 포함하며, 여기에 제한되는 것은 아니다. 상업적으로 구입 불가능한 경우, 상기 방법의 출발물질은 공지된 화합물의 합성법과 유사한 기술을 사용하는 화학 분야로부터 선택된 과정에 의하여 제조될 수 있다. 본원발명에서 인용된 모든 참고문헌들은 참고문헌으로 편입된다.

[0122] 본원발명의 범위에 속하는 일부 개개 화합물은 이중결합을 함유할 수 있다. 본원발명의 대표적인 이중결합은 이중결합의 E 및 Z 이성질체를 포함하는 것으로 여겨진다. 더욱이, 본원발명의 범위에 속하는 일부 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있다. 본원발명은 광학적으로 순수한 입체이성질체의 사용뿐만 아니라 입체이성질체의 임의 조합의 사용을 포함한다.

[0123] 녹는점은 교정되지 않았으며 (dec)는 분해를 의미한다. 온도는 섭씨 온도(℃)로 주어지며; 다른 설명이 없는 한, 작업은 실온, 즉 18-25 ℃ 범위의 온도에서 수행된다. 크로마토그래피는 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피를 의미하며; 박막 크로마토그래피(TLC)가 실리카 겔 플레이트 상에서 수행된다. NMR 자료는 국제 표준에

따라, 테트라메틸실란(TMS)에 대한 백만분율(ppm)로서, 주된 진단 양자(diagnostic proton)의 델타 값으로 제시된다. 신호 모양에 대한 전통적인 약어가 사용된다. 짝지움 상수(J)는 Hz 단위로 제시된다. 질량 분석(mass spectra, MS)에 대하여, 가장 낮은 질량의 주된 이온(major ion)이 분자에 대하여 보고되었으며 여기서 동위원소 갈라짐(isotope splitting)은 다중 질량 분석 피크를 결과한다. 용매 혼합물 조성은 부피 백분율 또는 부피 비율로 주어진다. NMR 스펙트럼이 복잡한 경우, 단지 진단 신호(diagnostic signal)만이 보고된다.

[0124] **용어 및 약어:**

[0125] Bu^tOH = *tert*-부틸 알코올,

[0126] CAN = 암모늄 세륨 (IV) 나이트레이트,

[0127] DIPEA = 디이소프로필에틸아민,

[0128] DMF = N,N-디메틸포아마이드,

[0129] DMSO = 디메틸 설폭사이드,

[0130] Et_2O = 디에틸 에테르,

[0131] EtOAc = 에틸 아세테이트,

[0132] equiv. = 당량(equivalent),

[0133] h = 시,

[0134] HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피,

[0135] K_2CO_3 = 포타슘 카보네이트,

[0136] MeOH = 메탄올,

[0137] $NaHCO_3$ = 소듐 바이카보네이트,

[0138] NH_4OH = 암모늄 하이드록사이드,

[0139] PMB = p-메톡시벤질,

[0140] $POCl_3$ = 포스포러스 옥시클로라이드,

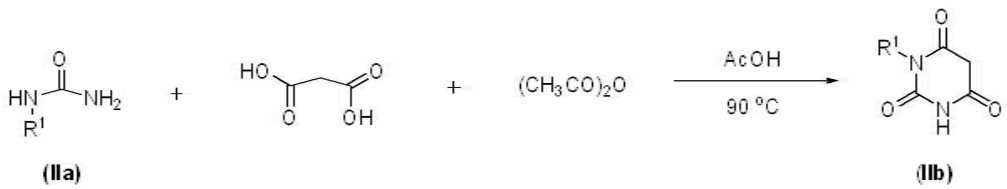
[0141] $SOCl_2$ = 트리오닐 클로라이드,

[0142] TFA = 트리플루오로아세틱 애시드,

[0143] THF = 테트라헤드로퓨란.

[0144] 본원발명의 합성법은 이하에서 설명된다. R 그룹의 의미는 다른 설명이 없는 한 화학식 I에 대하여 앞서 제시된 바와 같다.

[0145] 본원발명의 한 양상에 있어서, 화학식 IIb의 중간체 화합물은 화학식 IIa의 화합물을 디카르복실릭 애시드, 아세틱 안하이드라이드 및 아세틱 애시드와 3시간 동안 가열하면서 혼합시켜 반응시키고 그 후 냉각시킴으로써 합성될 수 있다:

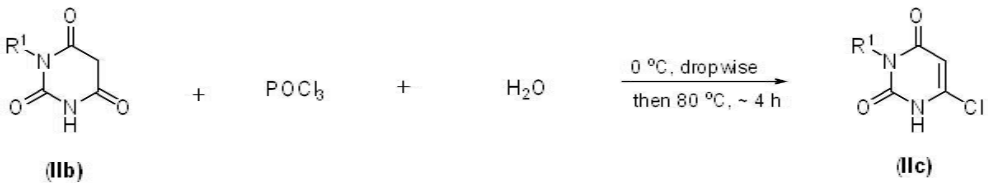
[0146] 

(IIa) (IIb)

[0147] 여기서 R^1 은 H 또는 C_{1-4}알킬[예를 들면, 메틸]이다.

[0148] 중간체 IIc는 예를 들면 IIb의 화합물을 예를 들면 $POCl_3$와 같은 염소화 화합물(chlorinating compound) 및 소

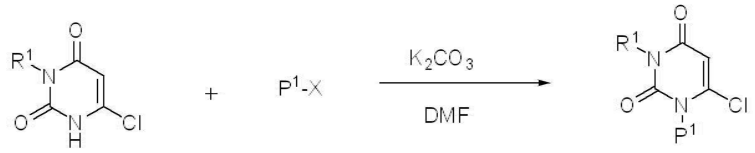
량의 물과 반응시키고 약 4시간 동안 가열한 후 냉각시킴으로써 제조될 수 있다:



(IIb) (IIc)

[0149]

[0150] 중간체 IId는 IIc의 화합물을 DMF와 같은 용매 내에서 예를 들면 P^1-X 및 K_2CO_3와 같은 염기와 실온에서 또는 가열하면서 반응시킴으로써 형성될 수 있다:

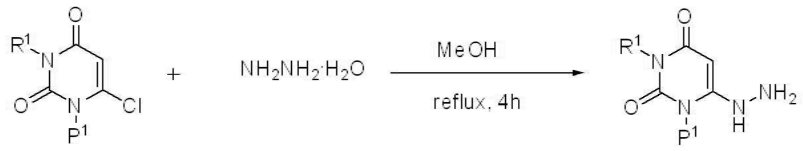


(IIc) (IId)

[0151]

[0152] 여기서 P^1은 보호기[예를 들면, *p*-메톡시벤질 그룹(PMB)]이며; X는 할로겐, 메실레이트, 또는 토실레이트와 같은 이탈기이다.

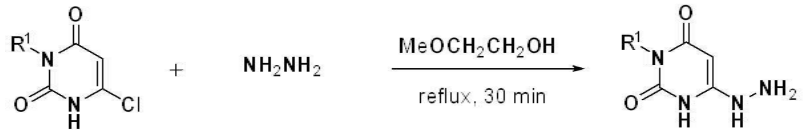
[0153] 중간체 IIe는 메탄올과 같은 용매 내에서 IId의 화합물을 하이드라진 또는 하이드라진 하이드레이트와 반응시키고 약 4시간 동안 환류시킨 후 냉각시킴으로써 제조될 수 있다:



(IId) (IIe)

[0154]

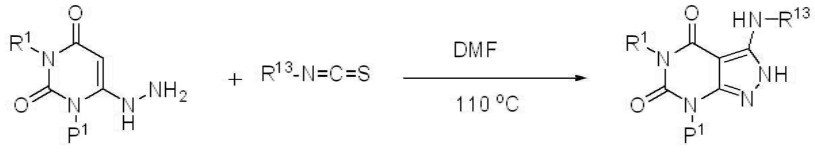
[0155] 중간체 IIf는 메톡시메탄올과 같은 용매 내에서 IIc의 화합물을 하이드라진 또는 하이드라진 하이드레이트와 반응시키고 약 30분 동안 환류시킨 후 냉각시킴으로써 합성될 수 있다:



(IIc) (IIf)

[0156]

[0157] 중간체 IIg(여기서 R^{13}은 알킬, 아릴 [예를 들면, 페닐], 헤테로아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로아릴알킬)는 DMF와 같은 용매 내에서 IIe의 화합물을 아릴 이소티오시아네이트 또는 이소시아네이트와 반응시키고 110 ℃에서 약 2일 동안 가열한 후 냉각시킴으로써 합성될 수 있다:

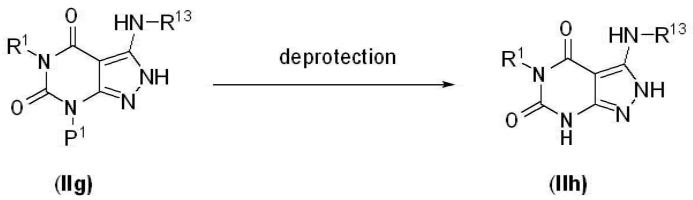


(IIe) (IIg)

[0158]

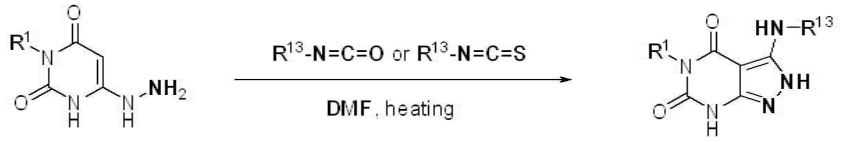
[0159] 중간체 IIh는 IIg의 화합물로부터 보호기 P^1을 적절한 방법을 이용하여 제거함으로써 합성될 수 있다. 예를 들면, P^1이 *p*-메톡시벤질 그룹이면, 상기 보호기는 실온에서 $AlCl_3$에 의해 또는 가열 조건에서 TFA에 의해 제거될 수 있다. 중간체 IIh는 또한 IIf 화합물로부터 유사한 방법을 사용하여 직접 제조될 수 있으나, 수득률이 비교

적 낮다:



(IIg) (IIh)

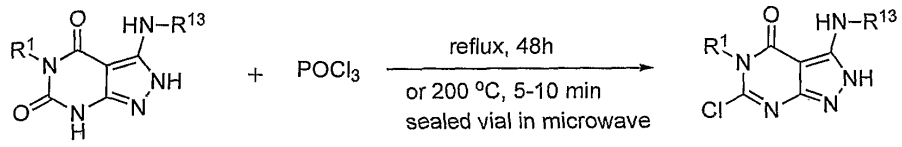
[0160]



(IIf) (IIh)

[0161]

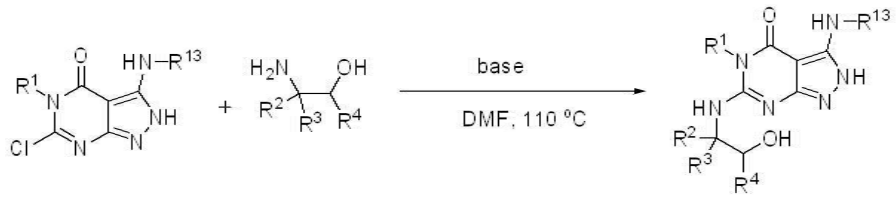
[0162] 중간체 II-I은 IIh의 화합물을 예를 들면 $POCl_3$와 같은 염소화 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 반응은 대기압 하에서 수행될 수 있으며 약 2일 동안 환류되거나 또는 전자레인지 장치를 사용하여 밀봉된 용기 내에서 약 10분 동안 150~200 ℃ 온도에서 가열될 수 있다:



(IIh) (II-I)

[0163]

[0164] 중간체 IIJ는 II-I의 화합물을 DMF와 같은 용매 내에서 염기성 조건에서 아미노 알코올과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 반응은 하룻밤 동안 가열된 후 냉각될 수 있다:

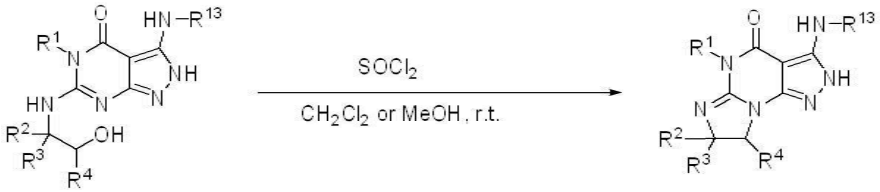


(II-I) (IIJ)

[0165]

[0166] 다른 설명 또는 정의가 없는 한, R^2, R^3 및 R^4는 예를 들면 화학식 I에 대하여 앞서 정의된 바와 동일하다.

