

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2022-0152071
(43) 공개일자 2022년11월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/437 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/437 (2013.01)

A61P 1/16 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2021-0059571

(22) 출원일자 2021년05월07일

심사청구일자 2021년05월17일

(71) 출원인

한국화학연구원

대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

이혁

대전광역시 유성구 가정로 141, 1층(장동)

김기영

대전광역시 유성구 가정로 141, 1층(장동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

최은선

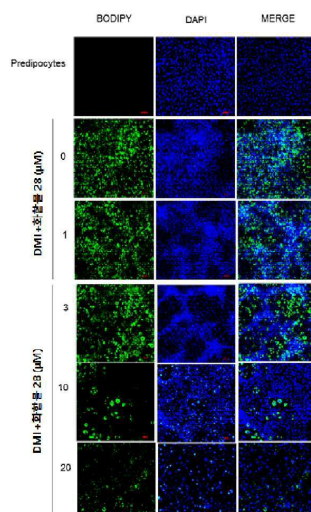
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 신규한 피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체를 포함하는 비만 및 당뇨병을 비롯한 대사성질환 또는 비알콜성 지방간염의 예방 또는 치료용 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 신규한 피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 이를 유효성분으로 포함하는 비만 및 당뇨병을 비롯한 대사성질환 또는 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis; NASH)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 3/04 (2018.01)

A61P 3/10 (2018.01)

(72) 발명자

신상준

서울특별시 양천구 신목로 23, 101동 2007호(신정동, 현대아파트)

정원훈

대전광역시 유성구 가정로 141, 1층(장동)

장성연

대전광역시 유성구 가정로 141, 1층(장동)

박아름

대전광역시 유성구 가정로 141, 1층(장동)

곽재성

대전광역시 유성구 가정로 141, 1층(장동)

고범석

대전광역시 유성구 가정로 141, 1층(장동)

최경진

대전광역시 유성구 가정로 141, 1층(장동)

박성범

대전광역시 유성구 가정로 141, 1층(장동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711080637

과제번호 SI1805

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국화학연구원

연구사업명 한국화학연구원연구운영비지원(주요사업비)

연구과제명 생명통합정보시스템 활용 독창적 신약개발협동연구사업

기 여 율 1/2

과제수행기관명 한국화학연구원

연구기간 2018.01.01 ~ 2018.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711080589

과제번호 KK1803-F00

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국화학연구원

연구사업명 한국화학연구원연구운영비지원(주요사업비)

연구과제명 선도형 유효물질 발굴 및 생체효능평가 융합기술 구축

기 여 율 1/2

과제수행기관명 한국화학연구원

연구기간 2018.01.01 ~ 2018.12.31

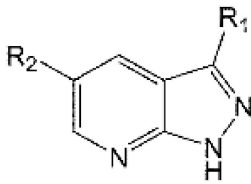
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 토포머 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 비만 및 당뇨병을 포함한 대사성질환, 또는 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis; NASH) 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물.

[화학식 1]



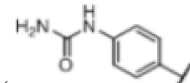
상기 화학식 1에서,

R₁은 수소 또는 Ar₁이고;

R₂는 할로젠, Ar₂ 또는 -NHA₃이며;

Ar₁은 페닐, C₁-C₆ 알콕시페닐, 히드록시페닐, 카르복시산페닐, 아미노페닐, 니트로페닐, C₁-C₆ 알킬카보닐아미노페닐, 피리미디닐, C₁-C₆ 알콕시피리미디닐, 티오펜, 벤질피라졸릴 또는 인돌릴이고;

Ar₂는 페닐, C₁-C₆ 알콕시페닐, 디(C₁-C₆ 알콕시)페닐, 히드록시페닐, 디히드록시페닐, 아세틸페닐, 디플루오로페



닐, 카르복시산페닐, 아미노페닐, C₁-C₆ 알킬카보닐아미노페닐, 아미노카보닐아미노페닐(), C₁-C₆ 알킬설포닐아미노페닐, 피리미디닐, C₁-C₆ 알콕시피리미디닐, 티오펜 또는 벤질피라졸릴이며;

Ar₃은 수소, 히드록시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬카보닐아미노, 아미노카보닐아미노, C₁-C₆ 알킬설포닐아미노, 디트리플루오로메틸, 또는 벤질옥시로 치환된 페닐이고;

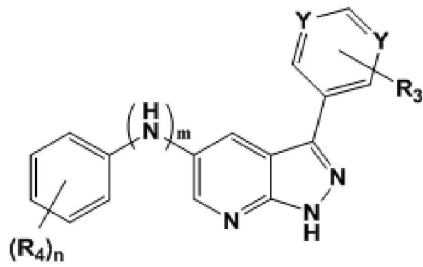
단, R₁은 수소이고 R₂는 할로젠인 경우는 제외함.

청구항 2

제1항에 있어서,

하기 화학식 2로 표시되는 화합물, 이의 토포머 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 비만 및 당뇨병을 포함한 대사성질환, 또는 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis; NASH) 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물.

[화학식 2]



이때 Y는 각각 독립적으로 C, CH 또는 N이고;

R₃은 수소, 히드록시, C₁-C₆ 알콕시 또는 C₁-C₆ 알킬카보닐아미노이고;

R₄는 각각 독립적으로 수소, 히드록시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬카보닐아미노, 아미노카보닐아미노, C₁-C₆ 알킬설폰아미노, 트리플루오로메틸, 또는 벤질옥시이고;

m은 0 또는 1의 정수이고;

n은 0 내지 2의 정수이다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 화합물은 4-(5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페놀(화합물 2);

5-브로모-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 4);

5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 25);

4-(3-(4-히드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)벤젠-1,2-디올(화합물 26);

4,4'-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3,5-디일)디페놀(화합물 27);

N-(4-(3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)아세트아미드(화합물 28);

1-(4-(3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)우레아(화합물 29);

N-(4-(3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)아세트아미드(화합물 30);

1-(4-(3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)우레아(화합물 31);

N-(4-(3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)메탄설폰아미드(화합물 32);

3,3'-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3,5-디일)디페놀(화합물 33);

4-(3-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페놀(화합물 35);

N-(3-(5-(3,4-디하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)아세트아미드(화합물 37);

4-(3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)벤젠-1,2-디올(화합물 39);

N-(3-(벤질옥시)페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민(화합물 40);

N-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민(화합물 41);

3-(3-(4-메톡시페닐)-N-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민(화합물 42);

3-(3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일아미노)페놀(화합물 43);

N-(3-(벤질옥시)페닐)-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민(화합물 44);

3-((3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)아미노)페놀(화합물 45); 또는

3-(3-메톡시페닐)-N-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민(화합물 46);

화합물 중에서 1종 이상 선택된 화합물, 이의 토토머 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 비만 및 당뇨병을 포함한 대사성 질환, 또는 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis; NASH) 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물.

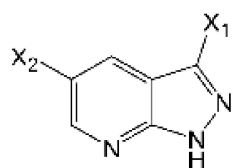
청구항 4

하기 화학식 3으로 표시되는 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체의 이차아민기에 실릴에테르 보호기를 도입하는 제1단계;

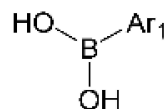
이전 단계로부터 수득한 화합물을 하기 화학식 4로 표시되는 C₆₋₁₀ 아릴기 또는 C₅₋₁₀ 헤테로아릴기를 포함하는 보론산 유도체와 반응시켜 X₁ 또는 X₂를 C₆₋₁₀ 아릴 또는 C₅₋₁₀ 헤테로아릴로 치환하는 제2단계; 및

이전 단계로부터 수득한 화합물로부터 실릴에테르 보호기를 제거하는 제3단계를 포함하는, 상기 제1항 내지 제2항 중 어느 한 항의 화합물의 제조방법:

[화학식 3]



[화학식 4]



상기 화학식에서,

X₁은 수소 또는 할로젠이고,

X₂는 할로젠이며,

Ar₁은 비치환, 또는 할로젠, 히드록시, C₁₋₄ 알콕시, 카르복실, 아미노, (C₆₋₁₀ 아릴)-(C₁₋₄ 알킬), 니트로, (C₁₋₄ 알킬)카보닐아미노, (C₁₋₄ 알킬)카보닐, (C₆₋₁₀ 아릴)-(C₁₋₄ 알콕시) 및 C₁₋₄ 퍼플루오로알킬로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴 또는 C₅₋₁₀ 헤테로아릴이다.

청구항 5

제4항에 있어서,

X₁은 수소 또는 아이오도이고, X₂는 브로모인 제조방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

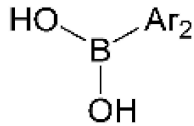
X₁이 아이오도이고, X₂가 브로모인 경우, 제2단계에서 X₁이 치환되는 것인 제조방법.

청구항 7

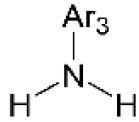
제6항에 있어서,

X₁을 치환하는 제2단계 이후, 하기 화학식 5로 표시되는 보론산 유도체 또는 하기 화학식 6으로 표시되는 일차아민 유도체와 반응시켜 X₂를 치환하는 제2-1단계를 추가로 포함하는 것인 제조방법:

[화학식 5]



[화학식 6]



상기 화학식에서,

Ar₂ 및 Ar₃은 제1항에 정의된 바와 동일함.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 이의 토토머 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 비만 및 당뇨병을 포함한 대사성질환, 또는 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis; NASH) 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함하는 것인 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 이를 유효성분으로 포함하는 비만 및 당뇨병을 비롯한 대사성질환, 또는 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis; NASH)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 비만이란 에너지의 섭취와 소모의 불균형으로 인하여 체내에 지방이 과잉으로 축적되어 지방조직이 비정상적으로 증가된 상태를 말한다. 비만은 특별한 원인 질환 없이 과대한 열량의 섭취와 운동부족으로 인한 단순성 비만과, 유전적 요인, 내분비질환, 시상하부의 식욕조절중추 이상과 약제의 부작용으로 인해 이차적으로 유발되는 증후성 비만으로 분류되며, 전체 비만 환자 중 약 95%는 단순성 비만이다.

[0003] 또한, 비만이 제2형 당뇨병의 주요 위험인자임이 확인되고 있으며, 체질량지수가 23인 경우에 비교하여 체질량지수가 35가 넘으면 당뇨병의 발생률이 40배에 달한다는 보고가 있다. 체지방량 이외에도 지방 분포가 당뇨병의 발생에 연관이 있으며 중심성 비만에서 그 빈도가 높아진다. 피마 인디언에서 비만의 유병률이 80%이면서 당뇨병의 발생이 40%에 달한다는 보고는 비만, 당뇨병, 대사성질환과의 밀접한 상관관계를 반영하고 있다.

[0004] 대사성질환은 고열량, 고지방 및 고당질 식사에 의한 체내 에너지 대사의 불균형은 비만을 초래하고 인슐린 저항성과 대사성 염증을 유도하여 지질대사 이상 및 제2형 당뇨병 등 퇴행성 질환을 일으킬 수 있으므로, 생활습관성 질환이라고도 부르며, 최근 우리나라는 식생활의 서구화로 인해 가공식품과 동물성식품의 섭취 증가와 식물성식품 섭취 감소로 인한 식생활의 변화로 고혈압, 심장병, 동맥경화증 및 당뇨병 등의 만성퇴행성질환의 이환율이 높아지고 있다.