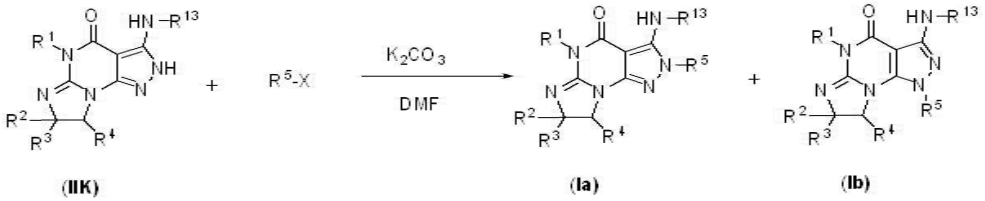
[0167] 중간체 IIK는 CH_2Cl_2와 같은 용매 내에서 IIJ의 화합물을 예를 들면 $SOCl_2$와 같은 탈수제(dehydrating agent)와 실온에서 하룻밤 동안 반응시키거나 또는 35 ℃에서 약 4시간 동안 반응시킨 후 냉각시킴으로써 형성될 수 있다:



(IIJ) (IIK)

[0168]

[0169] 화합물 Ia 및 Ib는 DMF와 같은 용매 내에서 IIk의 화합물을 예를 들면 R^5-X 및 K_2CO_3와 같은 염기와 실온에서 또는 가열하면서 반응시킴으로써 형성될 수 있다:



(IIK) (Ia) (Ib)

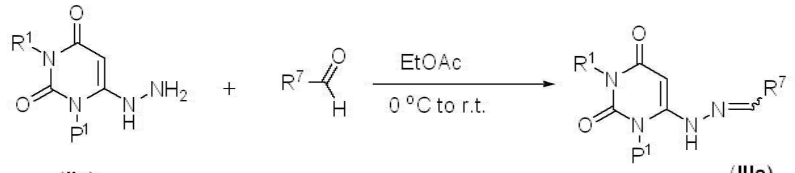
[0170]

[0171] 여기서 R^5는 전수한 바와 같고 [예를 들면 선택적 치환 벤질 그룹]; X는 할로겐, 메실레이트, 또는 토실레이트와 같은 이탈기이다.

[0172] R^5가 P^1의 탈보호 단계에서 깨지지 않는 한, 예를 들면 IIg와 R^5X를 반응시키고 그 후 전술한 화합물 Ia 및 Ib를 형성하기 위한 과정과 유사한 과정을 수행함으로써 R^5가 미리 도입될 수 있다.

[0173] 두번째 합성 경로가 화합물 Ia 및 Ib의 제조를 위하여 제시되며, 여기서 R^6은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹이다.

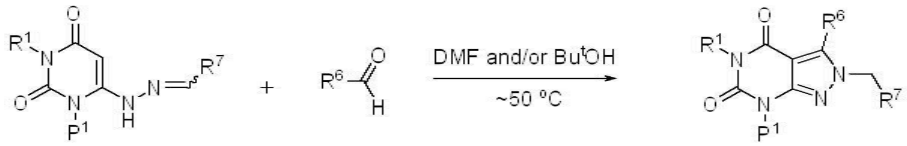
[0174] 중간체 IIIa(여기서 R^7은 아릴, 바람직하게는 전술한 화학식 A의 치환 벤질에 대응하는 R_{8-12}로 치환된 페닐임)는 EtOAc와 같은 용매 내에서 IIe의 화합물을 알데히드 R^7CHO와 0℃ 또는 실온에서 반응시킴으로써 형성될 수 있다:



(IIe) (IIIa)

[0175]

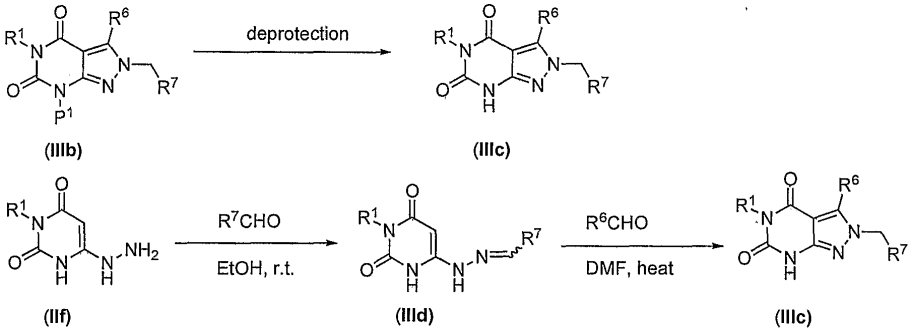
[0176] 중간체 IIIb는 예를 들면 DMF와 같은 용매 내에서 IIIa의 화합물을 예를 들면 알데히드와 반응시키고 하룻밤 동안 가열한 후 냉각시킴으로써 제조될 수 있다:



(IIIa) (IIIb)

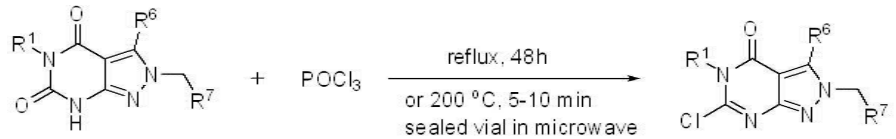
[0177]

[0178] 중간체 IIIc는 IIIb의 화합물로부터 보호기 P^1을 적절한 방법을 이용하여 제거함으로써 합성될 수 있다. 예를 들면 P^1가 *p*-메톡시벤질 그룹인 경우, 상기 보호기는 실온에서 CAN으로 제거될 수 있다. 중간체 IIIc는 또한 유사한 방법을 사용하여 IIf의 화합물로부터 직접 제조될 수 있으나, 수득률이 상대적으로 낮다.



[0179]

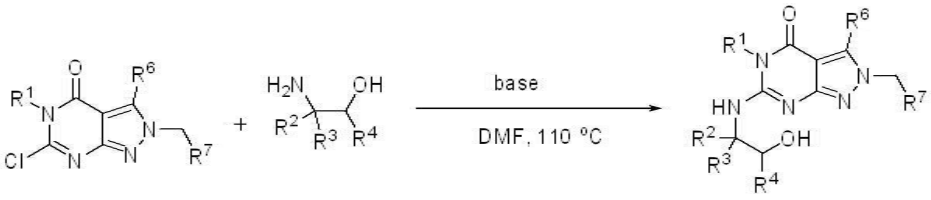
[0180] 중간체 IIIe는 IIIc의 화합물을 $POCl_3$과 같은 염소화 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 반응은 대기압 하에서 수행되며 약 2일 동안 환류되거나, 또는 전자레인지 장치를 사용하여 밀봉된 용기 내에서 약 10분 동안 150~200 ℃ 온도에서 가열될 수 있다.



(IIIc) (IIIe)

[0181]

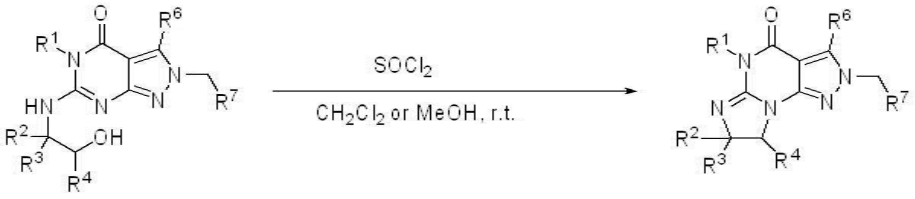
[0182] 중간체 IIIf는 DMF와 같은 용매 내에서 IIIe의 화합물을 아미노 알코올과 염기성 조건 하에서 반응시키고 하룻밤 동안 가열한 후 냉각시킴으로써 형성될 수 있다:



(IIIe) (IIIf)

[0183]

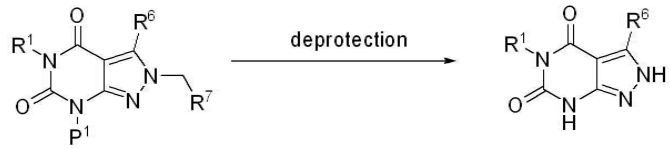
[0184] 화합물 Ia는 CH_2Cl_2와 같은 용매 내에서 IIIf의 화합물을 예를 들면 $SOCl_2$와 같은 탈수제와 실온에서 하룻밤 동안 반응시키거나 또는 35 ℃에서 약 4일 동안 가열시켜 반응시킨 후 냉각함으로써 형성될 수 있다:



(IIIf) (Ia)

[0185]

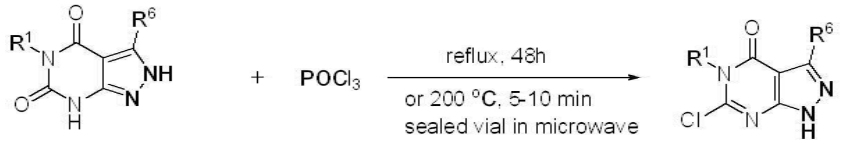
[0186] 화합물 Ia 및 Ib의 합성에 대한 또 다른 경로가 존재하며, 여기서 R^6 은 알킬 또는 아릴 그룹이다. 더욱 가혹한 조건이 IIIb의 탈보호 과정에 도입된다면, R^7CH_2 그룹 또한 분해될 수 있다. 예를 들면, P^1이 *p*-메톡시벤질 그룹이고 R^7 이 치환 페닐 그룹이라면, P^1 및 R^7CH_2 모두가 실온에서 $AlCl_3$에 의해 깨질 수 있다. 따라서, 중간체 IIIg는 이러한 과정에 의해 형성될 수 있다.



(IIIb) (IIIg)

[0187]

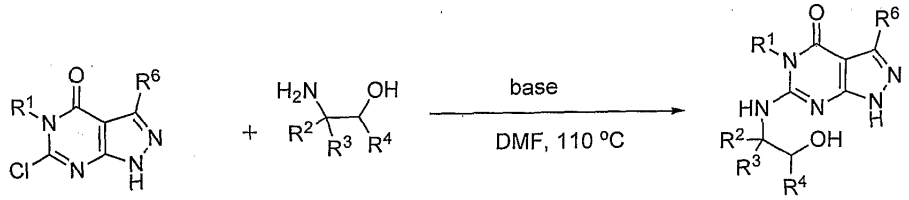
[0188] 중간체 IIIh는 IIIg의 화합물을 예를 들면 $POCl_3$과 같은 염소화 화합물과 반응시켜 제조될 수 있다. 반응은 대기압 하에서 수행될 수 있으며 약 2일 동안 환류되거나, 또는 전자레인지 장치를 사용하여 밀봉된 용기 내에서 약 10분 동안 150~200 ℃ 온도에서 가열될 수 있다:



(IIIg) (IIIh)

[0189]

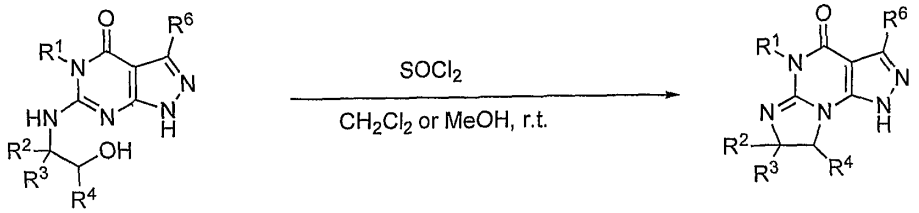
[0190] 중간체 III-I는 DMF와 같은 용매 내에서 IIIh의 화합물을 아미노 알코올과 염기성 조건 하에서 반응시키고 하룻밤 동안 가열한 후 냉각시킴으로써 형성될 수 있다:



(IIIh) (III-I)

[0191]

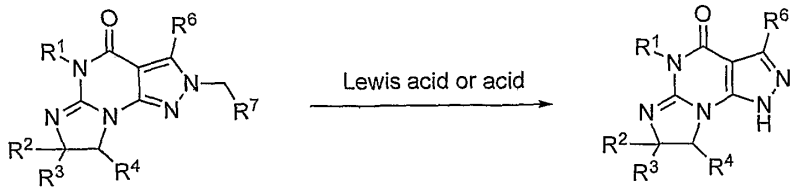
[0192] 중간체 IIIJ는 CH_2Cl_2 또는 메탄올과 같은 용매 내에서 III-I의 화합물을 $SOCl_2$와 같은 탈수제와 실온에서 하룻밤 동안 반응시키거나, 또는 35 ℃에서 약 4일 동안 가열하여 반응시킨 후 냉각시킴으로써 형성될 수 있다:



(III-I) (IIIJ)

[0193]

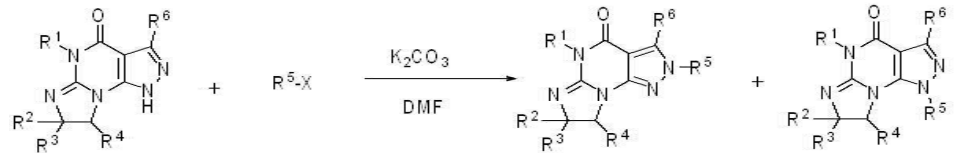
[0194] 중간체 IIIJ는 또한 Ia의 화합물을 예를 들면 강산 또는 $AlCl_3$와 같은 루이스 산과 반응시킴으로써 형성될 수 있다:



(Ia) (IIIJ)

[0195]

[0196] 화합물 Ia 및 Ib는 DMF와 같은 용매 내에서 IIIJ의 화합물을 예를 들면 R^5-X 및 K_2CO_3 와 같은 염기와 실온에서 또는 가열하면서 반응시킴으로써 형성될 수 있다:

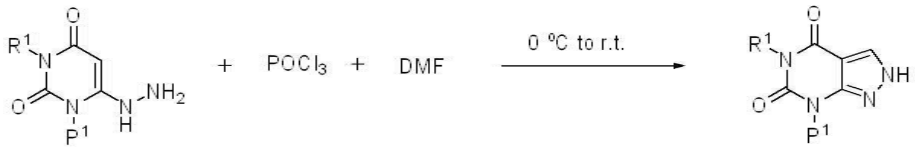


(IIIJ) (Ia) (Ib)

[0197]

[0198] 화합물 Ia 및 Ib의 제조를 위한 세번째 경로가 제시되며, 여기서 R^6 은 수소이다.

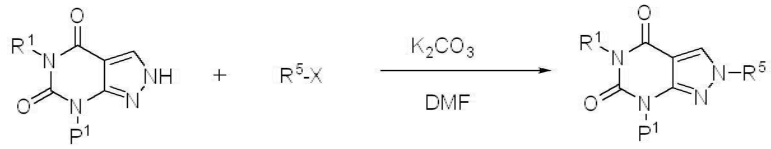
[0199] 중간체 IVa는 예를 들면 IIe의 화합물을 $POCl_3$ 및 DMF와 반응시킴으로써 형성될 수 있다:



(IIe) (IVa)

[0200]

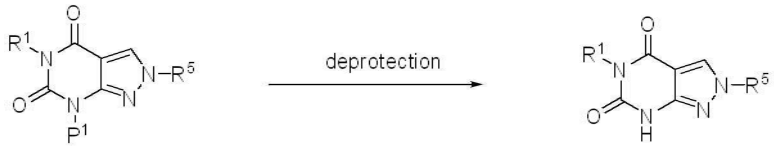
[0201] 중간체 IVb는 DMF와 같은 용매 내에서 IVa의 화합물을 예를 들면 R^5-X 및 K2CO3와 같은 염기와 실온에서 또는 가열하면서 반응시켜 형성될 수 있다:



(IVa) (IVb)

[0202]

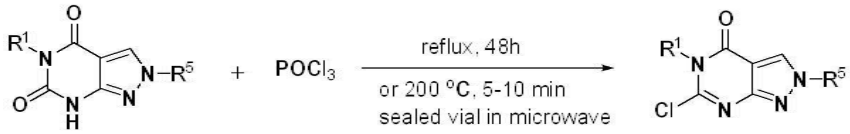
[0203] 중간체 IVc는 는 IVb의 화합물로부터 보호기 P^1을 적절한 방법을 이용하여 제거함으로써 합성될 수 있다. 예를 들면 P^1이 PMB 그룹인 경우, 상기 보호기는 실온에서 CAN으로 제거될 수 있다:



(IVb) (IVc)

[0204]

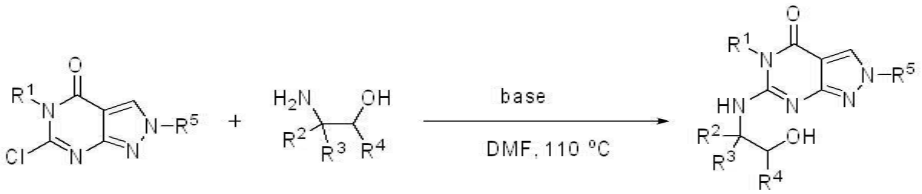
[0205] 중간체 IVd는 IVc의 화합물을 예를 들면 $POCl_3$과 같은 염소화 화합물과 반동시키고 약 2일 동안 환류시키거나, 또는 전자레인지 장치를 사용하여 밀봉된 용기 내에서 약 10분 동안 150~200 ℃ 온도에서 가열한 후 냉각시켜 제조될 수 있다:



(IVc) (IVd)

[0206]

[0207] 중간체 IVe는 DMF와 같은 용매 내에서 IVd의 화합물과 아미노 알코올을 염기 조건 하에서 반응시키고 하룻밤 동안 가열한 후 냉각시켜 형성될 수 있다:

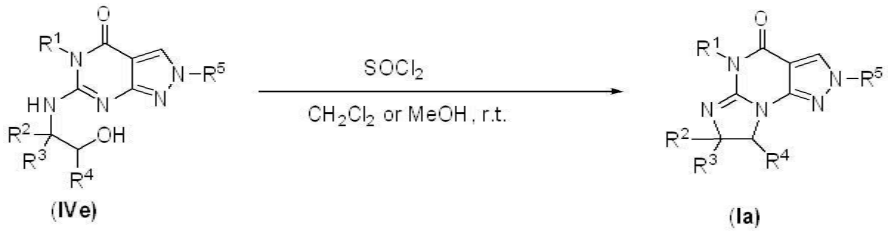


(IVd) (IVe)

[0208]

[0209] 화합물 Ia는 CH_2Cl_2 와 같은 용매 내에서 IVe의 화합물을 예를 들면 SOC12와 같은 탈수제와 실온에서 하룻밤 동안 또는 약 4시간 동안 35 ℃에서 가열하여 반응시킨 후 냉각시킴으로써 형성될 수 있다. 전술한 방법과 유사하게, 화합물 Ia의 R^5 그룹은 적절한 방법을 사용하여 깨질 수 있으며, 그 후 수득된 중간체는 또 다른 R^5X와 반응

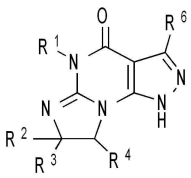
하여 화합물 Ia 및 Ib를 산출할 수 있다.

[0210] 

(IVe) (Ia)

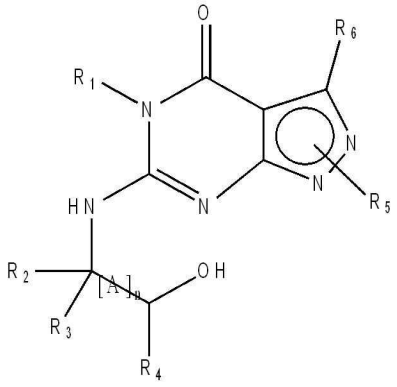
[0211] 본원발명은 예를 들면 다음 단계를 포함하는 전술한 본원발명의 화합물 제조방법을 제공한다:

[0212] (i) 7,8-디하이드로-이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온 또는 7,8,9-트리하이드로-[1*H* 또는 2*H*]-피리미도 [1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온을, 예를 들면 염기성 조건 하에서, 화학식 X-R_5의 화합물과 반응시키는 단계, 여기서 X는 이탈기, 예를 들면, 할로겐, 메실레이트, 또는 토실레이트이며, R_5 는 C_{2-9} 알킬, C_{3-9} 사이클로알킬, 헤테로아릴알킬, 또는 치환 아릴알킬인데, 예를 들면 R_5 는 전술한 화학식 A의 치환 벤질이며, 여기서 예를 들면 7,8-디하이드로-이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온은 화학식 IIIJ의 화합물이며:

[0213] 
(IIIJ)

[0214] 여기서 R_{1-6} 은 예를 들면 화학식 I에 대하여 정의된 바와 동일하며; 및/또는

[0215] (ii) 예를 들면 트리오닐 클로라이이드와 같은 탈수제를 사용하여 화학식 V의 화합물의 탈수 단계


V

[0216]

[0217] 여기서 R_{1-6} 및 $[A]_n$ 은 예를 들면 화학식 I에 대하여 정의된 바와 동일하며; 및

[0218] 상기와 같은 방법에 의해 수득된 본원발명의 화합물을 분리하는 단계.

[0219] **본원발명 화합물의 사용 방법**

[0220] 본원발명의 화합물은, 예를 들면 도파민 및 산화 질소(NO)와 같은 사이클릭 뉴클레오티드 합성 유도물질의 억제 또는 감소된 수준으로 인한 PDE1의 증가된 발현 또는 cAMP 및 cGMP의 감소된 발현의 결과로서, cAMP 및 cGMP 매

개 경로의 붕괴 또는 이들에 대한 손상에 의해 특징되는 질병의 치료에 유용하다. PDE1B에 의한 cAMP 및 cGMP의 분해를 방지하여서 그 결과 cAMP 및 cGMP의 세포속 수준을 증가시킴으로써, 본원발명의 화합물은 사이클릭 뉴클레오티드 합성 유도물질의 활성을 강화한다.