[0005] 본 발명에서 대사성질환이란, 비만과 밀접하게 연관성이 있거나, 비만에 기인하는 상태 또는 질환을 의미하며, 구체적으로 비만, 지방간질환, 당뇨병, 고지혈증, 혈관질환 및 심혈관 질환으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [0006] 그러나 실제로 체질량지수와 허리둘레 길이가 높은 비만 환자의 70~80%가 당뇨병이 아니라는 것을 보면 비만 단독으로 당뇨병을 발생시키는 인자로는 충분치 않으며 유전적인 요인이나 인슐린 저항성과 인슐린 분비와 같은 당뇨병의 유발인자가 상호 연관되어 작용할 것으로 생각되고 있다.
- [0007] 최근들어 비만 인구의 증가에 따른 대사증후군의 유병률 증가와 함께 비알콜성 지방간질환의 유병률도 증가 추세에 있다. 지방간은 상술한 바와 같이 비만의 합병증으로 유발되거나, 또는 기타 다양한 원인, 예컨대, 알코올, 당뇨, 영양불량증, 약물의 남용 등에 의해서 유발되는 것으로 보고되고 있는데, 조직검사에서 5% 이상의 간세포에 지방이 침착된 경우로 정의된다. 특히, 유의한 알콜 섭취, 지방간을 초래하는 약물의 복용, 동반된 다른 원인에 의한 간질환 등이 없으면서 영상검사나 조직검사서 간 내 지방침착의 소견을 보이는 질환을 ‘비알콜성 지방간질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)’ 이라고 하는데, 여기에는 단순 지방간(simple steatosis)과 비알콜성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)이 포함된다.
- [0008] 단순 지방간은 비교적 양호한 예후를 보이는 반면, 비알콜성 지방간염은 NAFLD 환자 중 10~20%에서 발병되는 질환으로서 간 내 지방침착과 함께 간세포 손상을 동반한 염증을 보이며 9~25%의 환자에서 간경변증이 진행되며 이중 30~40%는 간질환의 합병증으로 사망하는 치명적인 질병이다.
- [0009] 비알콜성 지방간염은 비만, 인슐린내성 등 대사증후군과 밀접하게 연관이 되어 있으나, 아직까지 정확한 병리기전과 치료방법이 알려져 있지 않다. 비알콜성지방간염의 확진은 주로 조직병리학적 검사를 통해 이루어지며, 비알콜성 지방간염 진단의 최소한의 필수 소견으로는 지방증, 간세포의 풍선변성, 간소엽 내 염증이 있다. 이와 같은 비알콜성 지방간염이 효과적으로 치료되기 위해서는 특히, 비알콜성 지방간이 지방간염으로 진행되는 것을 억제하면서 지방간염의 염증을 개선시킴으로써 다음 단계로의 진행을 억제하는 것이 중요하다. 나아가 비알콜성 지방간염과 관련한 인슐린 저항성 및 내장 지방 축적 등을 운동 요법 또는 약물 치료를 통해 감소시키는 것이 치료에 있어 매우 중요한 관리 항목이다.
- [0100] 비알콜성 지방간염에 의한 사회적 비용이 증가함에 따라, 많은 연구자들이 치료제를 개발하려고 노력해왔으나, 현재까지 비알콜성 지방간질환에 대해 임상적 효과가 증명된 약물치료는 없으며 특히 비알콜성 지방간염의 발생이나 진행을 막을 수 있는 치료약제는 개발되지 않았다. 전 세계적으로 비알콜성 지방간염 치료제로서 승인된 치료제가 전무하며, 환자에게 안전성과 효능을 고려해 차선택으로 선택할 수 있는 오프라벨 약물만 존재하는 상황이다. 인슐린 저항성 개선제(예컨대, PPARs (Peroxisome proliferator-activated receptors) agonists)나 파네소이드 X 수용체 작용제(Farnesoid X Receptor(FXR) agonist) 등이 임상 개발중에 있으나 치료효과가 증명된 약물은 없으며, 이상 지질증과 같은 부작용을 유발하는 약물들도 있다. 또한, 비알콜성 지방간염의 경우, 다양한 병태 생리가 관여하기 때문에, 일반적인 항산화, 항염증 효능만으로는 실제 동물 실험, 임상시험에서 충분한 치료효능을 나타내지 못하는 경우가 많다.
- [0101] 본 발명자들은 신규한 피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체가 in vitro adipogenesis assay 실험인 3T3-L1 세포에서의 지방 생성 억제효과를 나타내는 것은 물론, 비만 및 당뇨병 유발 동물모델과 비알코올성 지방간염 동물모델(in vivo NASH mice study)에서 지방증(steatosis) 및 염증(inflammation)에 대한 개선에 복합적으로 작용함으로써 비알콜성 지방간염의 예방 또는 치료에도 효능을 갖는 것을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 내용

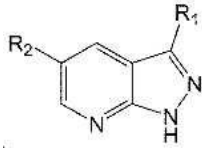
해결하려는 과제

- [0102] 본 발명자들은 비알코올성 지방간염에 대한 신규한 치료제를 고안 및 개발함에 있어서 부작용을 최소화할 수 있는 소분자 화합물을 발굴하고자 예의 연구노력한 결과, 신규한 피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체가 비만 억제와 함께 당뇨병, 대사성질환과 비알코올성 지방간염에 우수한 효과를 확인하고 본 발명을 완성하였다:

과제의 해결 수단

- [0103] 하나의 양태로서, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 토포머 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 비만 및 당뇨병을 비롯한 대사성질환, 또는 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis; NASH) 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물을 제공한다.

[0014] [화학식 1]



[0015]

상기 화학식 1에서,

[0016]

R₁은 수소 또는 Ar₁이고;

[0017]

R₂는 할로젠, Ar₂ 또는 -NHAr₃이며;

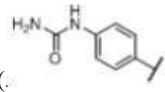
[0018]

Ar₁은 페닐, C₁-C₆ 알콕시페닐, 히드록시페닐, 카르복시산페닐, 아미노페닐, 니트로페닐, C₁-C₆ 알킬카보닐아미노페닐, 피리미디닐, C₁-C₆ 알콕시피리미디닐, 티오페닐, 벤질피라졸릴 또는 인돌릴이고;

[0019]

Ar₂는 페닐, C₁-C₆ 알콕시페닐, 디(C₁-C₆ 알콕시)페닐, 히드록시페닐, 디히드록시페닐, 아세틸페닐, 디플루오로페

[0020]

닐, 카르복시산페닐, 아미노페닐, C₁-C₆ 알킬카보닐아미노페닐, 아미노카보닐아미노페닐() , C₁-C₆ 알킬설폰닐아미노페닐, 피리미디닐, C₁-C₆ 알콕시피리미디닐, 티오페닐 또는 벤질피라졸릴이며;

Ar₃은 수소, 히드록시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬카보닐아미노, 아미노카보닐아미노, C₁-C₆ 알킬설폰닐아미노, 디트리플루오로메틸, 또는 벤질옥시로 치환된 페닐이고;

[0021]

단, R₁은 수소이고 R₂는 할로젠인 경우는 제외한다.

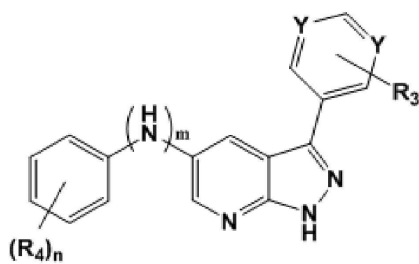
[0022]

또한, 본 발명은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물, 이의 토토머 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 비만 및 당뇨병을 비롯한 대사성질환 또는 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis; NASH) 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물을 제공한다.

[0023]

[화학식 2]

[0024]



[0025]

이때 Y는 각각 독립적으로 C, CH 또는 N이고;

[0026]

R₃은 수소, 히드록시, C₁-C₆ 알콕시 또는 C₁-C₆ 알킬카보닐아미노이고;

[0027]

R₄는 각각 독립적으로 수소, 히드록시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬카보닐아미노, 아미노카보닐아미노, C₁-C₆ 알킬설폰닐아미노, 트리플루오로메틸, 또는 벤질옥시이고;

[0028]

m은 0 또는 1의 정수이고;

[0029]

n은 0 내지 2의 정수이다.

[0030]

구체적으로, 상기 화합물은

[0031]

5-브로모-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 1);

[0032]

4-(5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페놀(화합물 2);

[0033]

- [0034] 4-(5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)벤조산(화합물 3);
- [0035] 5-브로모-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 4);
- [0036] 3-(5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)아닐린(화합물 5);
- [0037] 5-브로모-3-(피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 6);
- [0038] 5-브로모-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 7);
- [0039] 5-브로모-3-(1H-인돌-6-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 8);
- [0040] 5-브로모-3-(티오펜-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 9);
- [0041] 3-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 10);
- [0042] 5-브로모-3-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 11);
- [0043] 5-브로모-3-(3-니트로페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 12);
- [0044] 5-브로모-3-(4-니트로페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 13);
- [0045] N-(3-(5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)아세트아미드(화합물 14);
- [0046] N-(4-(5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)아세트아미드(화합물 15);
- [0047] 1-(4-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)에타논(화합물 16);
- [0048] 5-(2,5-디플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 17);
- [0049] 5-(피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 18);
- [0050] 5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 19);
- [0051] 5-(티오펜-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 20);
- [0052] 5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 21);
- [0053] 5-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 22);
- [0054] 4-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)벤조산(화합물 23);
- [0055] 3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)아닐린(화합물 24);
- [0056] 5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 25);
- [0057] 4-(3-(4-히드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)벤젠-1,2-디올(화합물 26);
- [0058] 4,4'-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3,5-디일)디페놀(화합물 27);
- [0059] N-(4-(3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)아세트아미드(화합물 28);
- [0060] 1-(4-(3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)우레아(화합물 29);
- [0061] N-(4-(3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)아세트아미드(화합물 30);
- [0062] 1-(4-(3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)우레아(화합물 31);
- [0063] N-(4-(3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)메탄설폰아미드(화합물 32);
- [0064] 3,3'-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3,5-디일)디페놀(화합물 33);
- [0065] 3,5-디페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 34);
- [0066] 4-(3-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페놀(화합물 35);
- [0067] N-(3-(5-(3,4-디메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)아세트아미드(화합물 36);
- [0068] N-(3-(5-(3,4-디하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)아세트아미드(화합물 37);
- [0069] 5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(화합물 38);

[0070] 4-(3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)벤젠-1,2-디올(화합물 39);

[0071] N-(3-(벤질옥시)페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민(화합물 40);

[0072] N-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민(화합물 41);

[0073] 3-(3-(4-메톡시페닐)-N-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민(화합물 42);

[0074] 3-(3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일아미노)페놀(화합물 43);

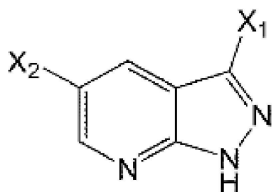
[0075] N-(3-(벤질옥시)페닐)-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민(화합물 44);

[0076] 3-((3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)아미노)페놀(화합물 45); 또는

[0077] 3-(3-메톡시페닐)-N-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민(화합물 46); 이다.

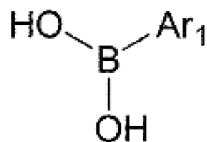
[0078] 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 하기 화학식 3으로 표시되는 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체의 이차아민기에 실릴에테르 보호기를 도입하는 제1단계; 이전 단계로부터 수득한 화합물을 하기 화학식 4로 표시되는 C₆₋₁₀ 아릴기 또는 C₅₋₁₀ 헤테로아릴기를 포함하는 보론산 유도체와 반응시켜 X₁ 또는 X₂를 C₆₋₁₀ 아릴 또는 C₅₋₁₀ 헤테로아릴로 치환하는 제2단계; 및 이전 단계로부터 수득한 화합물로부터 실릴에테르 보호기를 제거하는 제3단계를 포함하는, 상기 화학식 1 내지 2로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0079] [화학식 3]



[0080]

[0081] [화학식 4]



[0082]

[0083] 상기 화학식에서,

[0084] X₁은 수소 또는 할로젠이고;

[0085] X₂는 할로젠이며;

[0086] Ar₁은 비치환, 또는 할로젠, 히드록시, C₁₋₄ 알콕시, 카르복실, 아미노, (C₆₋₁₀ 아릴)-(C₁₋₄ 알킬), 니트로, (C₁₋₄ 알킬)카보닐아미노, (C₁₋₄ 알킬)카보닐, (C₆₋₁₀ 아릴)-(C₁₋₄ 알콕시) 및 C₁₋₄ 퍼플루오로알킬로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴 또는 C₅₋₁₀ 헤테로아릴이다.

[0087] 본 발명의 제조방법에서, 상기 제1단계는 유기용매에 용해시킨 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체 용액에 얼음 수조에서 소듐 하이드라이드와 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드(2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride; SEM-Cl)를 차례로 첨가하고, 반응시킬 수 있다. 상기 반응은 상온에서 2 내지 6시간 동안 교반하여 수행할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0088] 본 발명의 제조방법에 있어서, 상기 제2단계는 알칼리 금속의 탄산염 예컨대, K₂CO₃ 또는 Na₂CO₃, 및 팔라듐 촉매, 예컨대, Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ 존재 하에 교차-커플링 반응(cross-coupling reaction)에 의해 수행될 수 있다. 상기 반응은 70 내지 100℃에서 1시간 내지 5시간 동안 수행할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 이때, 용매로는 아세토니트릴(acetonitrile; ACN) 또는 1,2-디메톡시에탄(1,2-dimethoxyethane; DME), 에탄올 및 물의 혼합용매를 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않으며, 당업계에 공지된 보론산 유도체와의 교차-커플링 반응

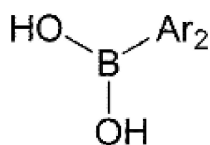
에 의한 할로겐의 치환반응을 그대로 또는 적절히 변경하여 적용할 수 있다.

[0089] 예컨대, 상기 X_1 및 X_2 가 모두 할로겐인 경우, X_1 과 X_2 는 서로 같거나 상이할 수 있다. 구체적으로 X_1 과 X_2 가 서로 같은 경우, 이어지는 치환반응에서 2개 위치에서 동시에 반응할 수 있다. 한편, X_1 과 X_2 가 서로 상이한 경우에는, 이들의 종류에 따라 상이한 반응성을 가지므로 선택적으로 하나의 위치에서만 치환반응이 일어나도록 할 수 있다. 예컨대, 상기 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체는 X_1 은 수소 또는 아이오도이고, X_2 는 브로모인 화합물인, 5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 또는 5-브로모-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 또는 5-브로모-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘은 상용화된 것을 구입해서 사용하거나, 당업계에 공지된 합성방법을 적용하여 합성하여 사용할 수 있다. 예컨대, 5-브로모-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘은 5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을 염기성 조건 하에 당량의 요오드와 반응시켜 제조할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0090] 구체적으로, X_1 이 아이오도이고, X_2 가 브로모인 경우, 즉, 5-브로모-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을 사용하는 경우, 제2단계에서 X_1 이 먼저 치환될 수 있다.

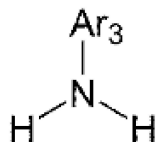
[0091] 나아가, X_1 을 치환하는 제2단계 이후, 하기 화학식 5로 표시되는 보론산 유도체 또는 하기 화학식 6으로 표시되는 일차아민 유도체와 반응시켜 X_2 를 치환하는 제2-1단계를 추가로 포함하여 X_1 및 X_2 의 위치에 서로 상이한 치환기를 갖는 유도체를 제공할 수 있다:

[0092] [화학식 5]



[0093]

[0094] [화학식 6]



[0095]

[0096] 상기 화학식에서, Ar_2 및 Ar_3 은 제1항에 정의된 바와 동일하다.