[0221] 본원발명은 다음 질환들의 치료 방법을 제공한다:

[0222] (i) 파킨슨병, 하지 불안증, 발작, 운동 장애(dyskinesias), 헌팅턴병, 알츠하이머병, 및 약물 유발성 운동 장애를 포함하는 퇴행성 신경질환;

[0223] (ii) 우울증, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉 행동 장애, 양극성 장애, 불안, 수면 장애, 인지 장애, 치매, 정신자극제 금단(psychostimulant withdrawal), 및 약물 중독을 포함하는 정신 장애;

[0224] (iii) 뇌혈관 질환, 뇌졸중, 울혈성 심장 질환, 고혈압, 폐 고혈압, 및 성기능 장애를 포함하는 순환 및 심혈관 장애;

[0225] (iv) 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 및 알레르기 비염을 포함하는 호흡 및 염증성 장애뿐만 아니라 자가면역 및 염증 질환; 및/또는

[0226] (v) PDE1을 발현하는 세포 내 cAMP 및/또는 cGMP의 낮은 수치(또는 cAMP 및/또는 cGMP 신호 전달 경로의 억제)를 특징으로 하는 질환 또는 질병,

[0227] 상기 방법은 본원발명 화합물의 유효량을 인간 또는 동물에 투여하는 단계를 포함한다.

[0228] 본원발명은 또한 세포 또는 조식 내 도파민 D1 세포속 신호 활성을 강화하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 세포 또는 조직을 PDE1B 활성을 억제하기에 충분한 양의 본원발명 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0229] 본원발명은 또한 환자의 PDE1-관련, 특히 PDE1B-관련 장애, 또는 도파민 D1 수용체 세포속 신호 전달 경로 장애 치료 방법을 제공하는데, 상기 방법은 PDE1B를 억제하는 본원발명 화합물의 유효량을 환자에 투여하는 단계를 포함하며,여기서 PDE1B 활성은 DARPP-32 및/또는 GluR1 AMPA 수용체의 인산화를 완화한다.

[0230] 본원발명은 또한 다음을 제공한다:

[0231] (i) 약학 용도, 예를 들면 전술한 질환 또는 질병과 관련된 방법 또는 이들의 치료방법에서의 사용을 위한 본원발명의 화합물,

[0232] (ii) 전술한 질환 또는 질병의 치료를 위한 약물의 제조에 사용되는 본원발명의 화합물, 및

[0233] (iii) 약학적으로 허용되는 희석액 또는 담체와 조합한 또는 결합한 본원발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물.

[0234] 용어 "치료"는 질병의 예방 및 치료 또는 완화뿐만 아니라 질병의 원인 치료도 포함하는 것으로 이해된다.

[0235] 본원발명의 화합물은 특히 파킨슨병의 치료에 유용하다.

[0236] 본원발명의 화합물은 단독의 치료제로서 사용될 수 있으며, 또한 또 다른 활성제(active agent)와 조합하여 또는 함께 투여되어 사용될 수 있다. 예를 들면 본원발명의 화합물이 도파민과 같은 D1 길항제의 활성을 강화하기 때문에, 본원발명의 화합물은, 예를 들면 파킨슨병을 갖는 환자의 치료에 있어서, 레보도파 및 레보도파 보조물(카비도파, COMT 억제제, MAO-B 억제제), 도파민 길항제, 및 항아세틸콜린제와 같은 전통적인 도파민 치료제(dopaminergic medication)와 함께 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

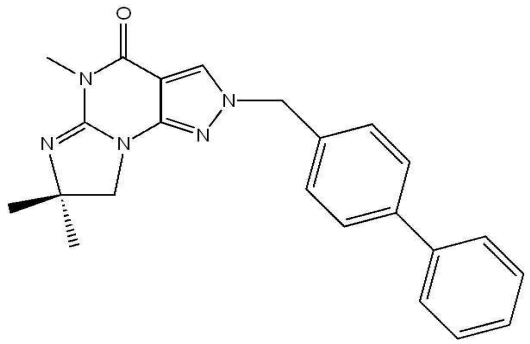
[0237] 본원발명이 실시에 사용되는 복용량은 물론 예를 들면 치료될 특정 질병 또는 질환, 사용되는 본원발명의 특정 화합물, 투여 방법, 및 요구되는 치료법에 따라 변화할 수 있다. 본원발명의 화합물은 적절한 모든 경로를 통하여 투여될 수 있는데, 경구 투여, 비경구 투여, 피부 투여(transdermally), 또는 흡입 투여를 포함하며, 바람직하게는 경구 투여이다. 일반적으로, 예를 들면 전술한 질병의 치료에 대한 만족할만한 결과는 약 0.01 내지 2.0 mg/kg의 복용량으로 경구 투여에 의해 수득되는 것으로 제시된다. 큰 포유류, 예를 들면 인간의 경우, 경구 투여에 대하여 제시된 일일 복용량은 약 0.75 내지 150 mg이며, 편리하게 1회 복용하거나 2 내지 4회 나누어서 복용가능하며, 매일 복용하거나 서방형 제제(sustained release form)로 복용가능하다. 따라서 경구투여를 위한 단위 복용 제제는 약학적으로 허용되는 희석액 또는 담체와 함께, 예를 들면 약 0.2 내지 75 또는 150 mg, 예를 들면 약 0.2 또는 2.0 내지 50, 75 또는 100 mg의 본원발명의 화합물을 포함할 수 있다.

[0238] 본원발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 본초 기술 분야(galenic art)에 공지된 기술 및 전통적인 희석액 또는 결합제를 사용하여 제조될 수 있다. 따라서 경구 복용 제제는 정제, 캡슐, 물약, 현탁액 등을 포함할 수 있다.

실 시 예

[0239] **실시예 1:**

[0240] **2-(바이페닐-4-일메틸)-7,8-디하이드로-5,7,7-트리메틸-[2*H*]-이미다조-[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온**



[0241]

[0242] (a) 1-메틸피리미딘-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-트리온

[0243] 70 ℃인 180 ml의 아세틱 애시드 내 말론산(80 g, 0.79 mol) 및 메틸유레아(50 g, 0.68 mol) 용액에, 아세틱 안하이드라이드(130 ml, 1.37 mol)가 천천히 첨가된다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물은 90 ℃에서 3시간 동안 교반되고, 그 후 실온으로 냉각된다. 용매는 감압 하에서 제거되고, 잔류물은 에탄올 350 mL로 처리된 후 노란색을 띤 고체가 침전된다. 상기 고체는 에탄올로부터 재결정되어 결정형 고체로서 63.1 g의 생성물을 산출한다(수득률 : 65.8%). m.p. = 131.2-133.1 ℃ [Lit.[1]: m.p. = 130-131.5 ℃].

[0244] (b) 6-클로로-3-메틸피리미딘-2,4(1*H*,3*H*)-디온

[0245] 물(2.7 mL)이 0 ℃의 $POCl_3$ (95 mL) 내 1-메틸피리미딘-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-트리온(14.2 g, 100 mol)의 현탁액에 한 방울씩 첨가된다. 반응 혼합물은 그 후 80 ℃에서 5시간 동안 가열된다. 결과물인 갈색 용액은 냉각되고, $POCl_3$는 감압하에서 증발된다. 잔류물은 MeOH로 처리되고, 수득된 고체는 에탄올로부터 재결정되어 11.5 g의 생성물을 산출한다(수득률: 71.6%). m.p. = 279-282 ℃ (dec) [Lit.[2]: 280-282 ℃]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *d* 3.10 (S, 3H), 5.90 (S, 1H), 12.4 (br, 1H).

[0246] (c) 6-클로로-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-디온

[0247] 무수 DMF (200 mL) 내 6-클로로-3-메틸피리미딘-2,4(1*H*,3*H*)-디온(16.2 g, 101 mmol), *p*-메톡시벤질 클로라이드(16.5 mL, 122 mmol) 및 포타슘 카보네이트(7.0 g, 50.7 mmol)의 혼합물이 60 ℃에서 3시간 동안 가열된다. 추가 포타슘 카보네이트(3.0 g, 21.7 mmol)가 첨가되고, 반응 혼합물은 60 ℃에서 추가 3 시간 동안 가열된다. 보온 여과(hot filtration) 후, 감압하에서 여과액은 증발되고 건조물이 생성된다. 수득된 오일은 그 다음 단계에서의 합성에 직접 사용된다. 소량의 생성물이 실리카-겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 추가로 정제되어서 결정체로서 순수한 생성물을 산출한다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) *d* 3.37 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 6.91 and 7.32 (AB, 4H, *J* = 6.8 Hz). MS (FAB) m/z 281.23 $[M+H]^+$.

[0248] (d) 6-하이드라진일-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-디온

[0249] EtOH (25 mL) 및 MeOH (50 mL) 내 6-클로로-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-디온(2.4 g 8.6

mmol) 용액에, 무수 하이드라진(1.2 mL)이 천천히 첨가된다. 반응 혼합물은 3시간 동안 환류된 후 냉각된다. 많은 양의 에테르가 상기 반응 혼합물에 첨가되고, 그 후 여과되어서 결정형 고체로서 2.0 g의 생성물을 산출한다(수득률: 84%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) *d* 3.13 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.42 (br, 1H), 5.03 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 6.88 및 7.15 (AB, 4H, *J* = 6.4 Hz), 8.08 (br, 1H). MS (FAB) m/z 277.28 $[M+H]^+$.

[0250] (e)7-(4-메톡시벤질)-5-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

[0251] DMF (2 mL) 내 6-하이드라진일-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-디온(0.45 g, 1.6 mmol)의 용액에, $POCl_3$(0.3 mL, 3.3 mmol)가 0 ℃에서 한 방울씩 첨가된다. 반응 혼합물이 0 ℃에서 1시간 동안 교반된 후, 혼합물은 메탄올로 조심스럽게 처리되어 백색 고체를 산출한다. 상기 고체는 크로마토그래피에 의해 추가로 정제되어서 0.4 g의 생성물을 산출한다(수득률: 85%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) *d* 3.23 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.85 and 7.31 (AB, 4H, *J* = 11.6 Hz), 8.47 (s, 1H), 13.5 (br, 1H). MS (FAB) m/z 287.21 $[M+H]^+$.

[0252] (f) 2-(바이페닐-4-일메틸)-7-(4-메톡시벤질)-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

[0253] 아세톤 (20 mL) 내 7-(4-메톡시벤질)-5-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온(0.312 g, 1.09 mmol), *p*-바이페닐메틸 브로마이드(0.296g, 1.20 mmol) 및 포타슘 카보네이트(0.151 g, 1.09 mmol)의 혼합물이 실온에서 하룻밤 동안 교반된다. 용매는 감압 하에서 증발된다. 잔류물은 크로마토그래피에 의해 직접 정제되어서 백색 고체로서 0.382 g의 생성물을 산출한다(수득률: 77.5). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *d* 3.37 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.81 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.47 (m, 4H), 7.60 (m, 4H), 7.87 (s, 1H). MS (FAB) m/z 453.3 $[M+H]^+$.