[0097] 상기 추가적인 치환반응은 전술한 제2단계와 유사한 조건에서 수행할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0098] 한편, 본 발명의 제조방법에 있어서, 실릴에테르 보호기를 제거하는 제3단계는 당업계에 공지된 실릴에테르 탈보호반응 조건을 제한없이 사용하여 수행할 수 있다. 예컨대, 과량의 테트라부틸암모늄 플루오라이드와 THF 용매에서 환류 반응시키거나, 과량의 보론 트리브로마이드(BBr_3) 또는 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid)과 실온에서 반응시키거나, 메탄올 용액에서 염산과 50 내지 70°C에서 반응시킬 수 있으나, 이에 제한되지 않으며, 구체적인 탈보호 조건은 다른 치환기의 존/부재, 종류 및/또는 이와는 관계를 고려하여 선택할 수 있다. 예컨대, 이전 단계로부터 수득한 SEM 보호된 피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체가 알콕시기를 더 포함하는 경우, 과량의 보론 트리브로마이드와의 탈보호 반응을 통해 SEM 보호기를 제거함은 물론 다른 알콕시기를 히드록시기로 동시에 전환시키는 효과를 나타낼 수 있다. 다른 예로 메톡시카보닐기를 더 포함하는 경우에는, 과량의 테트라부틸암모늄 플루오라이드와 THF 용매에서 환류 반응에 의해 SEM 보호기를 제거하는 동시에 메톡시카보닐기를 카르복실기로 전환할 수 있다.

[0099] 이외에도, 추가적인 개질반응을 통해 아릴기에 치환된 작용기를 다른 치환기로 전환할 수 있다. 예컨대, 아미노기를 포함하는 경우, 당량의 DMAP(4-dimethylaminopyridine) 존재 하에 무수 아세트산과 반응시켜 아세틸기가 도입된 메틸카보닐아미노기로 전환할 수 있고, 니트로기 또는 벤질옥시기를 포함하는 경우, Pd/C 촉매 하에 수소화하여 각각 아미노기로 환원시키거나 히드록시기로 전환시킬 수 있다.

[0100] 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 토토머를 포함한다. 상기 용어, "토토머(tautomer)"는 상호 전환(interconvert) 가능한 유기화합물의 구조 이성질체(constitutional isomer)를 의미할 수 있다. 상기 토토머의

전환 반응은 주로 양성자의 재배치(relocation)의 결과로 나타날 수 있다.

- [0101] 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산가염이 유용하다. 본 발명의 용어 "약학적으로 허용가능한 염"이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 화학식 1로 표시되는 화합물의 이로운 효능을 저하시키지 않는 상기 화합물의 임의의 모든 유기 또는 무기 부가염을 의미한다.
- [0102] 산부가염은 통상의 방법, 예를 들어 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동 물량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올(예, 글리콜 모노메틸에테르)을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다.
- [0103] 이때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 요오드화수소산(hydroiodic acid) 등을 사용할 수 있으며, 이들에 제한되지 않는다.
- [0104] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들어 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 특히 나트륨, 칼륨, 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하나 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.
- [0105] 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은, 달리 지시되지 않는 한, 상기 화학식 1의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨염 등이 포함될 수 있고, 아미노기의 기타 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드로브롬화물, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄술포네이트(메실레이트) 및 p-톨루엔술포네이트(토실레이트) 염 등이 있으며, 당업계에 알려진 염의 제조방법을 통하여 제조될 수 있다.
- [0106] 본 발명의 피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체의 염으로는 약학적으로 허용가능한 염으로서, 피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체 화합물과 동등한 비만 및 당뇨병을 비롯한 대사성질환 또는 비알코올성 지방간염에 대한 억제활성을 나타내는 피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체의 염이면 제한없이 모두 사용 가능하다.
- [0107] 또 다른 양태로서, 본 발명은 상기 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물, 이의 토포머 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 비만, 당뇨병을 비롯한 대사성질환 또는 비알코올성 지방간염 치료 또는 예방용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0108] 본 발명의 용어 "예방"이란 본 발명의 조성물의 투여로 비만 또는 비알코올성 지방간염의 발생, 확산 및 재발을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"란 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [0109] 본 발명의 조성물은 비만 및 당뇨병을 비롯한 대사성질환 또는 비알코올성 지방간염을 예방 또는 치료할 수 있으므로, 비만 및 당뇨병을 비롯한 대사성질환 또는 비알코올성 지방간염으로 인해 유발되는 합병증의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.
- [0110] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 유효성분으로서 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 토포머 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 조성물의 총중량을 기준으로 0.1 내지 75 중량%로, 보다 바람직하게는 1 내지 50 중량%로 함유할 수 있다.
- [0111] 본 발명의 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함할 수 있으며, 각각의 사용 목적에 맞게 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁제, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구 제형, 멸균 주사 용액의 주사제 등 다양한 형태로 제형화하여 사용할 수 있으며, 경구 투여하거나 정맥내, 복강내, 피하, 직장, 국소 투여 등을 포함한 다양한 경로를 통해 투여될 수 있다. 이러한 조성물에 포함될 수 있는 적합한 담체, 부형제 또는 희석제의 예로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스

리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 들 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 충전제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0112] 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 탄산칼슘, 수크로스, 락토즈, 젤라틴 등을 혼합하여 제형화한다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크와 같은 윤활제가 사용될 수 있다.

[0113] 경구용 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 예시될 수 있으며, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 액체 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[0114] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액제, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔, 마크로골, 트윈61, 카카오지, 라우린지, 글리세로세라틴 등이 사용될 수 있다. 한편, 주사제에는 용해제, 등장화제, 현탁화제, 유화제, 안정화제, 방부제 등과 같은 종래의 첨가제가 포함될 수 있다.

[0115] 본 발명의 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명의 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 건강상태, 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0116] 구체적으로, 본 발명의 조성물에서 화합물의 유효량은 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로는 체중 kg 당 1 내지 100 mg, 바람직하게는 5 내지 60 mg을 매일 또는 격일 투여하거나 1일 1 내지 3회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나, 투여 경로, 질병의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0117] 본 발명은 또한 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 토토머 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 이 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에게서 비만 및 당뇨병을 비롯한 대사성질환 또는 비알코올성 지방간염을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0118] 본 발명의 용어 "개체"란, 상기 비만 또는 비알코올성 지방간염 질환이 발명하였거나 발병할 수 있는 인간을 포함한 원숭이, 소, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 쥐, 토끼 또는 기니아 피그를 포함한 모든 동물을 의미하고, 본 발명의 약학적 조성물을 개체에게 투여함으로써 상기 질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 기존의 비만 또는 비알코올성 지방간염 치료제(와 병행하여 투여함으로써 시너지적인 효과를 나타낼 수 있다.

[0119] 본 발명의 용어 "투여"란, 임의의 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 제공하는 것을 의미하며, 본 발명의 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 국소 투여, 비내 투여, 폐내투여, 직장내 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수도 있다. 바람직한 투여방식 및 제제는 정맥 주사제, 피하 주사제, 피내 주사제, 근육 주사제, 점적 주사제 등이다. 주사제는 생리식염액, 링겔액 등의 수성 용제, 식물유, 고급 지방산 에스테르(예, 올레인산에칠 등), 알코올 류(예, 에탄올, 벤질알코올, 프로필렌글리콜, 글리세린 등) 등의 비수성 용제 등을 이용하여 제조할 수 있고, 변질 방지를 위한 안정화제(예, 아스코르빈산, 아황산수소나트륨, 피로아황산나트륨, BHA, 토코페롤, EDTA 등), 유화제, pH 조절을 위한 완충제, 미생물 발육을 저지하기 위한 보존제(예, 질산페닐수은, 치메로살, 염화벤잘코늄, 페놀, 크레솔, 벤질알코올 등) 등의 약학적 담체를 포함할 수 있다.

[0120] 본 발명에서 유효성분과 결합하여 사용된 "치료학적으로 유효한 양"이란 용어는 대상 질환을 예방 또는 치료하는데 유효한 피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체 화합물, 이의 토토머 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 양을

의미한다.

[0121] 본 발명의 약학적 조성물은 예방 또는 치료하고자 하는 질환의 종류에 따라, 유효성분으로서 피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체 화합물, 이의 토토머 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 이외의 공지된 각 질환의 예방 또는 치료에 사용되는 공지의 약물을 추가로 포함할 수 있다. 예컨대, 비만 및 당뇨병을 비롯한 대사성질환 또는 비알코올성 지방간염의 예방 또는 치료에 사용되는 경우 유효성분으로서 피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체 화합물, 이의 토토머 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 이외에 공지된 약물을 추가로 포함할 수 있고, 이들 질환의 치료를 위해 공지된 다른 치료와 병용될 수 있다. 다른 치료에는 화학요법, 방사선 치료, 호르몬 치료, 골수 이식, 줄기-세포 대체치료, 다른 생물학적 치료, 면역치료 등이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

발명의 효과

[0122] 본 발명의 신규한 피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체는 비만 및 당뇨병을 비롯한 대사성질환 또는 비알코올성 지방간염의 치료 또는 예방에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0123] 도 1은 본 발명의 구체적인 실시예에 따라 합성한 피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체인 화합물 28을 이용한 3T3-L1 세포에서 지방 생성 분석(in vitro) 결과이다.

도 2는 비만 당뇨 모델인 DIO 마우스 모델에서 화합물 28의 체중변화 결과이다.

도 3은 비만 당뇨 모델인 DIO 마우스 모델에서 화합물 28의 혈중 지질 프로파일 결과이다.

도 4는 비만 당뇨 모델인 DIO 마우스 모델에서 화합물 28의 경구당부하검사 결과이다.

도 5는 고지방 식이와 CC14로 유발한 비알코올성 지방간염 동물모델에서 화합물 28의 혈중 ALT & TG 양 결과이다.

도 6은 고지방 식이와 CC14로 유발한 비알코올성 지방간염 동물모델에서 화합물 28의 Body weight & Fat weight 결과이다.

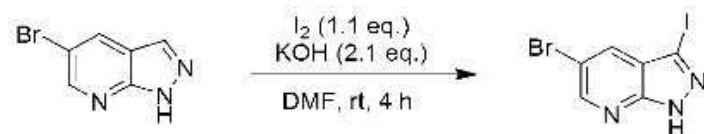
도 7은 고지방 식이와 CC14로 유발한 비알코올성 지방간염 동물모델에서 화합물 28의 steatosis 및 inflammation score 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0124] 이하, 실시예를 통하여 본 발명의 구성 및 효과를 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0125] 실시예 1: 5-브로모-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(5-bromo-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine; 화합물 1)의 제조

[0126] 1-1. 5-브로모-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조

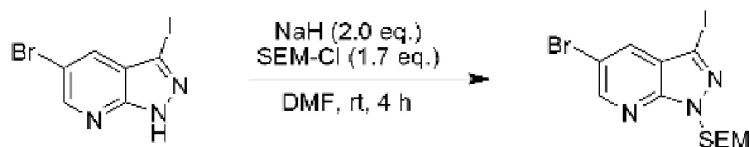


[0127]

[0128] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(990 mg, 5.0 mmol)을 DMF(17 mL)에 녹인 후, KOH(590 mg, 2.1 eq.)을 첨가하여 10분 동안 교반하였다. 이후 요오드(I₂; iodine, 1.396 g, 1.1 eq.)를 첨가하고 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, H₂O(20 mL)과 EtOAc(20 mL×3)로 추출하고, 유기층을 NaHCO₃(20 mL×2)로 세척하여 MgSO₄로 건조한 후 감압 농축하였다. 이후 EtOAc로 여과하여 59%(950 mg)의 수율로 표제화합물을 수득하였다.

[0129] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.22 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.1Hz, 1H).

[0130] 1-2. 5-브로모-3-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조

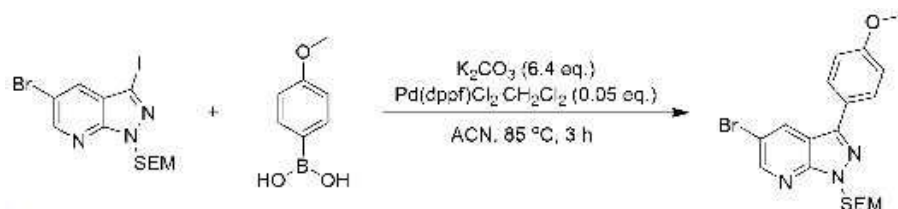


[0131]

[0132] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 상기 실시예 1-1로부터 수득한 화합물(680 mg, 2.1 mmol)을 DMF(5 mL)에 녹인 후, 얼음 수조를 이용하여 NaH(168 mg, 2.1 eq.)와 SEM-Cl(2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride, 637 μ L, 1.7 eq.)를 차례로 첨가하여 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, H₂O를 이용하여 담금질(quenching)한 후, H₂O(20 mL)과 EtOAc(20 mL \times 3)로 추출하고, 유기층을 NaHCO₃(20 mL \times 2)로 세척하여 MgSO₄로 건조한 후 감압 농축하였다. 이후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:Hex=1:19)로 분리하여 78%(742 mg)의 수율로 표제화합물을 수득하였다.

[0133] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J =2.1Hz, 1H), 7.96 (d, J =2.1Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.64 (t, J =8.2Hz, 2H), 0.92 (t, J =8.2Hz, 2H), -0.04 (s, 9H).

[0134] 1-3. 5-브로모-3-(4-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조

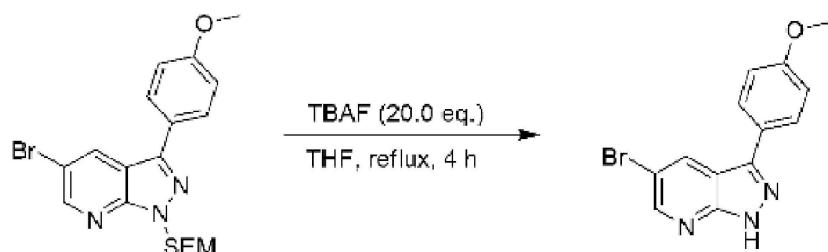


[0135]

[0136] MW 바이알에 상기 실시예 1-2로부터 수득한 화합물(545 mg, 1.2 mmol)을 아세트니트릴(4 mL)에 녹인 후, 4-메톡시페닐보론산(200 mg, 1.1 eq.), K₂CO₃(4 mL, 2M 수용액), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(50 mg, 0.05 eq.)을 넣고 85°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, H₂O(20 mL)과 EtOAc(20 mL \times 3)로 추출하고, 유기층을 MgSO₄로 건조한 후 감압 농축하였다. 이후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:Hex=1:19)로 분리하여 68%(353 mg) 수율로 표제화합물을 수득하였다.

[0137] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.43 (d, J =2.0Hz, 1H), 7.86 (d, J =8.6Hz, 2H), 7.04 (d, J =8.6Hz, 2H), 5.87 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (t, J =8.3Hz, 2H), 0.95 (t, J =8.3Hz, 2H), -0.04 (s, 9H).

[0138] 1-4. 5-브로모-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조



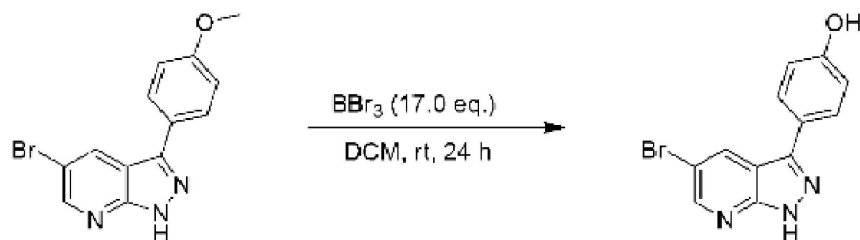
[0139]

[0140] MW 바이알에 상기 실시예 1-3으로부터 수득한 화합물(57 mg, 0.13 mmol), THF(2.2 mL)과 테트라부틸암모늄 플루오라이드(tetrabutylammonium fluoride; TBAF, 680 mg, 20.0 eq.)를 투입한 후, 4시간 동안 환류 반응시켰다. 반응 종료 후, AcOH를 첨가하여 pH 4가 되도록 조절하였다. H₂O(20 mL)과 EtOAc(20 mL \times 3)로 추출하고, 유기층을 MgSO₄로 건조한 후 감압 농축하였다. 이후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:Hex=1:2)로 분리하여 32%(13 mg) 수율로 표제화합물을 수득하였다.

[0141] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.17 (s, 1H), 8.63 (d, J =1.4Hz, 1H), 8.48 (d, J =1.8Hz, 1H), 7.86 (d,

$J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.06 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H).

[0142] 실시예 2: 4-(5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페놀(4-(5-bromo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)phenol; 화합물 2)의 제조



[0143]

[0144] 10 mL 둥근 바닥 플라스크에 상기 실시예 1에 따라 합성한 5-브로모-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(51 mg, 0.17 mmol)과 DCM(1.7 mL)을 투입한 후, 얼음 수조를 이용하여 보론 트리브로마이드(494 μL , 17.0 eq.)를 첨가하고, 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, H_2O (15 mL)과 DCM(15 mL \times 3)으로 추출하고, 유기층을 MgSO_4 로 건조한 후 감압 농축하였다. 이후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피($\text{EtOAc}:\text{Hex}=1:2$)로 분리하여 49%(24 mg) 수율로 표제화합물을 수득하였다.

[0145] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.81 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.74 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H).

[0146] 실시예 3: 4-(5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)벤조산(4-(5-bromo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)benzoic acid; 화합물 3)의 제조

[0147] 3-1. 메틸 4-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)벤조에이트의 제조

[0148] 4-메톡시페닐보론산 대신에 4-(메톡시카보닐)페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0149] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 8.02 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 5.90 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.70 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.95 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), -0.04 (s, 9H).

[0150] 3-2. 4-(5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)벤조산의 제조

[0151] 상기 실시예 3-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0152] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.92 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.67 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 8.07 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H).

[0153] 실시예 4: 5-브로모-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(5-bromo-3-(3-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine; 화합물 4)의 제조

[0154] 4-1. 5-브로모-3-(3-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조

[0155] 4-메톡시페닐보론산 대신에 3-메톡시페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0156] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.5 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 8.14 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 5.92 (s, 2H), 3.71 (t, $J = 8.3\text{ Hz}$, 2H), 0.96 (t, $J = 8.3\text{ Hz}$, 2H), -0.04 (s, 9H).

[0157] 4-2. 5-브로모-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조

[0158] 상기 실시예 4-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시

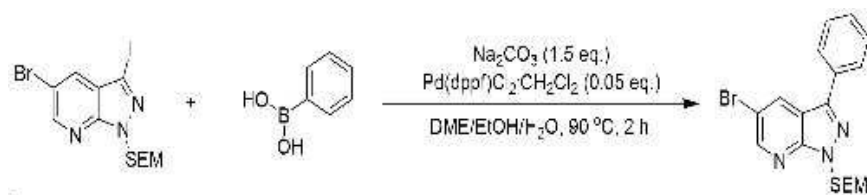
켜 표제화합물을 합성하였다.

- [0159] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.01 (dd, J = 8.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).
- [0160] 실시예 5: 3-(5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)아닐린(3-(5-bromo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)aniline; 화합물 5)의 제조
- [0161] 5-1. 3-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)아닐린의 제조
- [0162] 4-메톡시페닐보론산 대신에 3-아미노페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0163] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, J =2.0Hz, 1H), 8.47 (d, J =2.0Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 3H), 6.80-6.76 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.71 (t, J =8.3Hz, 2H), 0.97 (t, J =8.3Hz, 2H), -0.02 (s, 9H).
- [0164] 5-2. 3-(5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)아닐린의 제조
- [0165] 상기 실시예 5-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0166] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, J =2.1Hz, 1H), 8.63 (d, J =2.0Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.68 (d, J =7.5Hz, 1H).
- [0167] 실시예 6: 5-브로모-3-(피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(5-bromo-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine; 화합물 6)의 제조
- [0168] 6-1. 5-브로모-3-(피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조
- [0169] 4-메톡시페닐보론산 대신에 피리딘-5-일보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0170] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (d, J =7.2Hz, 3H), 8.68 (d, J =2.0Hz, 1H), 8.44 (d, J =2.0Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.71 (t, J =8.3Hz, 2H), 0.96 (t, J =8.3Hz, 2H), -0.03 (s, 9H).
- [0171] 6-2. 5-브로모-3-(피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조
- [0172] 상기 실시예 6-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0173] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 2H), 9.25 (s, 1H), 9.02 (d, J =2.1Hz, 1H), 8.69 (d, J =2.0Hz, 1H).
- [0174] 실시예 7: 5-브로모-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (5-bromo-3-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine; 화합물 7)의 제조
- [0175] 7-1. 5-브로모-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조
- [0176] 4-메톡시페닐보론산 대신에 2-메톡시피리딘-5-일보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0177] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (s, 2H), 8.64 (d, J =2.1Hz, 1H), 8.37 (d, J =2.1Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.73 (t, J =8.3Hz, 2H), 0.95 (t, J =8.3Hz, 2H), -0.04 (s, 9H).
- [0178] 7-2. 5-브로모-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조
- [0179] 상기 실시예 7-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0180] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 4.0 (s, 3H).

- [0181] 실시예 8: 5-브로모-3-(1H-인돌-6-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(5-bromo-3-(1H-indol-6-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine; 화합물 8)의 제조
- [0182] 8-1. 5-브로모-3-(1H-인돌-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조
- [0183] 4-메톡시페닐보론산 대신에 1H-인돌-6-일보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0184] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.53 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (dd, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.72 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 0.96 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), -0.04 (s, 9H).
- [0185] 8-2. 5-브로모-3-(1H-인돌-6-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조
- [0186] 상기 실시예 8-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0187] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.23 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.56 (s, 1H).
- [0188] 실시예 9: 5-브로모-3-(티오펜-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(5-bromo-3-(thiophen-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine; 화합물 9)의 제조
- [0189] 9-1. 5-브로모-3-(티오펜-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조
- [0190] 4-메톡시페닐보론산 대신에 티오펜-3-일보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0191] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.68 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.94 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), -0.04 (s, 9H).
- [0192] 9-2. 5-브로모-3-(티오펜-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조
- [0193] 상기 실시예 9-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0194] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.90 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.63 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H).
- [0195] 실시예 10: 3-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-bromo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine; 화합물 10)의 제조
- [0196] 10-1. 3-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조
- [0197] 4-메톡시페닐보론산 대신에 1-벤질-1H-피라졸-4-일보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0198] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 5H), 5.81 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.63 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.92 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), -0.06 (s, 9H).
- [0199] 10-2. 3-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조
- [0200] 상기 실시예 10-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0201] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 5H), 5.40 (s, 2H).

[0202] 실시예 11: 5-브로모-3-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(5-bromo-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine; 화합물 11)의 제조

[0203] 11-1. 5-브로모-3-페닐-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조



[0204]

[0205] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-브로모-3-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸[3,4-b]피리딘 (182 mg, 0.4 mmol)을 DME(5 mL), EtOH(2 mL), H₂O(1 mL)에 녹인 후, 페닐보론산(49 mg, 1.0 eq.), Na₂CO₃(64g, 1.0eq.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(16 mg, 0.05 eq.)을 넣고 90 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, H₂O(15 mL)과 EtOAc(15 mL×3)로 추출하고, 유기층을 MgSO₄로 건조한 후 감압 농축하였다. 이후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:Hex=1:19)로 분리하여 95%(155 mg) 수율로 표제화합물을 수득하였다.

[0206] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.45 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.54-7.41 (m, 3H), 5.88 (s, 2H), 3.70 (t, J=8.3Hz, 2H), 0.95 (t, J=8.3Hz, 2H), -0.04 (s, 9H).

[0207] 11-2. 5-브로모-3-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조

[0208] 상기 실시예 11-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0209] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.65 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.04 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.55-7.44 (m, 3H).

[0210] 실시예 12: 5-브로모-3-(3-니트로페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(5-bromo-3-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine; 화합물 12)의 제조

[0211] 12-1. 5-브로모-3-(3-니트로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조

[0212] 4-메톡시페닐보론산 대신에 3-니트로페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0213] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81(s, 1H), 8.66 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.49 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.29 (dd, J=7.9Hz, 1H), 7.71 (t, J=8.0Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.72 (t, J=8.3Hz, 2H), 0.96 (t, J=8.3Hz, 2H), -0.03 (s, 9H).

[0214] 12-2. 5-브로모-3-(3-니트로페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조

[0215] 상기 실시예 12-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0216] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.68 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.53 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.91 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.72 (t, J=8.0Hz, 1H).

[0217] 실시예 13: 5-브로모-3-(4-니트로페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(5-bromo-3-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine; 화합물 13)의 제조

[0218] 13-1. 5-브로모-3-(4-니트로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조

[0219] 4-메톡시페닐보론산 대신에 4-니트로페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0220] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.5 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.39 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.14

(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 5.92 (s, 2H), 3.71 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.96 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), -0.04 (s, 9H).

[0221] **13-2. 5-브로모-3-(4-니트로페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조**

[0222] 상기 실시예 13-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0223] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 8.13 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H).

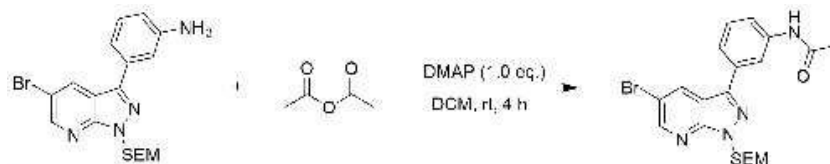
[0224] **실시예 14: N-(3-(5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)아세트아미드(N-(3-(5-bromo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)phenyl)acetamide; 화합물 14)의 제조**

[0225] **14-1. 3-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)아닐린의 제조**

[0226] 4-메톡시페닐보론산 대신에 3-아미노페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0227] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.26 (m, 3H), 6.78-6.75 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.69 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 0.94 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), -0.04 (s, 9H).

[0228] **14-2. N-(3-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)아세트아미드의 제조**



[0229]

[0230] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 상기 실시예 14-1로부터 수득한 화합물(1.2123 g, 3.0 mmol), DMAP(367 mg, 1.0 eq.), DCM(6 mL)을 투입하고 상온에서 10분 동안 교반하였다. 이후, 무수아세트산(312 μL , 1.1 eq.)를 천천히 넣어주고, 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, H_2O (15 mL)과 EtOAc(15 mL \times 3)로 추출하고, 유기층을 MgSO_4 로 건조한 후 감압 농축하였다. 이후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:Hex=1:2)로 분리하여 53%(718 mg) 수율로 표제화합물을 수득하였다.