[0254] (g) 2-(바이페닐-4-일메틸)-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

[0255] THF (9 mL) 내 2-(바이페닐-4-일메틸)-7-(4-메톡시벤질)-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온(300 mg, 0.663 mmol)의 용액에, 물(3 mL) 내 암모늄 세륨 (IV) 나이트레이트(1.82 g, 3.32 mmol) 용액에 첨가된다. 결과물인 오렌지색 용액은 실온에서 하룻밤 동안 교반된다. 추가 CAN(1.82 g, 3.32 mmol)이 첨가되고 혼합물은 6시간 동안 교반된 후, 세 번째 CAN(1.82 g)이 첨가되고, 혼합물은 r.t.에서 하룻밤 동안 교반된다. 반응 혼합물은 증발되어서 건조된다. 잔류물은 식염수로 처리되고, 메틸렌 클로라이드로 다섯 번 추출된다. 유기층은 뭉쳐지고 응축된다. 잔류물은 크로마토그래피에 의해 정제되어서 고 수득률로 백색 고체로서 생성물을 산출한다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMDO-d_6) *d* 3.16 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.65 (m, 4H), 8.59 (s, 1H), 11.6 (s, 1H). MS (FAB) m/z 333.3 $[M+H]^+$.

[0256] (h) 2-(바이페닐-4-일메틸)-6-클로로-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온

[0257] 2-(바이페닐-4-일메틸)-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온(25 mg, 0.075 mmol)이 $POCl_3$(10 mL) 내에서 60 시간 동안 환류되고, 혼합물은 증발되어서 건조된다. 잔류물은 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어서 백색 고체로서 26 mg의 생성물을 산출한다(수득률: 98.5%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *d* 3.68 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.59 (m, 4H), 8.01 (s, 1H). MS (FAB) m/z 351.2 $[M+H]^+$.

[0258] (i) 2-(바이페닐-4-일메틸)-6-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일아미노)-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온

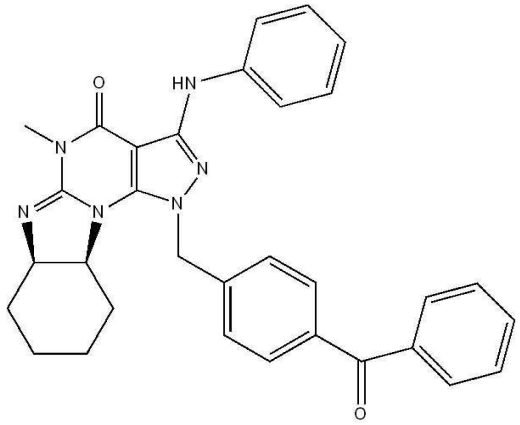
[0259] DMF (1 mL) 내 2-(바이페닐-4-일메틸)-6-클로로-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(26 mg, 0.074 mmol) 및 2-아미노-2-메틸-1-프로판올(71 mL, 0.74 mmol) 용액이 110 ℃에서 하룻밤 동안 가열된다. 그 후 반응 혼합물은 크로마토그래피에 의해 정제되어서 21.1 mg의 생성물을 산출한다(수득률: 71%). MS (FAB) m/z 404.2 $[M+H]^+$.

[0260] (j) 2-(바이페닐-4-일메틸)-7,8-디하이드로-5,7,7-트리메틸-[2*H*]-이미다조-[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온

[0261] 메틸렌 클로라이드 (1 mL) 내 2-(바이페닐-4-일메틸)-6-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일아미노)-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(17 mg, 0.042 mmol) 용액에 트리오닐 클로라이드(63 mL, 0.126 mmol)의 2.0 M CH_2Cl_2 용액이 아르곤 하에서 첨가된다. 반응 혼합물은 r.t.에서 하룻밤 동안 교반된다. 반응은 5% $NaHCO_3$에 의해 종결되고, 결과물인 혼합물은 크로마토그래피에 의해 정제되어서 백색 고체로서 11 mg의 최종 생성물을 산출한다(수득률: 68%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + $CDCl_3$) *d* 1.36 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 8.10 (s, 1H). MS (FAB) m/z 386.1 $[M+H]^+$.

[0262] **실시예 2**

[0263] ***Cis*-(6a*R**,10a*S**)-1-(4-벤조일벤질)-5,6a,7,8,9,10,10a-헵타하이드로-5-메틸-3-(페닐아미노)사이클로헥스[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(1*H*)-온**



[0264]

[0265] (a) 7-(4-메톡시벤질)-5-메틸-3-(페닐아미노)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5*H*,7*H*)-디온

[0266] 페닐 이소티오시아네이트(3.9 mL, 32.7 mmol)가 DMF (12 mL) 내 6-하이드라진일-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-디온(0.45 g, 1.6 mmol)의 현탁액에 첨가된다. 반응 혼합물은 120 ℃에서 40 시간 동안 가열되고, 그 후 감압 하에서 증발되어서 용매를 제거한다. 잔류물은 헥산으로 세척되고, 그 후 MeOH(125 mL)로 처리되고, -15 ℃에서 2일 동안 저장되어서 결정형 고체를 산출한다. 상기 고체는 CH_3OH-EtOAc로부터 재결정되어서 2.5 g의 생성물을 산출한다(수득률: 61%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *d* 3.21 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 6.88-7.36 (m, 9H). MS (FAB) m/z 378.3 $[M+H]^+$.

[0267] (b) 5-메틸-3-(페닐아미노)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5*H*,7*H*)-디온

[0268] $AlCl_3$(0.733 g, 5.50 mmol)가 1,2-디클로로에탄 (10 mL) 내 7-(4-메톡시벤질)-5-메틸-3-(페닐아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온(0.692g, 1.83 mmol) 및 아니졸(40 mL, 0.367 mmol) 용액에 아르곤 하에서 첨가된다. 반응 혼합물은 실온에서 30 min 동안 교반되고, 그 후 냉각하면서 물에 의해 종결된다. 결과물인 현탁액은 셀라이트 층을 통해 여과되고 셀라이트는 MeOH(20 mL)로 세척된다. 생성물은 많은 양의 THF에 의해 셀라

이트로부터 용리된다. THF 용리액은 증발되어서 0.47 g의 생성물을 산출한다(수득률: 99%). MS (FAB) m/z 258.2 $[M+H]^+$.

[0269] (c) 6-클로로-5-메틸-3-(페닐아미노)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5*H*)-온

[0270] 5-메틸-3-(페닐아미노)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5*H*,7*H*)-디온(450 mg, 1.75 mmol)이 $POCl_3$ (20 mL) 내에서 60 시간 동안 환류되고, 혼합물은 증발되어서 건조된다. 잔류루은 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어서 백색의 고체로서 122 mg의 생성물을 산출하며 207 mg의 출발물질이 회수된다(수득률: 47%). MS (FAB) m/z 276.1 $[M+H]^+$.

[0271] (d) 6-((1*R**,2*R**)-2-하이드록시사이클로헥실아미노)-5-메틸-3-(페닐아미노)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5*H*)-온

[0272] DMF (3 mL) 내 6-클로로-5-메틸-3-(페닐아미노)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5*H*)-온(75.8 mg, 0.275 mmol), *trans*-2-아미노-사이클로헥산올 하이드로클로라이드(83.4 mg, 0.55 mmol) 및 DIPEA(144 mL, 0.825 mmol) 용액이 110 ℃에서 하룻밤 동안 가열된다. 반응 혼합물은 감압 하에서 증발되어서 DMF를 제거한다. 잔류물은 그 후 크로마토그래피에 의해 정제되어서 63.1 mg의 생성물을 산출한다(수득률: 64.7%). MS (ESI) m/z 355.0 $[M+H]^+$.

[0273] (e) *Cis*-(6a*R**,10a*S**)-5,6a,7,8,9,10,10a-헵타하이드로-5-메틸-3-(페닐아미노)사이클로헥스[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(1*H*)-온

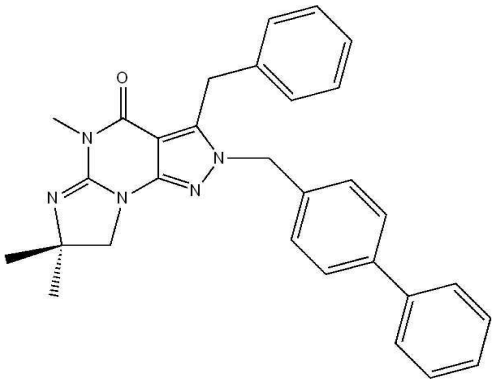
[0274] CH_2Cl_2 (267 mL, 0.534 mmol) 내 트리오닐 클로라이드 2.0 M 용액이 CH_2Cl_2 (6 mL) 및 THF (4 mL) 내 6-((1*R**,2*R**)-2-하이드록시사이클로헥실아미노)-5-메틸-3-(페닐아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(63.1 mg, 0.178 mmol) 용액에 첨가된다. 반응 혼합물은 r.t.에서 하룻밤 동안 교반되고, 그 후 100 mL의 28% NH_4OH에 의해 종결된다. 결과물인 혼합물은 응축되고 크로마토그래피에 의해 정제되어서 백색 고체로서 25 mg의 생성물을 산출한다(수득률: 42%).MS (ESI) m/z 337.1 $[M+H]^+$.

[0275] (f) *Cis*-(6a*R**,10a*S**)-1-(4-벤조일벤질)-5,6a,7,8,9,10,10a-헵타하이드로-5-메틸-3-(페닐아미노)사이클로헥스[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(1*H*)-온

[0276] DMF (1 mL) 내 *Cis*-(6a*R**,10a*S**)-5,6a,7,8,9,10,10a-헵타하이드로-5-메틸-3-(페닐아미노)사이클로헥스[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(1*H*)-온 (7.1 mg, 0.021 mmol), 4-벤조일벤질 브로마이드 (5.8 mg, 0.021 mmol), 및 K_2CO_3 (2.92 mg, 0.021 mmol) 혼합물이 아르곤 하에서 실온에서 하룻밤 동안 교반된다. 반응 혼합물은 세미-프레퍼러티브 HPLC(semi-preparative HPLC)에 의해 정제되어서 3.5 mg의 최종 생성물을 산출한다(수득률: 31%). MS (ESI) m/z 531.1 $[M+H]^+$.

[0277] **실시예 3**

[0278] **3-벤질-2-(바이페닐-4-일메틸)-7,8-디하이드로-5,7,7-트리메틸-[2*H*]-이미다조-[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온**



[0279]

[0280] (a) 6-(2-(바이페닐-4-일메틸렌)하이드라진일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸피리미딘-2,4(1*H*,3*H*)-디온

[0281] EtOAc 내 4-페닐벤즈알데히드(395 mg, 2.17 mmol) 용액이 EtOAc 내 6-하이드라진일-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-디온(200 mg, 0.724 mmol)의 드라이 아이스로 냉각된 슬러리에 천천히 첨가된다. 첨가 이후, 반응 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반된다. 용매는 감압 하에서 증발되고, 잔류물은 MeOH와 함께 분쇄되고 이후 여과되어서 엷은 노란색 고체로서 256 mg의 생성물을 산출한다(수득률: 80.3%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *d* 3.17 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 5.59 (s, 1H), 6.91 and 7.21 (AB, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.37-7.81 (m, 9H), 8.36 (s, 1H), 10.67 (s, 1H). MS (FAB) m/z 441.4 $[M+H]^+$.