[0231] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.69-7.59 (m, 2H), 7.46 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.88 (s, 2H), 3.69 (t, $J=8.23\text{Hz}$, 2H), 2.25 (s, 3H), 0.95 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), -0.04 (s, 9H).

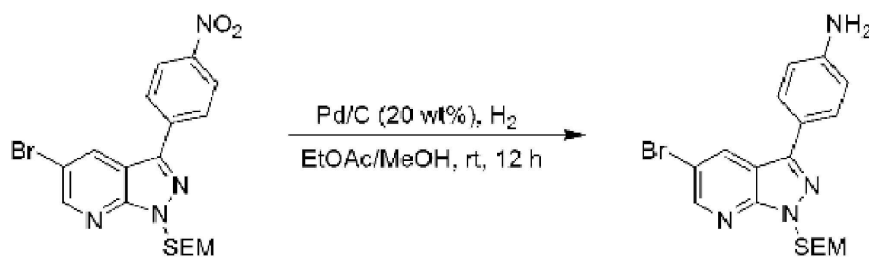
[0232] **14-3. N-(3-(5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)아세트아미드의 제조**

[0233] 상기 실시예 14-2로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0234] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.08 (s, 1H), 8.73 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.65 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.69 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.43 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 2.08 (s, 3H).

[0235] **실시예 15: N-(4-(5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)아세트아미드(N-(4-(5-bromo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)phenyl)acetamide; 화합물 15)의 제조**

[0236] **15-1. 4-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)알라닌의 제조**



[0237]

[0238]

50 mL 둥근 바닥 플라스크에 상기 실시예 13-1에 따라 합성한 화합물(1.5871 g, 3.5 mmol)을 EtOAc(5 mL)와 MeOH(15 mL)에 녹인 후, 팔라듐(317 mg, 20wt%)을 넣고 수소풍선을 꽂아 교반하였다. 반응 종료 후, 셀라이트 필터를 통해 팔라듐을 제거하고, 회전증발기(rotavapor)로 용매를 제거하였다. 이후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:Hex=1:2)로 분리하여 46%(684 mg) 수율로 표제화합물을 수득하였다.

[0239]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.20–7.16 (m, 1H), 6.81 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 5.90 (s, 2H), 3.70 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.95 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), -0.06 (s, 9H).

[0240]

15-2. N-(4-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)아세트아미드의 제조

[0241]

상기 실시예 15-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 13-2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0242]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.6 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.0 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 5.92 (s, 2H), 3.71 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 2.23 (s, 3H), 0.95 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), -0.06 (s, 9H).

[0243]

15-3. N-(4-(5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)아세트아미드의 제조

[0244]

상기 실시예 15-2로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0245]

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.09 (s, 1H), 8.59–8.55 (m, 1H), 7.97 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.74 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.28–7.24 (m, 1H), 2.08 (s, 3H).

[0246]

실시예 16: 1-(4-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)에탄논(1-(4-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)phenyl)ethanone; 화합물 16)의 제조

[0247]

16-1. 5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조

[0248]

5-브로모-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 대신에 5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0249]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.63 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 0.92 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), -0.05 (s, 9H).

[0250]

16-2. 5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조

[0251]

5-브로모-3-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 대신에 상기 실시예 16-1로부터 수득한 5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을, 4-메톡시페닐보론산 대신에 4-아세틸페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0252]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.72 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 5.91 (s, 2H), 3.68 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 0.95 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), -0.04

(s, 9H).

[0253] **16-3. 5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조**

[0254] 상기 실시예 16-2로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0255] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.93 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.63 (s, 3H).

[0256] **실시예 17: 5-(2,5-디플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(5-(2,5-difluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine; 화합물 17)의 제조**

[0257] **17-1. 5-(2,5-디플루오로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조**

[0258] 4-아세틸페닐보론산 대신에 2,5-디플루오로페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 16-2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0259] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.72 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 5.91 (s, 2H), 3.68 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 0.95 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), -0.04 (s, 9H).

[0260] **17-2. 5-(2,5-디플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조**

[0261] 상기 실시예 17-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0262] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.39 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 1H).

[0263] **실시예 18: 5-(피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(5-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine; 화합물 18)의 제조**

[0264] **18-1. 5-(피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조**

[0265] 4-아세틸페닐보론산 대신에 피리미딘-5-일보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 16-2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0266] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.28 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.79 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.18 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.68 (t, $J = 8.2\text{ Hz}$, 2H), 0.95 (t, $J = 8.2\text{ Hz}$, 2H), -0.04 (s, 9H).

[0267] **18-2. 5-(피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조**

[0268] 상기 실시예 18-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0269] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 8.95 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.68 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.26 (s, 1H).

[0270] **실시예 19: 5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(5-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine; 화합물 19)의 제조**

[0271] **19-1. 5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조**

[0272] 4-아세틸페닐보론산 대신에 2-메톡시피리미딘-5-일보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 16-2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

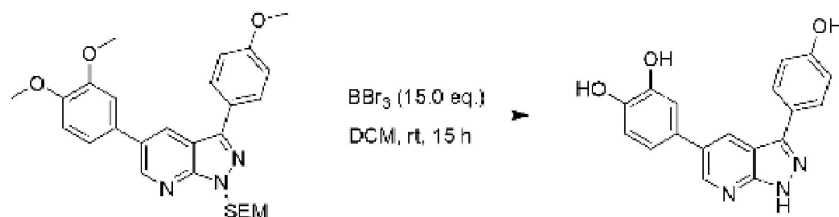
[0273] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 2H), 8.72 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.67 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 0.94 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), -0.04 (s, 9H).

- [0274] **19-2. 5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조**
- [0275] 상기 실시예 19-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0276] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01 (s, 2H), 8.87 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.22 (s, 1H), 3.98 (s, 1H).
- [0277] **실시예 20: 5-(티오펜-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(5-(thiophen-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine; 화합물 20)의 제조**
- [0278] **20-1. 5-(티오펜-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조**
- [0279] 4-아세틸페닐보론산 대신에 티오펜-3-일보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 16-2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0280] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.67 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 0.94 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), -0.05 (s, 9H).
- [0281] **20-2. 5-(티오펜-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조**
- [0282] 상기 실시예 20-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0283] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 3H).
- [0284] **실시예 21: 5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(5-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine; 화합물 21)의 제조**
- [0285] **21-1. 5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조**
- [0286] 4-아세틸페닐보론산 대신에 1-벤질-1H-피라졸-4-일보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 16-2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0287] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.41-7.29 (m, 5H), 5.86 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.65 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 0.92 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), -0.06 (s, 9H).
- [0288] **21-2. 5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조**
- [0289] 상기 실시예 21-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0290] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.41-7.29 (m, 5H).
- [0291] **실시예 22: 5-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(5-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine; 화합물 22)의 제조**
- [0292] 반응물로서, 5-브로모-3-(4-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 대신에 5-페닐-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0293] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (s, 1H), 8.29 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H).
- [0294] **실시예 23: 4-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)벤조산(4-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)benzoic acid; 화합물 23)의 제조**

- [0295] **23-1. 메틸 4-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)벤조에이트의 제조**
- [0296] 4-아세틸페닐보론산 대신에 4-(메톡시카보닐)페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 16-2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0297] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.27(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.18(s, 1H), 8.14(d, $J=3.7\text{Hz}$, 2H), 7.69(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 5.91(s, 2H), 3.96(s, 3H), 3.68(t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.95(t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), -0.04(s, 9H).
- [0298] **23-2. 4-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)벤조산의 제조**
- [0299] 상기 실시예 23-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0300] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.90 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.58 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.89 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H).
- [0301] **실시예 24: 3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)아닐린(3-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)aniline; 화합물 24)의 제조**
- [0302] **24-1. 3-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)아닐린의 제조**
- [0303] 4-아세틸페닐보론산 대신에 3-아미노페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 16-2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0304] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.29 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.73 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.67 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.94 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), -0.05 (s, 9H).
- [0305] **24-2. 3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)아닐린의 제조**
- [0306] 상기 실시예 24-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0307] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.71 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.13 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.59 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 5.20 (s, 2H).
- [0308] **실시예 25: 5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine; 화합물 25)의 제조**
- [0309] **25-1. 5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조**
- [0310] 5-브로모-3-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 대신에 5-브로모-3-(4-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을, 4-메톡시페닐보론산 대신에 3,4-디메톡시페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0311] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 7.94 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.17 (dd, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.10-6.99 (m, 4 H), 7.10 (dd, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.04-6.95 (m, 4H), 3.96 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 0.97 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 0.03 (s, 9H).
- [0312] **25-2. 5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조**
- [0313] 상기 실시예 25-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0314] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.20-

7.00 (m, 5H), 3.99 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

[0315] 실시예 26: 4-(3-(4-히드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)벤젠-1,2-디올(4-(3-(4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)benzene-1,2-diol; 화합물 26)의 제조



[0316]

[0317] 10 mL 둥근 바닥 플라스크에 상기 실시예 25-1에 따라 합성한 화합물(290 mg, 0.6 mmol)과 DCM(2 mL)을 투입한 후, 얼음 수조를 이용하여 보론 트리브로마이드(1.54 mL, 15.0 eq.)를 첨가하고, 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, H₂O(15 mL)과 DCM(15 mL×3)으로 추출하고, 유기층을 MgSO₄로 건조한 후 감압 농축하였다. 이후 MeOH로 여과하여 40%(78 mg) 수율로 고체의 표제화합물을 수득하였다.

[0318] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.70 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.44 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.11 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.1Hz, 2H), 6.97-6.88 (m, 3H).

[0319] 실시예 27: 4,4'-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3,5-디일)디페놀(4,4'-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3,5-diyl)diphenol; 화합물 27)의 제조

[0320] 27-1. 3,5-비스(4-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조

[0321] 5-브로모-3-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 대신에 5-브로모-3-(4-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0322] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 4 H), 5.93 (s, 2H), 3.88 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 3.74 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 0.04 (s, 9H).

[0323] 27-2. 4,4'-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3,5-디일)디페놀의 제조

[0324] 5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 대신에 3,5-비스(4-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을 사용하는 것과 반응을 15시간 대신에 24시간을 수행하는 것을 제외하고는 상기 실시예 26과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0325] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.58 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 8.1 Hz, 4H).

[0326] 실시예 28: N-(4-(3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-yl)페닐)아세트아미드(N-(4-(3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)phenyl)acetamide; 화합물 28)의 제조

[0327] 28-1. 3-(4-메톡시페닐)-5-(4-니트로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조

[0328] 5-브로모-3-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 대신에 5-브로모-3-(4-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을, 4-메톡시페닐보론산 대신에 4-니트로페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0329] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.95 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 0.03 (s, 9H).

[0330] 28-2. 4-(3-(4-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)아닐린의 제조

[0331] 5-브로모-3-(4-니트로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 대신에 3-(4-메톡시페

닐)-5-(4-니트로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 15-1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0332] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 0.97 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 0.04 (s, 9H).

[0333] **28-3. N-(4-(3-(4-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)아세트아미드의 제조**

[0334] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 상기 실시예 28-2로부터 수득한 화합물(134 mg, 0.3 mmol), 무수아세트산(43 μL , 1.5 eq.), 아세트산(8.6 mL)을 투입하고 110 $^\circ\text{C}$ 에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, H_2O (15 mL)과 EtOAc(15 mL \times 3)로 추출하고, 유기층을 MgSO_4 로 건조한 후 감압 농축하였다. 이후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=19:1)로 분리하여 65% 수율로 표제화합물을 수득하였다.

[0335] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (q, J = 8.9 Hz, 4H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 0.97 (t, J = 8.3 Hz, 2H), -0.04 (s, 9H).

[0336] **28-4. N-(4-(3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-yl)페닐)아세트아미드의 제조**

[0337] 5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 대신에 N-(4-(3-(4-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)아세트아미드를 사용하는 것과 반응을 15시간 대신에 24시간을 수행하는 것을 제외하고는 상기 실시예 26과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0338] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.05 (s, 1H), 8.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.75 (q, J = 8.9 Hz, 5H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

[0339] **실시예 29: 1-(4-(3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)우레아(1-(4-(3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)phenyl)urea; 화합물 29)의 제조**

[0340] **29-1. 1-(4-(3-(4-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)우레아의 제조**

[0341] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 상기 실시예 28-2로부터 수득한 화합물(134 mg, 0.3 mmol), 구연산(576 mg, 10.0 eq.), 만니톨(546 mg, 10.0 eq.), 우레아(270 mg, 15.0 eq.), 아이오딘(8 mg, 0.1 eq.)을 투입하고 80 $^\circ\text{C}$ 에서 6시간 동안 교반하였다. 이후 상온으로 온도를 낮춘 뒤, H_2O (15 mL)과 EtOAc(15 mL \times 3)로 추출하고, 유기층을 MgSO_4 로 건조한 후 감압 농축하였다. 이후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=49:1)로 분리하여 혼합물 상 태인 표제화합물을 수득하였다.

[0342] **29-2. 1-(4-(3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)우레아의 제조**

[0343] 5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 대신에 1-(4-(3-(4-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b] 피리딘-5-일)페닐)우레아를 사용하는 것과 반응을 15시간 대신에 24시간을 수행하는 것을 제외하고는 상기 실시예 26과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0344] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.73-7.65 (m, 5H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).

[0345] **실시예 30: N-(4-(3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)아세트아미드(N-(4-(3-(4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)phenyl)acetamide; 화합물 30)의 제조**

[0346] **30-1. 4-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페놀의 제조**

[0347] 4-메톡시페닐보론산 대신에 4-하이드록시페닐보론산을 사용하는 것과 3.0 당량의 K_2CO_3 를 사용하는 것을 제외하

고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0348] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60~8.60 (d, 1H), 8.43~8.43 (d, 1H), 7.82~7.77 (m, 2H), 7.01~6.96 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.73~3.67 (m, 2H), 0.99~0.93 (m, 2H), 0.05 (s, 9H)

[0349] **30-2. 4-(5-(4-니트로페닐)-1-((2-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페놀의 제조**

[0350] 5-브로모-3-아이오도-1-((2-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 대신에 4-(5-브로모-1-((2-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페놀을 사용하는 것과 4-메톡시페닐보론산 대신에 4-니트로페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0351] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 9.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.85 (s, 2H), 3.68 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 8.0 Hz, 2H), -0.09 (s, 9H)

[0352] **30-3. 4-(5-(4-아미노페닐)-1-((2-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페놀의 제조**

[0353] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 상기 실시예 30-1에 따라 합성한 4-(5-(4-니트로페닐)-1-((2-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페놀(225 mg, 0.49 mmol)을 THF(3 mL)과 MeOH(6 mL)에 녹인 후, Pd/C(45 mg)을 넣고 수소풍선을 꽂아 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 셀라이트 필터를 통해 팔라듐을 제거하고, 회전증발기로 용매를 제거하였다. 이후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:Hexane=1:1)로 분리하여 76%의 수율로 표제화합물을 수득하였다.

[0354] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.80 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.65 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.85 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.09 (s, 9H).

[0355] **30-4. N-(4-(3-(4-하이드록시페닐)-1-((2-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)아세트아미드의 제조**

[0356] N-(4-(3-(4-메톡시페닐)-1-((2-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)아세트아미드 대신에 4-(5-(4-아미노페닐)-1-((2-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페놀을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 28-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0357] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (dd, J = 3.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (q, J = 9.4 Hz, 4H), 7.00 (dd, J = 3.4 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 0.97 (t, J = 8.3 Hz, 2H), -0.04 (s, 9H).

[0358] **30-5. N-(4-(3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)아세트아미드의 제조**

[0359] 상기 실시예 30-3로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0360] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.64 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.74 (q, J = 8.8 Hz, 4H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H).

[0361] **실시예 31: 1-(4-(3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)우레아(1-(4-(3-(4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)phenyl)urea; 화합물 31)의 제조**

[0362] 상기 실시예 29-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0363] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.53 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.69 (d, J =

8.4 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H).

[0364] 실시예 32: N-(4-(3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)메탄설폰아미드(N-(4-(3-(4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)phenyl)methanesulfonamide; 화합물 32)의 제조

[0365] 32-1. N-(4-(3-(4-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)메탄설폰아미드의 제조

[0366] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 상기 실시예 28-2로부터 수득한 화합물(134 mg, 0.3 mmol), methanesulfonyl chloride(47 μ L, 2.0 eq.), 물(8.7 mL)을 투입하고 상온에서 10시간 동안 교반하였다. 이후 H₂O(15 mL)과 EtOAc(15 mL \times 3)로 추출하고, 유기층을 MgSO₄로 건조한 후 감압 농축하였다. 이후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=49:1)로 분리하여 90% 수율로 표제화합물을 수득하였다.

[0367] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 0.98 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 0.04 (s, 9H).

[0368] 32-2. N-(4-(3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)메탄설폰아미드의 제조

[0369] 5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 대신에 상기 실시예 29-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것, BBr₃ 15당량 대신에 17당량을 사용하는 것, 반응을 15시간 대신에 24시간 수행하는 것을 제외하고는 상기 실시예 26와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0370] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.79 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H).

[0371] 실시예 33: 3,3'-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3,5-디일)디페놀(3,3'-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3,5-diyl)diphenol; 화합물 33)의 제조

[0372] 33-1. 3,3'-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3,5-디일)디페놀의 제조

[0373] 1.1 당량의 4-메톡시페닐보론산 대신에 2.2 당량의 3-하이드록시페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0374] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.91 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.96 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.75 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 0.97 (t, J = 8.3 Hz, 2H), -0.05 (s, 9H).

[0375] 33-2. 3,3'-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3,5-디일)디페놀의 제조

[0376] 상기 실시예 33-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0377] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.62 (s, 2H), 8.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.33 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 9.5 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

[0378] 실시예 34: 3,5-디페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(3,5-diphenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine; 화합물 34)의 제조

[0379] 34-1. 5-브로모-3-페닐-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘과 3,5-디페닐-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조

[0380] MW 바이알에 상기 실시예 1-2로부터 수득한 화합물(1 g, 2.2 mmol) dimethoxyethane/에탄올/H₂O(5/2/1, 16 mL)

L)에 녹인 후, 페닐보론산(295 mg, 1.1 eq.), Na₂CO₃(349 mg, 1.5 eq.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(90 mg, 0.05 eq.)을 넣고 90 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, H₂O(20 mL)과 EtOAc(20 mL×3)로 추출하고, 유기층을 MgSO₄로 건조한 후 감압 농축하였다. 이후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:Hex=1:9)로 분리하여 5-브로모-3-페닐-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘과 3,5-디페닐-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을 각각 76%와 12% 수율로 획득하였다.

[0381] 5-브로모-3-페닐-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54-7.41 (m, 3H), 5.88 (s, 2H), 3.70 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 8.3 Hz, 2H), -0.04 (s, 9H).

[0382] 3,5-디페닐-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.56-7.40 (m, 7H), 5.97 (s, 2H), 3.76 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 8.3 Hz, 2H), -0.03 (s, 9H).

[0383] 34-2. 3,5-디페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조

[0384] 상기 실시예 34-1로부터 수득한 3,5-디페닐-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0385] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.58-7.41 (m, 6H).

[0386] 실시예 35: 4-(3-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페놀(4-(3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)phenol; 화합물 35)의 제조

[0387] 35-1. 4-(3-페닐-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페놀의 제조

[0388] 5-브로모-3-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 대신에 5-브로모-3-페닐-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을, 4-메톡시페닐보론산 대신에 4-하이드록시페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0389] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.56-7.42 (m, 5H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.96 (s, 2H), 3.74 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 8.3 Hz, 2H), -0.04 (s, 9H).

[0390] 35-2. 4-(3-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페놀의 제조

[0391] 상기 실시예 35-1로부터 수득한 4-(3-페닐-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페놀을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0392] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.82 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

[0393] 실시예 36: N-(3-(5-(3,4-디메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)아세트아미드(N-(3-(5-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)phenyl)acetamide; 화합물 36)의 제조

[0394] 36-1. N-(3-(5-(3,4-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)아세트아미드의 제조

[0395] 5-브로모-3-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 대신에 N-(3-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)아세트아미드를, 4-메톡시페닐보론산 대신에 3,4-디메톡시페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0396] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.4 Hz,

1H), 7.55-7.44 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.73 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 0.97 (t, J = 8.3 Hz, 2H), -0.04 (s, 9H).

[0397] **36-2. N-(3-(5-(3,4-디메톡시페닐))-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)아세트아미드의 제조**

[0398] 상기 실시예 36-1로부터 수득한 N-(3-(5-(3,4-디메톡시페닐))-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)아세트아미드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0399] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H) 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 3.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

[0400] **실시예 37: N-(3-(5-(3,4-디하이드록시페닐))-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)아세트아미드(N-(3-(5-(3,4-dihydroxyphenyl))-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)phenyl)acetamide; 화합물 37)의 제조**

[0401] 상기 실시예 36-2로부터 수득한 N-(3-(5-(3,4-디메톡시페닐))-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)아세트아미드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 32-2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0402] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.80-7.67 (m, 3H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 3.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H).

[0403] **실시예 38: 5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine; 화합물 38)의 제조**

[0404] **38-1. 5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조**

[0405] 5-브로모-3-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 대신에 5-브로모-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을, 4-메톡시페닐보론산 대신에 3,4-디메톡시페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0406] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (s, 2H), 8.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 3.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 8.3 Hz, 2H), -0.03 (s, 9H).

[0407] **38-2. 5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조**

[0408] 상기 실시예 38-1로부터 수득한 5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0409] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.40 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

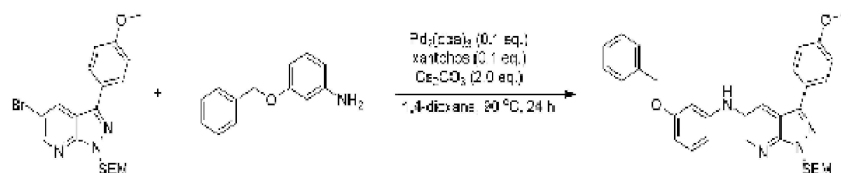
[0410] **실시예 39: 4-(3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)벤젠-1,2-디올(4-(3-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)benzene-1,2-diol; 화합물 39)의 제조**

[0411] 상기 실시예 38-2로부터 수득한 5-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 32-2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0412] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 3.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

[0413] 실시예 40: N-(3-(벤질옥시)페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민(N-(3-(benzyloxy)phenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-amine; 화합물 40)의 제조

[0414] 40-1. N-(3-(벤질옥시)페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민의 제조



[0415]

[0416] MW 바이알에 상기 실시예 1-3에 따라 합성한 5-브로모-3-(4-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(217 mg, 0.5 mmol), 3-벤질옥시아닐린(149 mg, 1.5 eq.), Pd₂(dba)₃(46 mg, 0.1 eq.), 크산포스(xantphos, 29 mg, 0.1 eq.), 세슘 카보네이트(326 mg, 2.0 eq.), 1,4-디옥산(1,4-dioxane, 2.5 mL)을 투입한 후, 90°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 셀라이트 필터한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:Hex=1:19)로 분리하여 crude 상태의 표제화합물(183 mg)을 수득하였다.

[0417] 40-2. N-(3-(벤질옥시)페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민의 제조

[0418] 상기 실시예 40-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0419] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.92 (s, 1H), 8.47 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.41-7.28 (m, 5H), 7.17 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.57-6.53 (m, 3H), 5.67 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

[0420] 실시예 41: N-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민(N-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-amine; 화합물 41)의 제조

[0421] 41-1. N-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민의 제조

[0422] 3-벤질옥시아닐린 대신에 3,5-비스(트리플루오로메틸)아닐린을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 40-1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0423] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.6Hz, 3H), 6.13 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (t, J=8.3Hz, 2H), 1.04 (t, J=8.3Hz, 2H), -0.01 (s, 9H).

[0424] 41-2. N-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민의 제조

[0425] 상기 실시예 41-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0426] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.73 (s, 1H), 8.50 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.04 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 3.87 (s, 3H).

[0427] 실시예 42: 3-(3-(4-메톡시페닐)-N-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민(3-(4-methoxyphenyl)-N-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-amine; 화합물 42)의 제조

[0428] 42-1. 3-(4-메톡시페닐)-N-페닐-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민의 제조

[0429] 3-벤질옥시아닐린 대신에 아닐린을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 40-1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0430] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03-6.89 (m, 6H), 5.89 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 0.97 (t, J = 8.1 Hz, 2H), -0.07

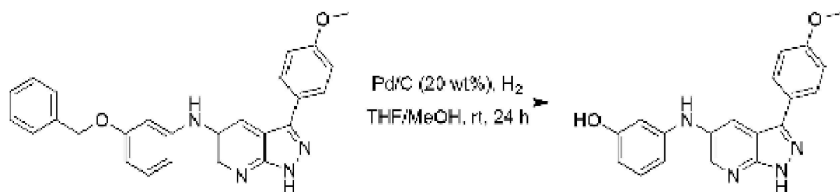
(s, 9H).

[0431] **42-2. 3-(3-(4-메톡시페닐)-N-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민)의 제조**

[0432] 상기 실시예 42-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0433] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05-6.90 (m, 7H), 3.87 (s, 3H).

[0434] **실시예 43: 3-(3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일아미노)페놀(3-(3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-ylamino)phenol; 화합물 43)의 제조**



[0435]

[0436] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 상기 실시예 40에 따라 합성한 N-(3-(벤질옥시)페닐)-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민(72 mg, 0.17 mmol)을 THF(5 mL)과 MeOH(3 mL)에 녹인 후, Pd/C(14 mg)을 넣고 수소풍선을 꽂아 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 셀라이트 필터를 통해 팔라듐을 제거하고, 회전증발기로 용매를 제거하였다. 이후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=49:1)로 분리하여 65%(35 mg) 수율로 표제화합물을 수득하였다.

[0437] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.51 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.37 (d, J =2.3Hz, 1H), 8.07 (d, J =5.3Hz, 1H), 7.85 (d, J =8.5Hz, 2H), 7.07 (d, J =8.5Hz, 2H), 6.99 (t, J =8.5Hz, 1H), 6.43 (d, J =8.5Hz, 2H), 6.20 (d, J =8.1Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

[0438] **실시예 44: N-(3-(벤질옥시)페닐)-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민(N-(3-(benzyloxy)phenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-amine; 화합물 44)의 제조**

[0439] **44-1. N-(3-(벤질옥시)페닐)-3-(3-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민의 제조**

[0440] 상기 실시예 4-2로부터 수득한 5-브로모-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 40-1와 동일한 방법으로 반응시켜 crude 화합물을 합성하였다.