[0282] (b) 3-벤질-2-(바이페닐-4-일메틸)-7-(4-메톡시벤질)-5-메틸-2*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5*H*,7*H*)-디온

[0283] 아세틱 애시드(4.4 mL)가 50 ℃에서 DMF(50 mL) 및 ^{t}BuOH(25 mL) 내 6-(2-(바이페닐-4-일메틸렌)하이드라진일)-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸피리미딘-2,4(1*H*,3*H*)-디온(3.2 g, 7.26 mmol) 용액에 첨가된다. 피페리딘(8.7 mL)이 DMF (20 mL) 내 2-페닐아세트알데히드(8.5 mL, 72.6 mmol) 용액과 함께 혼합되고, 결과물인 녹색을 띤 용액이 상기 용액에 첨가된다. 반응 혼합물은 아르곤 하에서 40-45 ℃에서 36 시간 동안 교반되고, 용매는 고 진공 하에서 증발된다. 잔류물은 MeOH(200 mL)로 처리되어서 모래알 같은 고체로서 1.23 g의 생성물을 침전시킨다(수득률: 31.4%). MS (FAB) m/z 543.4 $[M+H]^+$.

[0284] (c) 3-벤질-2-(바이페닐-4-일메틸)-5-메틸-2*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5*H*,7*H*)-디온

[0285] 물(0.6 mL) 내 암모늄 세륨(IV) 나이트레이트(204 mg, 0.371 mmol) 용액이 THF(2 mL) 내 3-벤질-2-(바이페닐-4-일메틸)-7-(4-메톡시벤질)-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온(40.3 mg, 0.0743 mmol) 용액에 첨가된다. 결과물인 오렌지색 용액은 실온에서 하룻밤 동안 교반된다. 추가로 CAN(204 mg, 0.371 mmol)이 첨가되고 혼합물은 3 시간 동안 교반되고, 그 후 세번째로 CAN(204 mg)이 첨가되고, 혼합물은 r.t.에서 하룻밤 동안 교반된다. 반응 혼합물은 증발되어서 건조된다. 잔류물은 식염수로 처리되고, 메틸렌 클로라이드로 5회 추출된다. 유기 상은 뭉쳐지고 응축된다. 잔류물은 크로마토그래피에 의해 정제되어서 백색 고체로서 11.6 mg의 생성물을 산출한다(수득률: 36.9%). ^{1}H NMR (400 MHz, 아세톤-d_6) *d* 3.27 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.13-7.62 (m, 14H), 10.26 (s, 1H). MS (FAB) m/z 423.2 $[M+H]^+$.

[0286] (d) 3-벤질-2-(바이페닐-4-일메틸)-6-클로로-5-메틸-2*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5*H*)-온

[0287] 3-벤질-2-(바이페닐-4-일메틸)-5-메틸-2*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5*H*,7*H*)-디온(10 mg, 0.024 mmol)이 $POCl_3$(10 mL) 내에서 4일 동안 환류되고, 그 후 혼합물은 증발되어서 건조된다. 잔류물은 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어서 백색 고체로서 10.4 mg의 생성물을 산출한다(수득률: 100%). MS (FAB) m/z 441.2 $[M+H]^+$.

[0288] (e) 3-벤질-2-(바이페닐-4-일메틸)-6-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일이미노)-5-메틸-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5*H*)-온

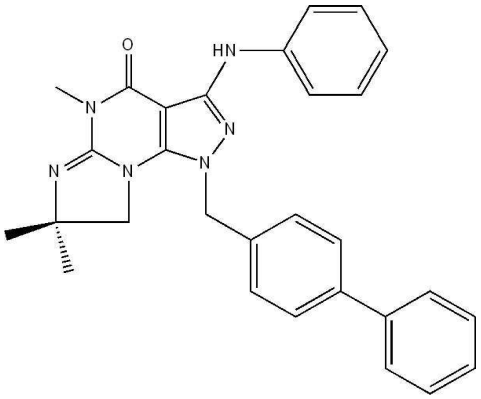
[0289] DMF (2 mL) 내 3-벤질-2-(바이페닐-4-일메틸)-6-클로로-5-메틸-2*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5*H*)-온(9.5 mg, 0.022 mmol) 및 2-아미노-2-메틸-1-프로판올 (21 mL, 0.22 mmol) 용액이 110 ℃에서 하룻밤 동안 가열된다. 반응 혼합물은 크로마토그래피에 의해 정제되어서 5.5 mg의 생성물을 산출한다(수득률: 52%). MS (FAB) m/z 494.4 $[M+H]^+$.

[0290] (f) 3-벤질-2-(바이페닐-4-일메틸)-7,8-디하이드로-5,7,7-트리메틸-[2*H*]-이미다조-[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온

[0291] CH_2Cl_2에 용해된 트리오닐 클로라이드(25 mL, 0.050 mmol)의 2.0 M 용액이 메틸렌 클로라이드(1 mL) 내 3-벤질-2-(바이페닐-4-일메틸)-6-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일이미노)-5-메틸-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5*H*)-온(5.0 mg, 0.010 mmol) 용액에 첨가된다. 반응 혼합물은 r.t.에서 하룻밤 동안 교반되고, 그 후 5% $NaHCO_3$로 종결된다. 결과물인 혼합물은 크로마토그래피에 의해 정제되어서 3.2 mg의 최종 생성물을 산출한다(수득률: 67%).MS (FAB) m/z 476.4 $[M+H]^+$.

[0292] **실시예 4**

[0293] **1-(바이페닐-4-일메틸)-7,8-디하이드로-5,7,7-트리메틸-3-(페닐아미노)-[1*H*]-이미다조-[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온**

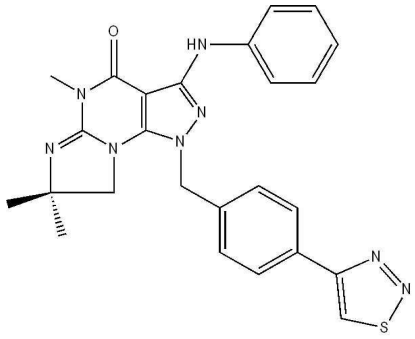


[0294]

[0295] 합성방법은 실시예 2와 유사하며, 여기서 단계 (d)에서 *trans*-2-아미노-사이클로헥산올 하이드로클로라이드 대신에 2-아미노-2-메틸-1-프로판올이 첨가되며; 단계 (f)에서 벤조일벤질 브로마이드 대신에 *p-바이페닐*메틸 브로마이드가 첨가된다.

[0296] **실시예 5**

[0297] **1-(4-(1,2,3-티아디아졸-4-일)벤질)-7,8-디하이드로-5,7,7-트리메틸-3-(페닐아미노)-[1*H*]-이미다조-[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온**

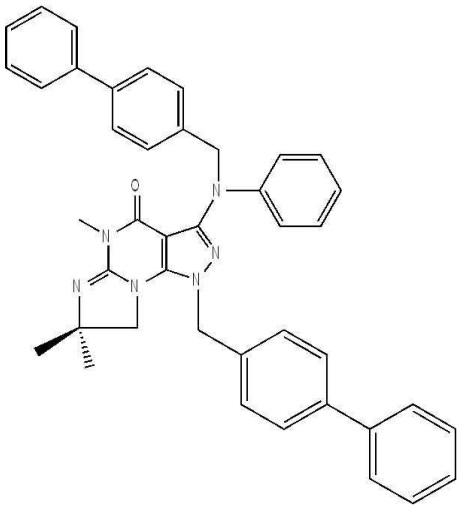


[0298]

[0299] 합성방법은 실시예 2와 유사하며, 여기서 단계 (c)에서 *trans*-2-아미노-사이클로헥산올 하이드로클로라이드 대신에 2-아미노-2-메틸-1-프로판올이 첨가되며; 단계 (f)에서 벤조일벤질 브로마이드 대신에 4-(1,2,3-티아디아졸-4일)벤질 브로마이드가 첨가된다.

[0300] **실시예 6**

[0301] **1-(바이페닐-4-일메틸)-3-((바이페닐-4-일메틸)(페닐)아미노)-7,8-디하이드로-5,7,7-트리메틸-[1*H*]-이미다조-[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온**

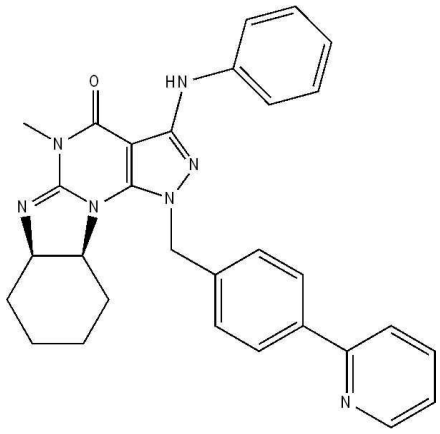


[0302]

[0303] 합성 방법은 실시예 2와 유사하며, 여기서 단계 (d)에서 *trans*-2-아미노-사이클로헥산올 하이드로클로라이드 대신에 2-아미노-2-메틸-1-프로판올이 첨가되며; 단계 (f)에서 벤조일벤질 브로마이드 대신에 *p*-바이페닐메틸 브로마이드가 첨가된다.

[0304] **실시예 7**

[0305] ***Cis*-(6a*R**,10a*S**)-5,6a,7,8,9,10,10a-헵타하이드로-5-메틸-3-(페닐아미노)-1-(4-(피리딘-2일)벤질)-사이클로헥스[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4-(1*H*)-온**

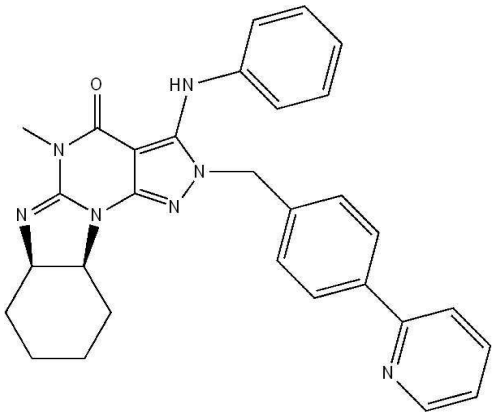


[0306]

[0307] 합성 방법은 실시예 2와 유사하며, 여기서 단계 (f)에서 벤조일벤질 브로마이드 대신에 2-(4-(브로모메틸)페닐)피리딘이 첨가된다.

[0308] 실시예 8

[0309] *Cis*-(6a*R**,10a*S**)-2-(4-(피리딘-2일)벤질)-5,6a,7,8,9,10,10a-헵타하이드로-5-메틸-3-(페닐아미노)사이클로헥스[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(2*H*)-온

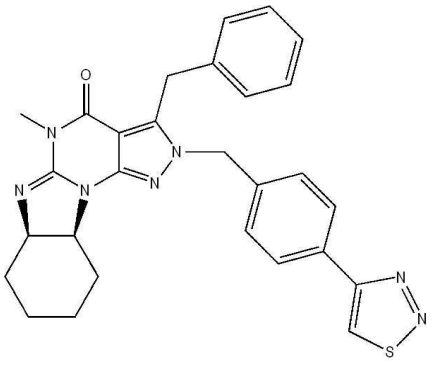


[0310]

[0311] 합성 방법은 실시예 2와 유사하며, 여기서 단계 (f)에서 벤조일벤질 브로마이드 대신에 4-피리드-2-일벤질 브로마이드가 첨가된다.

[0312] 실시예 9

[0313] *Cis*-(6a*R**,10a*S**)-3-(벤질)-5,6a,7,8,9,10,10a-헵타하이드로-5-메틸-2-(4-(1,2,3-티아디아졸-4-일)벤질)-사이클로헥스[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(2*H*)-온

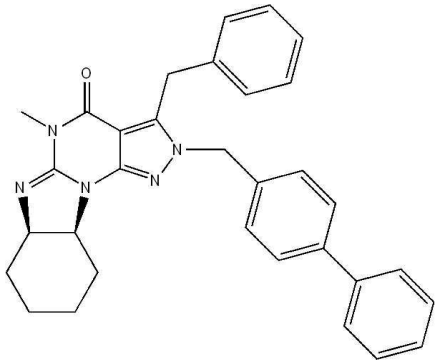


[0314]

[0315] 합성 방법은 실시예 3과 유사하며, 여기서 단계 (a)에서 4-페닐벤즈알데히드 대신에 4-(1,2,3-티아디아졸-4일) 벤즈알데히드 및 DMF가 첨가되고 하룻밤 동안 가열되며; 단계 (e)에서 2-아미노-2-메틸-1-프로판올 대신에 *trans*-2-아미노-사이클로헥산올 하이드로클로라이드가 첨가된다.