[0441] **44-2. N-(3-(벤질옥시)페닐)-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민의 제조**

[0442] 상기 실시예 44-1로부터 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0443] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.43-7.28 (m, 6H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

[0444] **실시예 45: 3-((3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)아미노)페놀(3-((3-(3-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)amino)phenol; 화합물 45)의 제조**

[0445] 상기 실시예 44-2로부터 수득한 N-(3-(벤질옥시)페닐)-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 43과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.

[0446] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.22 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.40 (m, 3H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.49-6.46 (m, 2H), 6.24-6.21 (m, 1H), 3.84 (s, 3H).

[0447] **실시예 46: 3-(3-메톡시페닐)-N-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민(3-(3-methoxyphenyl)-N-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-amine; 화합물 46)의 제조**

- [0448] **46-1. 3-(3-메톡시페닐)-N-페닐-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민의 제조**
- [0449] 5-브로모-3-(4-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 대신에 상기 실시예 4-2로부터 수득한 5-브로모-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘을, 3-벤질옥시아닐린 대신에 아닐린을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 40-1와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0450] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.02-6.93 (m, 4H), 5.93 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 8.3 Hz, 2H), -0.00 (s, 9H).
- [0451] **46-2. 3-(3-메톡시페닐)-N-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민 의 제조**
- [0452] 상기 실시예 46-1로부터 수득한 3-(3-메톡시페닐)-N-페닐-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1-4와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 합성하였다.
- [0453] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 4H), 5.72 (s, 1H), 3.89 (s, 3H).
- [0454] **실험예 1. in vitro 화합물 28을 이용한 3T3-L1 세포에서의 지방 생성 분석**
- [0455] **1-1. 실험 세포**
- [0456] 3T3-L1 세포 (ATCC CL-173, 마우스 지방전구세포)는 American Type Culture Collection (Manassas, VA, USA)에서 구입하였다. 3T3-L1 세포를 콜라겐 (Corning, NY, USA)으로 코팅된 6-웰 플레이트에 50×10^4 로 시드하고 10% 소태아혈청(FBS), 100 $\mu\text{g/mL}$ 페니실린, 그리고 100 $\mu\text{g/mL}$ 스트렙토마이신이 보충된 Dulbecco의 변형된 Eagle 배지 (DMEM, Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)에서 유지하였다.
- [0457] 세포는 95 % 가습 공기가 있는 5 % CO_2 인큐베이터에서 37 $^\circ\text{C}$ 에서 성장되었다. 배양된 세포는 인슐린 (최종 농도 20 $\mu\text{g/mL}$), 3-이소부틸-1-메틸크산틴(3-isobutyl-1-methylxanthine, 최종 농도 0.5 mM) 및 덱사메타손 (dexamethasone, 최종 농도 1 μM)이 포함된 분화유도 각테일(DMI)로 4일 동안 처리한 후 추가 4일 동안 인슐린 (20 $\mu\text{g/mL}$)으로 대체하여 지방세포로의 분화를 유도하였다. 배지는 2일마다 교체되었다.
- [0458] **1-2. 실험방법**
- [0459] 실험한 약물은 DMSO에 녹여 20 mM로 만든 후 보관하고 세포실험에서 분화유도 각테일 처리시 DMSO의 농도가 0.1%가 되게 약물의 농도를 희석하여 사용하였다.
- [0460] 붕소-디피로메텐(BODIPY) 493/503(Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)을 사용하여 지질 방울을 염색하였다. 핵은 4',6-디아미디노-2-페닐인돌 (DAPI, Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA)을 사용하여 염색되었다. BODIPY 493/503(2 mg/mL) 및 DAPI 스톱 용액(2 mg/mL)은 염색을 위해 Hanks Balanced Salts Solution (Gibco)에서 1/5000으로 희석되었다. 고정 염색을 위해 세포를 DPBS (Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline, Gibco)로 세척한 다음 4 % 파라포름알데히드 용액에서 10 분 동안 배양하였다. DPBS로 파라포름알데히드 용액을 제거한 후 0.25 % Triton X-100을 사용하여 10 분 동안 세포를 투과시켰다. DPBS로 투과 용액을 제거한 후 BODIPY 용액으로 10 분 동안 세포를 염색하였다. 염색된 세포 지질 방울을 DPBS로 세척한 다음 세포를 DAPI 용액으로 1 분 동안 염색하였다. 그 후, 세포를 DPBS로 세척하고 형광 현미경을 사용하여 시각화하였다.
- [0461] 본 발명의 피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체 화합물들의 10 μM 농도에서 in vitro adipogenesis assay 실험인 3T3-L1 세포에서의 지방 생성 분석 결과는 아래 표 1과 같다.

표 1

[0462]

화합물 번호	10 μM 에서 3T3-L1 세포에서의 지방 생성 억제 활성 (% inhibition)
화합물 2	61.9
화합물 4	41.1

화합물 24	46.3
화합물 25	100.0
화합물 27	99.1
화합물 28	89.5
화합물 33	58.9
화합물 35	37.2
화합물 36	26.8
화합물 37	38.2
화합물 38	30.0
화합물 42	25.8
화합물 46	61.1

[0463] 상기 표 1에 본 발명의 피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체 화합물에 대한 3T3-L1 세포에서의 지방 생성 억제 활성에 대한 분석결과에서 알 수 있듯이, 화합물 2, 화합물 25, 화합물 27, 화합물 28, 화합물 33, 화합물 46은 10 μ M 약물농도에서 우수한 50 %이상의 지방 생성 억제 활성을 보여주었다.

[0464] 도 1에 본 발명의 구체적인 실시예에 따라 합성한 피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체인 화합물 28을 이용한 3T3-L1 세포에서 지방 생성 분석(in vitro) 결과를 나타내었다.

[0465] 본 발명의 피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체 화합물 중에서 화합물 28을 선택하여 비만 및 당뇨병을 유발한 동물모델과 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis; NASH) 동물모델에서의 효과 실험을 진행하였다.

[0466] 실험예 2. 고지방 식이(High-fat diet, HFD) 유도 비만 및 당뇨병 동물 모델에서의 효능 평가

[0467] 2-1. 실험동물

[0468] 4주령 수컷 C57BL/6J 마우스는 오리엔트 바이오(한국 성남)에서 구입하였다. 모든 동물 실험은 동물 실험 지침에 따라 수행되었으며 한국화학연구원 동물 관리 및 사용위원회의 승인을 받았다. 모든 동물은 플라스틱 우리에 보관되었고 수돗물과 음식은 자유식이하도록 하였다. 통제된 온도 (23 ± 1 $^{\circ}$ C), 환기 (시간당 10-12회 공기 교체) 및 습도 (55 ± 5 %) 하에서 매일 07:00~19:00시까지 (12/12 명/암 사이클) 조명이 켜진 실내에서 조건 유지되었다.

[0469] C57BL/6J 마우스에서 5주령부터 시작하여 5 주 동안 지방으로부터 60 % 고지방 식단 (Diet Research Inc., New Brunswick, NJ, USA)을 공급함으로써 비만 및 당뇨병을 유도하였다.

[0470] 2-2. 실험방법

[0471] 로지글리타존(Combi-Blocks, San Diego, CA, USA) 및 제니칼(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)을 양성 대조군으로 사용되었다. 마우스를 6 개 그룹 (n=7)으로 나누고 9일 동안 일반식단(ND, Lean), DIO-vehicle, DIO-Rosiglitazone 10 mg/kg (10mg/kg 로지글리타존 포함), DIO-Xenical 20 mg/kg (20mg/kg 제니칼 포함), DIO-화합물 28 50 mg/kg (50mg/kg 화합물 28 포함), DIO-화합물 28 100 mg/kg (100 mg/kg 화합물 28 포함)을 먹였다. 모든 화합물을 0.5 % 카르복시메틸셀룰로오스에 용해시키고 경구 투여하였다.

[0472] 마우스의 혈액 샘플은 후안와 신경총에서 밤새 단식한 후 수집하여 헤파린 코팅된 모세관에 보관하였다. 혈액 샘플을 즉시 13,000 rpm에서 14 분 동안 원심 분리한 다음 분석 전까지 -20 $^{\circ}$ C에서 보관하였다. Respons 920 자동 생화학 분석기 (DiaSys, Holzheim, Germany)를 사용하여 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤 (HDL-C), 저밀도 지단백 콜레스테롤 (LDL-C) 및 중성 지방 (TG)의 농도를 측정하였다.

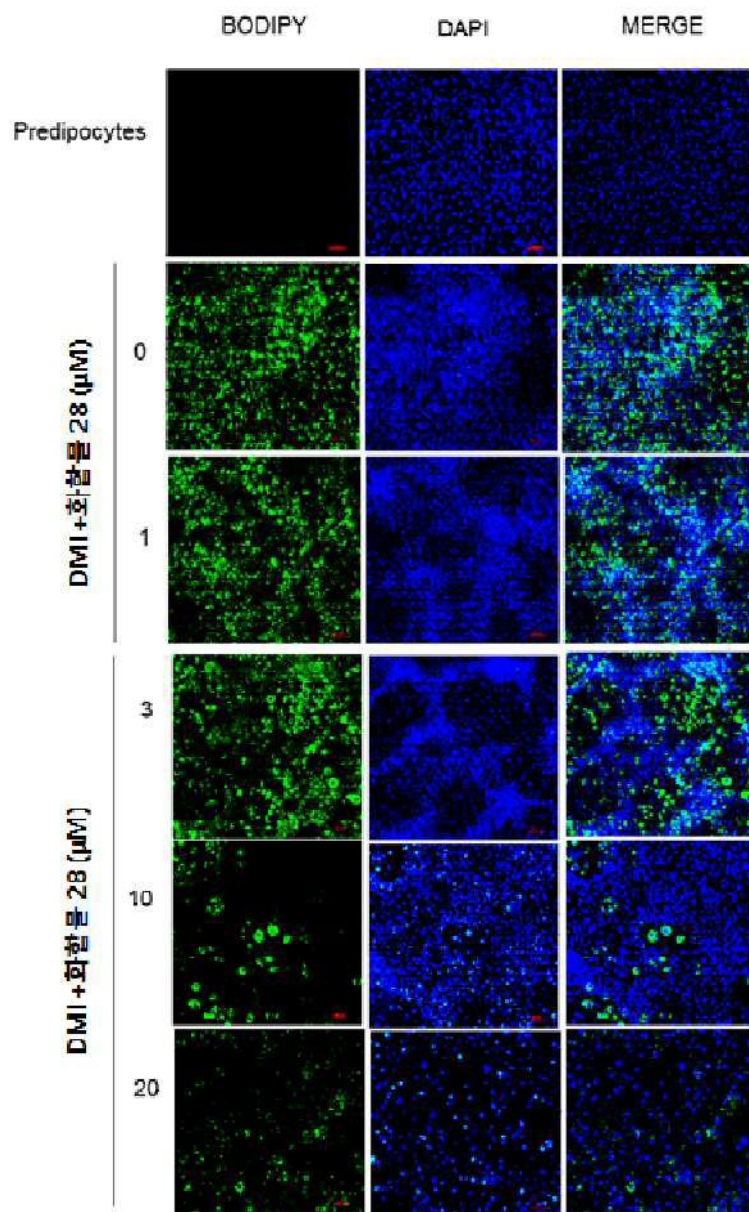
[0473] 경구당부하검사의 경우, 마우스에게 밤새 단식 후 0.2 g/mL의 포도당 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)을 경구 투여하였다. 혈액 샘플은 후안와 신경총에서 15분, 30분 및 60분 후에 채취하여 헤파린 코팅 모세관으로 옮겼다. 혈액 샘플은 즉시 13,000 rpm에서 14 분 동안 원심분리한 다음 분석 전에 -20 $^{\circ}$ C까지 보관하였다. 혈장 내 포도당은 Respons 920 자동 생화학 분석기 (DiaSys, Holzheim, Germany)를 사용하여 측정되었다. 혈장 인슐린 수치는 ultrasensitive 마우스/랫트 인슐린 ELISA 키트 (FUJIFILM Wako Shibayagi Corporation, Shibukawa, Japan)를 사용하여 측정되었다.

[0474] 도 2 내지 도 4에 본 발명의 구체적인 실시예에 따라 합성한 피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체 화합물 28을 이용한 in vivo DIO mice study의 body weight 결과(도 2), serum lipid profiles 결과(도 3) 및 oral glucose tolerance test 결과(도 4)를 각각 나타내었다.