[0316] **실시예 10**

[0317] ***Cis*-(6a*R***,10a*S***)-3-(벤질)-2-(4-바이페닐-4-일메틸)-5,6a,7,8,9,10,10a-헵타하이드로-5-메틸-사이클로헥스[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(2*H*)-온**

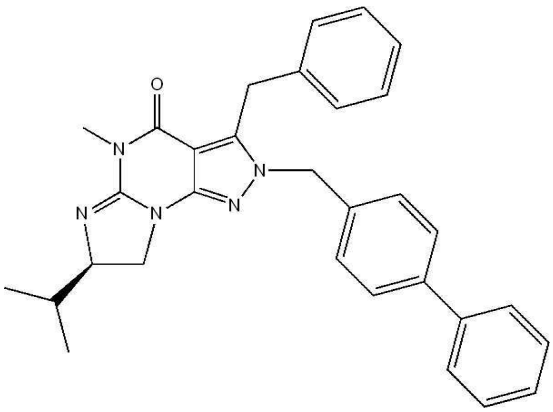


[0318]

[0319] 합성 방법은 실시예 3과 유사하며, 여기서 단계 (e)에서 2-아미노-2-메틸-1-프로판올 대신에 *trans*-2-아미노-사이클로헥산올 하이드로클로라이드가 첨가된다.

[0320] **실시예 11**

[0321] **(*R*)-3-(벤질)-2-(바이페닐-4-일메틸)-7,8-디하이드로-7-이소프로필-5-메틸-[2*H*]-이미다조-[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온**

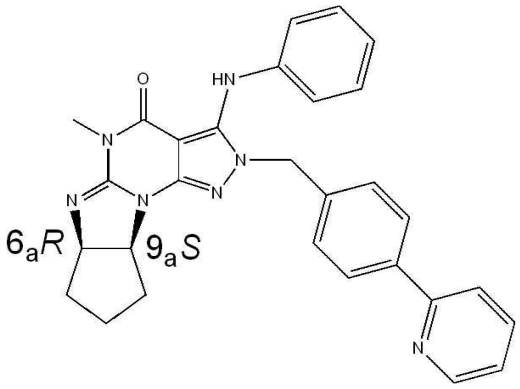


[0322]

[0323] 합성 방법은 실시예 3과 유사하며, 여기서 단계 (e)에서 2-아미노-2-메틸-1-프로판올 대신에 (R)-2-아미노-3-메틸부탄-1-올이 첨가된다.

[0324] **실시예 12**

[0325] **(6a*R*,9a*S*)-5,6a,7,8,9,9a-헥사하이드로-5-메틸-3-(페닐아미노)-2-(4-피리딘-2일)-벤질)-사이클로펜트[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(2*H*)-온**

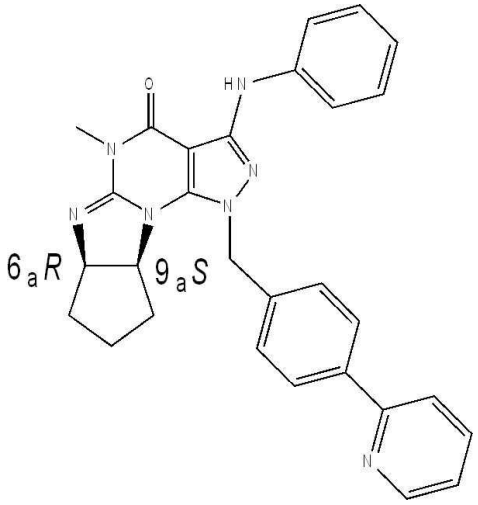


[0326]

[0327] 합성 방법은 실시예 2와 유사하며, 여기서 단계 (d)에서 *trans*-2-아미노-사이클로헥산올 하이드로클로라이드 대신에 *(1R,2R)*-2-아미노-사이클로펜탄올이 첨가되며; 단계 (f)에서 벤조일벤질 브로마이드 대신에 2-(4-(브로모메틸)페닐)피리딘이 첨가된다.

[0328] **실시예 13**

[0329] **(6a*R*,9a*S*)-5,6a,7,8,9,9a-헥사하이드로-5-메틸-3-(페닐아미노)-1-(4-피리딘-2일)-벤질)-사이클로펜트[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(1*H*)-온**

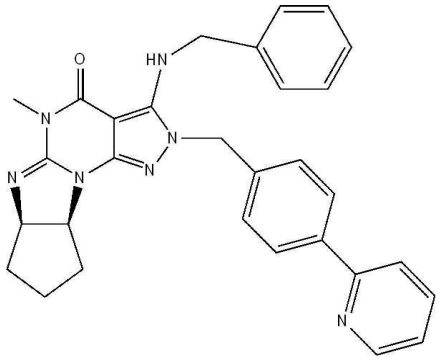


[0330]

[0331] 합성 방법은 실시예 2와 유사하며, 여기서 단계 (d)에서 *trans*-2-아미노-사이클로헥산올 하이드로클로라이드 대신에 *(1R,2R)*-2-아미노-사이클로펜탄올이 첨가되며; 단계 (f)에서 벤조일벤질 브로마이드 대신에 4-피리드-2-일벤질 브로마이드가 첨가된다.

[0332] **실시예 14**

[0333] **(6a*R*,9a*S*)-3-(벤질아미노)-5,6a,7,8,9,9a-헥사하이드로-5-메틸-2-(4-피리딘-2일)-벤질)-사이클로펜트[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(2*H*)-온**

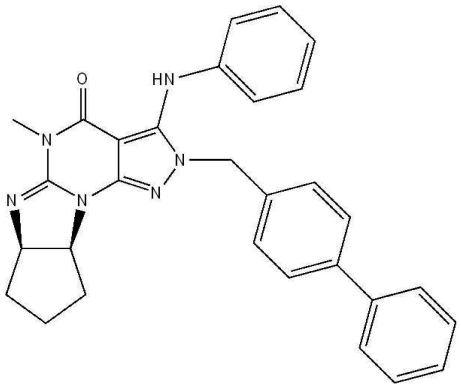


[0334]

[0335] 합성 방법은 실시예 2와 유사하며, 여기서 단계 (a)에서 페닐 이소티오시아네이트 대신에 벤질 이소티오시아네이트가 첨가되며; 단계 (d)에서 *trans*-2-아미노-사이클로헥산올 하이드로클로라이드 대신에 *(1R,2R)*-2-아미노-사이클로펜탄올이 첨가되며; 단계 (f)에서 벤조일벤질 브로마이드 대신에 4-피리드-2-일벤질 브로마이드가 첨가된다.

[0336] 실시예 15

[0337] **(6a*R*,9a*S*)-3-(페닐아미노)-5,6a,7,8,9,9a-헥사하이드로-5-메틸-2-(바이페닐-4-일메틸)-사이클로펜트[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(2*H*)-온**

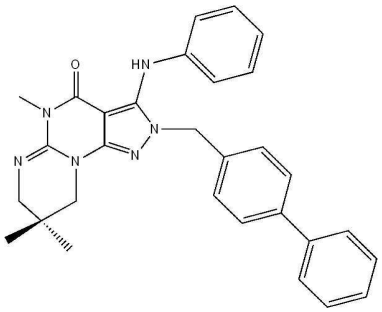


[0338]

[0339] 합성 방법은 실시예 2와 유사하며, 여기서 단계 (d)에서 *trans*-2-아미노-사이클로헥산올 하이드로클로라이드 대신에 *(1R,2R)*-2-아미노-사이클로펜탄올이 첨가되며; 단계 (f)에서 벤조일벤질 브로마이드 대신에 4-(브로모메틸)바이페닐이 첨가된다.

[0340] 실시예 16

[0341] **2-(바이페닐-4-일메틸)-7,8,9-트리하이드로-5,8,8-트리메틸-3-(페닐아미노)-[2*H*]-피리미도-[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온**



[0342]

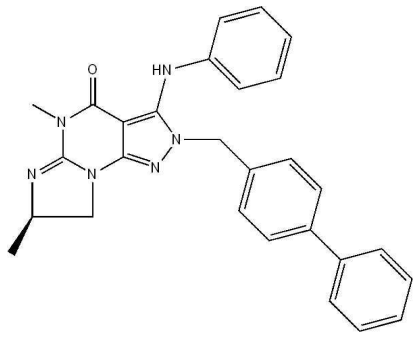
[0343] 합성 방법은 실시예 2와 유사하며, 여기서 단계 (d)에서 *trans*-2-아미노-사이클로헥산올 하이드로클로라이드 대

신에 3-아미노-2,2-디메틸-1-프로판올이 첨가되고; 단계 (f)에서 벤조일벤질 브로마이드 대신에 4-(브로모메틸)바이페닐이 첨가된다.

[0344]

[0345] 실시예 17

[0346] **(7R)-2-(바이페닐-4-일메틸)-7,8-디하이드로-5,7-디메틸-3-(페닐아미노)-[2*H*]-이미다조-[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온**

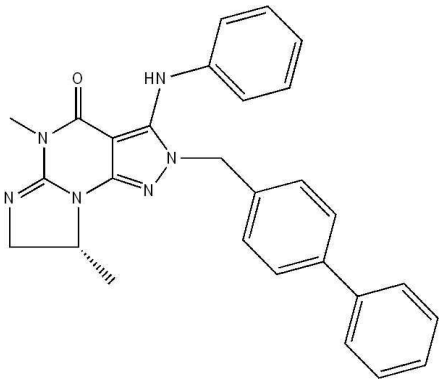


[0347]

[0348] 합성 방법은 실시예 2와 유사하며, 여기서 단계 (d)에서 *trans*-2-아미노-사이클로헥산올 하이드로클로라이드 대신에 (R)-2-아미노프로프-1-올이 첨가되고; 단계 (f)에서 벤조일벤질 브로마이드 대신에 4-(브로모메틸)바이페닐이 첨가된다.

[0349] 실시예 18

[0350] **(8R)-2-(바이페닐-4-일메틸)-7,8-디하이드로-5,8-디메틸-3-(페닐아미노)-[2*H*]-이미다조-[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온**

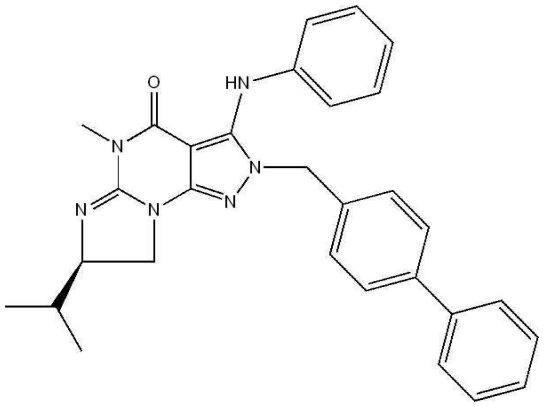


[0351]

[0352] 합성 방법은 실시예 2와 유사하며, 여기서 단계 (d)에서 *trans*-2-아미노-사이클로헥산올 하이드로클로라이드 대신에 (R)-1-아미노프로판-2-올이 첨가되고; 단계 (f)에서 벤조일벤질 브로마이드 대신에 4-(브로모메틸)바이페닐이 첨가된다.

[0353] 실시예 19

[0354] **(7R)-2-(바이페닐-4-일메틸)-7,8-디하이드로-3-(페닐아미노)-5-메틸-7-(1-메틸에틸)-[2*H*]-이미다조-[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(5*H*)-온**

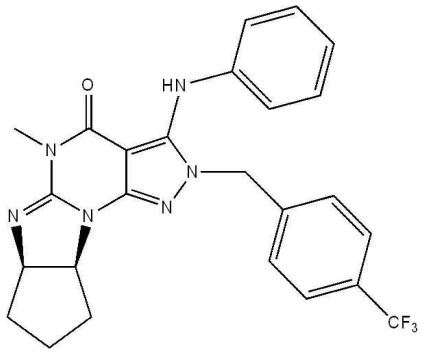


[0355]

[0356] 합성 방법은 실시예 2와 유사하며, 여기서 단계 (d)에서 *trans*-2-아미노-사이클로헥산올 하이드로클로라이드 대신에 (R)-2-아미노-3-메틸부탄-1-올이 첨가되며; 단계 (f)에서 벤조일벤질 브로마이드 대신에 4-(브로모메틸)바이페닐이 첨가된다.

[0357] 실시예 20

[0358] **(6a*R*,9a*S*)-3-(페닐아미노)-5,6a,7,8,9,9a-헥사하이드로-5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)-벤질)-사이클로펜트[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(2*H*)-온**

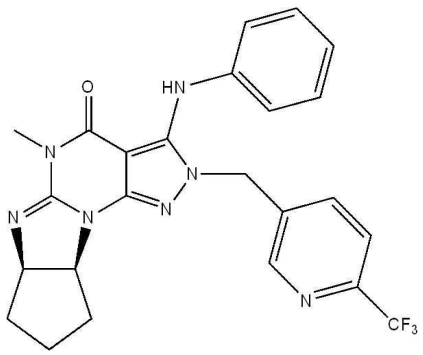


[0359]

[0360] 합성 방법은 실시예 2와 유사하며, 여기서 단계 (d)에서 *trans*-2-아미노-사이클로헥산올 하이드로클로라이드 대신에 *(1R,2R)*-2-아미노-사이클로펜탄올이 첨가되며; 단계 (f)에서 벤조일벤질 브로마이드 대신에 *p*-트리플루오로메틸벤질 브로마이드가 첨가된다.

[0361] 실시예 21

[0362] **(6a*R*,9a*S*)-3-(페닐아미노)-5,6a,7,8,9,9a-헥사하이드로-5-메틸-2-((6-트리플루오로메틸)-피리딘-3-일)메틸)-사이클로펜트[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(2*H*)-온**

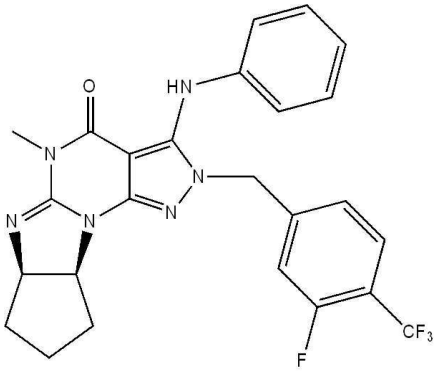


[0363]

[0364] 합성 방법은 실시예 2와 유사하며, 여기서 단계 (d)에서 *trans*-2-아미노-사이클로헥산올 하이드로클로라이드 대신에 *(1R,2R)*-2-아미노-사이클로펜탄올이 첨가되며; 단계 (f)에서 벤조일벤질 브로마이드 대신에 5-(브로모메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리딘이 첨가된다.

[0365] 실시예 22

[0366] **(6a*R*,9a*S*)-3-(페닐아미노)-5,6a,7,8,9,9a-헥사하이드로-5-메틸-2-(3-플루오로4-(트리플루오로메틸)-벤질)-사이클로펜트[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(2*H*)-온**

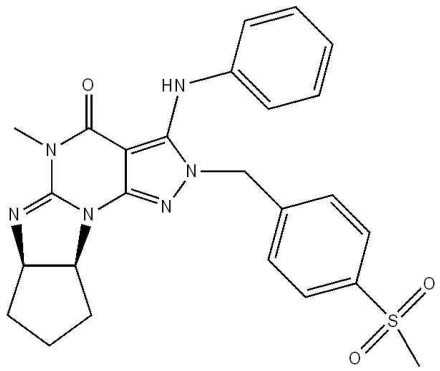


[0367]

[0368] 합성 방법은 실시예 2와 유사하며, 여기서 단계 (d)에서 *trans*-2-아미노-사이클로헥산올 하이드로클로라이드 대신에 *(1R,2R)*-2-아미노-사이클로펜탄올이 첨가되며; 단계 (f)에서 벤조일벤질 브로마이드 대신에 3-플루오로4-트리플루오로메틸-벤질 브로마이드가 첨가된다.

[0369] 실시예 23

[0370] **(6a*R*,9a*S*)-3-(페닐아미노)-5,6a,7,8,9,9a-헥사하이드로-5-메틸-2-(4-메틸설포닐-벤질)-사이클로펜트[4,5]이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4(2*H*)-온**



[0371]

[0372] 합성 방법은 실시예 2와 유사하며, 여기서 단계 (d)에서 *trans*-2-아미노-사이클로헥산올 하이드로클로라이드 대신에 *(1R,2R)*-2-아미노-사이클로펜탄올이 첨가되며; 단계 (f)에서 벤조일벤질 브로마이드 대신에 *p-메틸설포닐*-벤질 브로마이드가 첨가된다.

[0373] 실시예 24

[0374] **IMAP 포스포다이에스터라제 검정 키트를 사용한 세포 밖(*in vitro*)에서의 PDE1B 억제 측정**

[0375] 포스포다이에스터라제 1B (PDE1B)는 칼슘/칼모듈린 의존성 포스포다이에스터라제 효소인데, 이것은 사이클릭 구아노신 모노포스페이트(cGMP)를 5'-구아노신 모노포스페이트(5'-GMP)로 전환시킨다. PDE1B는 또한 형광 분자 cGMP-플루오레세인과 같은 변형된 cGMP 기질을 대응하는 GMP-플루오레세인으로 전환시킬 수 있다. cGMP-플루오레세인으로부터 GMP-플루오레세인의 발생은 예를 들면 IMAP (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 고정화된-금

속 친화 입자 시약을 사용하여 정량화될 수 있다.

[0376] 요컨대, IMAP 시약은 GMP-플루오레세인에서는 발견되나 cGMP-플루오레세인에서는 발견되지 않는 유리 5'-포스페이트에 높은 친화도로 결합한다. 결과물인 GMP-플루오레세인-IMAP 착물은 cGMP-플루오레세인에 크게 관계한다. 크고 천천히 구르는 착물 내에 결합된 작은 플루오로포어는 결합되지 않은 플루오로포어와 구별될 수 있는데, 왜냐하면 형광을 발하면서 방출되는 광자들이 형광을 여기시키기 위해 사용된 광자와 동일한 극성을 보유하기 때문이다.

[0377] 포스포다이에스터라제 검정에서, IMAP에 결합될 수 없고, 따라서 거의 형광 편극을 보유하지 않는 cGMP-플루오레세인은 GMP-플루오레세인으로 전환되며, IMAP에 결합될 때, GMP-플루오레세인은 형광 편극에서 많은 증가를 산출한다(Δmp). 그러므로 포스포다이에스터라제의 억제는 Δmp에서의 감소로서 탐지된다.

[0378] **효소 검정**

[0379] **재료:** 모든 화학물질들은 Sigma-Aldrich(St. Louis, MO)사로부터 구입 가능하며, IMAP 시약(반응 완충제, 결합 완충제, FL-GMP 및 IMAP 비드)은 Molecular Devices(Sunnyvale, CA)사로부터 구입가능하다.

[0380] **검정:** 3',5'-사이클릭-뉴클레오티드-특정 소 뇌(bovine brain) 포스포다이에스터라제(Sigma, St. Louis, MO)는 50% 글리세롤에 의해 2.5 U/ml로 재구성된다. 효소 1 유닛은 pH 7.5, 30℃에서 분 당 1.0 μmole의 3',5'-cAMP를 5'-AMP로 가수분해할 것이다. 1 부(part) 효소가 1999 부(parts) 반응 완충제(30 μM $CaCl_2$, 칼모듈린(Sigma P2277) 10 U/ml, 10mM Tris-HCl pH 7.2, 10mM $MgCl_2$, 0.1% BSA, 0.05% NaN_3)에 첨가되어 최종 농도 1.25mU/ml를 산출한다. 희석된 효소 용액 99 μl가 평면 바닥 96-웰 폴리스티렌 플레이트 내 각각의 웰에 첨가되고 여기에 100% DMSO에 용해된 테스트 화합물 1 μl가 첨가된다. 화합물들은 혼합되고 실온에서 10분 동안 효소로 사전-배양된다.

[0381] FL-GMP 전환 반응은 4 부(parts) 효소 및 억제제 혼합물과 1 부(part) 기질 용액(0.225 μM)을 384-웰 마이크로티터 플레이트(microtiter plate) 내에서 혼합시킴으로써 개시된다. 반응은 실온에서 15분 동안 암흑에서 배양된다. 반응은 60 μl의 결합제(1:1800의 거품방지제의 희석액이 보충된 결합 완충제 내 1:400의 IMAP 비드의 희석액)를 384-웰 플레이트 각각의 웰에 첨가함으로써 Δ종결된다. 플레이트는 실온에서 1 시간 동안 배양되어서 IMAP 결합을 허용하여 완료되며, 그 후 형광 편극(Δmp)을 측정하기 위하여 엔비젼 멀티모드 마이크로플레이트 리더(Envision multimode microplate reader)(PerkinElmer, Shelton, CT)에 놓여진다.

[0382] 감소된 Δmp로서 측정된 GMP 농도의 감소는 PDE 활성 억제의 지표이다. IC_{50} 값은 0.0037 nM 내지 80,000 nM 범위인 화합물의 8 내지 16 농도의 존재하에서 효소 활성을 측정함으로써 결정되고, 그 후 ΔmP에 대한 약물 농도를 플롯팅하며, 이렇게 함으로써 비선형 회귀 소프트웨어(XLFit; IDBS, Cambridge, MA)를 사용하여 IC_{50} 값이 평가될 수 있다.

[0383] 실시예 1-14의 화합물은 본 검정에서 1 mM 미만, 일반적으로 10 nM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다.

산업상 이용 가능성

[0384] 본원발명은 유리된 형태, 염 형태 또는 프로드러그 형태이며, 1 또는 2 위치에서, C_{2-9} 알킬, C_{3-9} 사이클로알킬, 헤테로아릴알킬, 또는 치환 아릴알킬로 치환된 신규한 7,8-디하이드로-이미다조[1,2-α]피라졸로[4,3-*e*]피리미딘-4-온 화합물 및 7,8,9-트리하이드로-[1*H* 또는 2*H*]-피리미도 [1,2-α]피라졸로[4,3-e]피리미딘-4(5H)-온 화합물, 이들의 제조 방법, 특히 PDE1 억제제로서의 이들의 약학 용도, 및 이들을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.