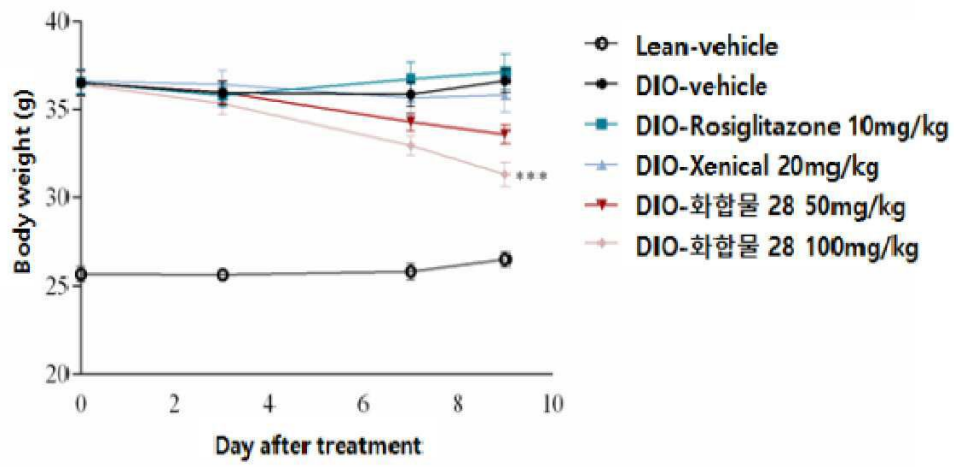
- [0475] 실험예 3. 고지방 식이(High-fat diet, HFD)와 사염화 탄소로 유발된 비알콜성지방간염 마우스 모델에서의 약물효능 평가
- [0476] 3-1. 실험동물
- [0477] 4주령 수컷 C57BL/6J 마우스는 오리엔트 바이오(한국 성남)에서 구입하였다. 모든 동물 실험은 동물 실험 지침에 따라 수행되었으며 한국화학연구원 동물 관리 및 사용위원회의 승인을 받았다. 모든 동물은 플라스틱 우리에 보관되었고 수돗물과 음식은 자유식이하도록 하였다. 통제된 온도 (23 ± 1 °C), 환기 (시간당 10-12회 공기 교체) 및 습도 (55 ± 5 %) 하에서 매일 07:00~19:00시까지 (12/12 명/암 사이클) 조명이 켜진 실내에서 조건 유지되었다.
- [0478] 3-2. 실험방법
- [0479] 엘라피브라노(MedKoo Biosciences, Inc., Morrisville, NC, USA)를 양성 대조군으로 사용되었다. 6주령에 도입한 C57BL/6 마우스를 7일간 안정화 한 후 실험기간동안 정상식이군 (퓨리나, 군포, 한국- Fat: 4.5%, Protein: 20.12%, Fiber: 3.5% 등) 1군과, 고지방식이(High fat diet: HFD)와 사염화 탄소(Carbon tetrachloride, CCL4)-투여군 4군으로 총 5군을 군당 5~9마리씩을 자유급이하였다. 고지방식은 60 Kcal%의 #D12492 (Reserch Diets inc, USA)를 구입하여 사용하였다. CCL4(Sigma-Aldrick, 289116-1L)는 4주동안 일주일에 2회 3ml/kg(1:49 corn-oil)으로 복강투여하였다. 약물투여는 CCL4투여 2주후부터 2주동안 매일 경구투여하였다. 실험 마지막날 절식하여 체중을 측정하고 후대정맥 채혈 후 피하지방 및 복부지방을 적출하여 총지방 무게를 측정하였다. 채혈 샘플은 Response 920 (DiaSys 독일) 자동혈액생화학분석장비를 사용하여 ALT와 TG를 분석하고, 각 조직 샘플은 10% neutral buffered formalin에 고정하여 조직슬라이드를 제작한 후 sirius red염색과 H&E 염색을 통해 Steatosis(지방증)와 Inflammation(염증)정도를 스코어링 하였다.
- [0480] 도 5 내지 도 7에 본 발명의 구체적인 실시예에 따라 합성한 피라졸로[3,4-b]피리딘 유도체인 화합물 28을 이용한 in vivo NASH mice study의 Body & Fat weight 결과(도 5), Blood biochemistry 결과(도 6) 및 NAFLD Activity Score 결과(도 7)을 각각 나타내었다.
- [0481] 양성대조 약물로 사용한 엘라피브라노(도 5~7에 'ELA'로 표시함)는 당뇨병, 인슐린 저항성, 이상 지질 혈증 및 비 알코올성 지방간 질환을 포함한 심근 대사 질환의 치료를 위해 Genfit에서 연구 개발중인 실험용 약물이다. 도 5에서 고지방식이와 사염화탄소에 유도된 비알콜성지방간염모델에서 혈중 ALT와 TG의 양이 증가되고 100 mg/kg으로 투여한 엘라피브라노에 의해 감소되었다. 도6에서 정상식이그룹인 LFD 그룹에 비해 고지방식이와 사염화탄소 투여 그룹에서 몸무게와 총지방량이 증가되었고 이 때 엘라피브라노를 투여한 그룹에서 감소경향을 관찰할 수 있었다. 도 7에서는 고지방식이와 사염화탄소 투여 그룹에서 steatosis와 inflammation score가 유의적으로 증가되었으며, 엘라피브라노를 투여한 그룹에서 유의적으로 steatosis와 inflammation score가 감소됨을 확인하였다.

도면

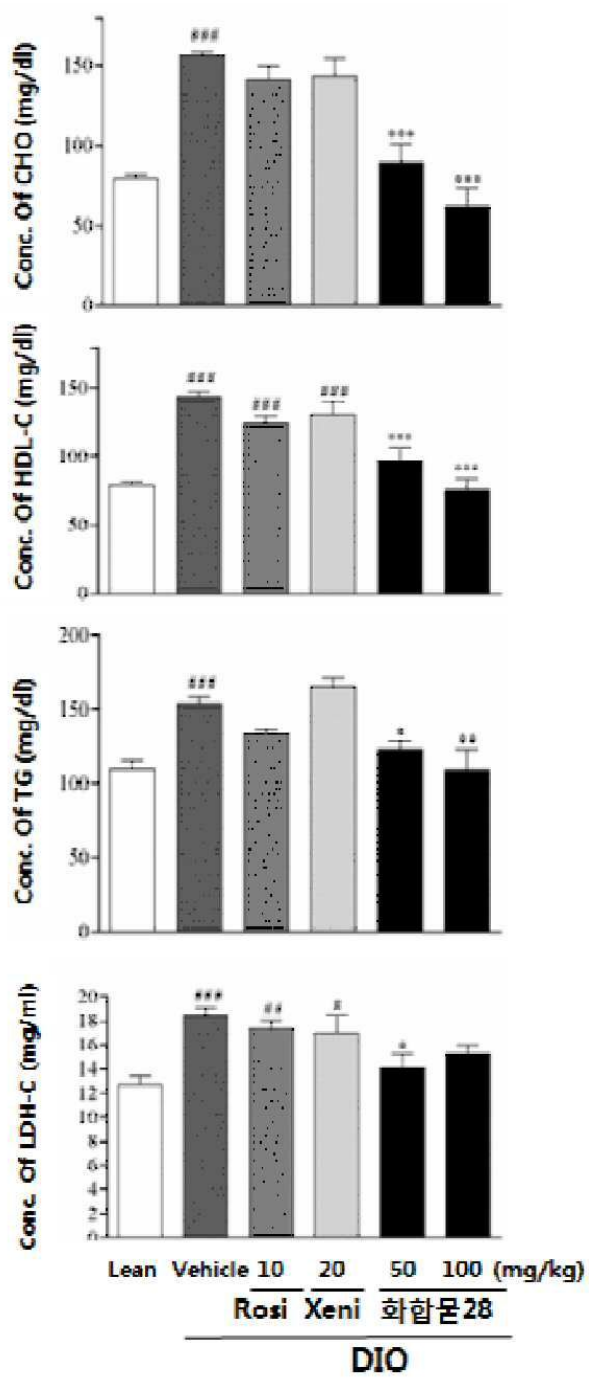
도면1



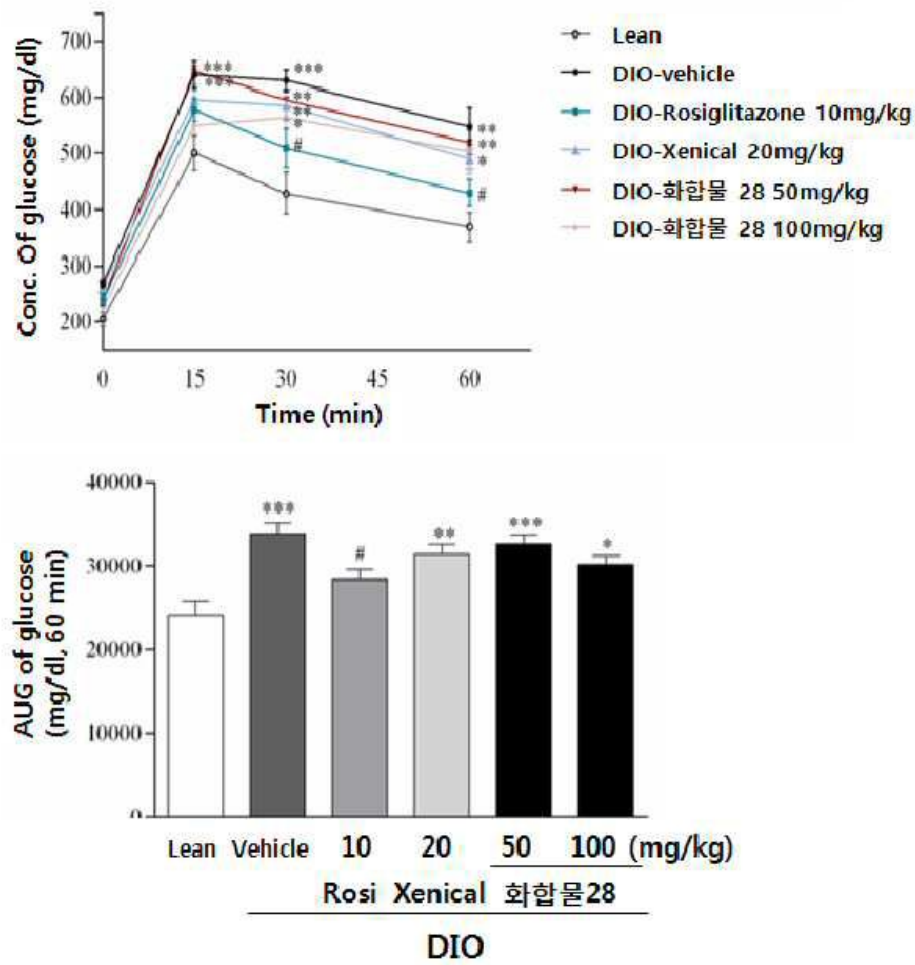
도면2



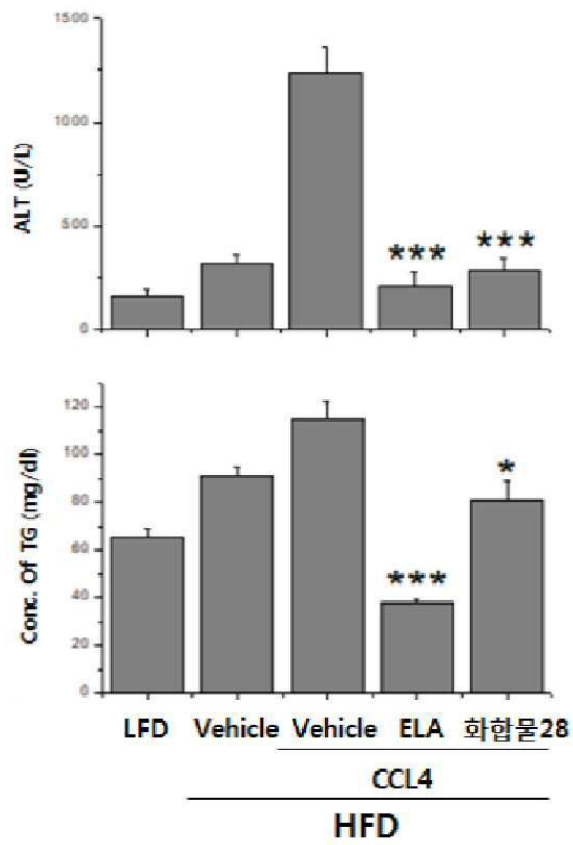
도면3



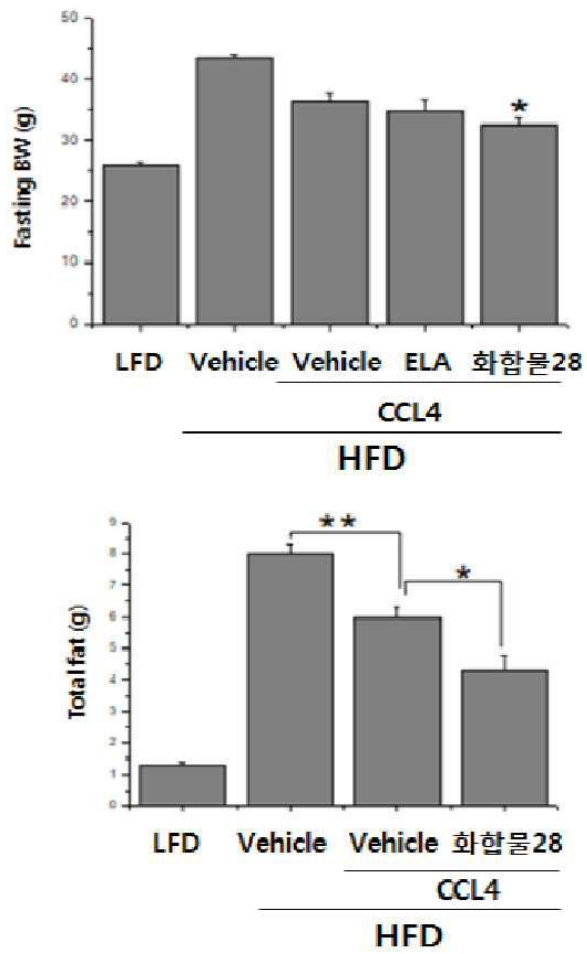
도면4



도면5



도면6



도면7

