

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2019-0071721

(43) 공개일자

2019년06월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/5355 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

C07D 451/02 (2006.01) C07D 491/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 487/04 (2013.01)

A61K 31/519 (2013.01)

(21) 출원번호

10-2019-7011777

(22) 출원일자(국제)

2017년10월31일

심사청구일자

없음

(85) 번역문제출일자

2019년04월23일

(86) 국제출원번호

PCT/EP2017/077920

(87) 국제공개번호

WO 2018/083103

국제공개일자

2018년05월11일

(30) 우선권주장

16196943.1 2016년11월02일

유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

얀센 파마슈티카 엔.브이.

벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30

(72) 발명자

판 로스브뤽 이브 에밀 마리아

벨기에왕국 2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀

센 파마슈티카 엔브이

부이즌스터스 페터 야코부스 요한네스 안토니우스

벨기에왕국 2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀

센 파마슈티카 엔브이

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 PDE2 억제제로서의 [1,2,4]트리아졸로[1,5-A]피리미딘 화합물

(57) 요약

본 발명은 포스포디에스테라아제 2(PDE2)의 억제제로서 신규의 [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-일 유도체에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 본 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 이러한 화합물 및 조성물의 제조 방법, 그리고 신경 및 정신 장애와 같이 PDE2가 관련되는 장애의 예방 및 치료를 위한 이러한 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/5355 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

C07D 451/02 (2013.01)

C07D 491/04 (2013.01)

(72) 발명자

프레스데른 가리

스페인 28042 마드리드 캄포 데 라스 나씨오네스
5° 플란타 5-7 에디피시오 존슨 앤 존슨 파세오
데 라스 도세 에스트렐라스 안센-실락 에스.에이.
내

자코비 에드가

벨기에왕국 2340 비어세 투른호우트세베크 30 안센
파마슈티카 엔브이

오엘리치 다니엘

벨기에왕국 2340 비어세 투른호우트세베크 30 안센
파마슈티카 엔브이

기즈센 헨리쿠스 야코부스 마리아

벨기에왕국 2340 비어세 투른호우트세베크 30 안센
파마슈티카 엔브이

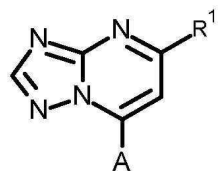
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 입체이성체 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

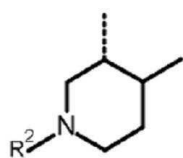
[화학식 I]



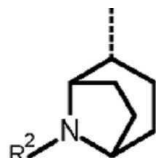
여기에서

R^1 은 CHF_2 또는 CH_3 이고;

A는 (a-1) 및 (a-2)로부터 선택되는 라디칼이고



(a-1),



(a-2); 여기서

R^2 는 2-피리딜, 1-이소퀴놀리닐, 4-퀴나졸리닐, 1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-일, 및 푸로[3,2-c]피리딘-4-일로부터 선택되고; 이들 각각은 할로, OH, -CN; 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택되는 할로 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택되는 할로 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬옥시; 및 1-모르폴리닐로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^2 는 2-피리딜 및 1-이소퀴놀리닐로부터 선택되고; 이들 각각은 할로, OH, -CN; 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택되는 할로 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택되는 할로 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬옥시로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되는 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 는 할로, OH, -CN; 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택되는 할로 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택되는 할로 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬옥시로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 1-이소퀴놀리닐인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 할로 치환기로 선택적으로 치환된 1-이소퀴놀리닐인 화합물.

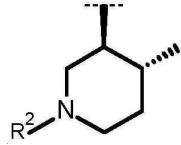
청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, A는 (a-1)인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, A는 화학식 a-1a를 갖는 라디칼 (a-1)인 화합물:

[화학식 a-1a]



청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 CHF₂인 화합물.

청구항 8

치료적 유효량의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 9

약제로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제8항에 따른 약제학적 조성물.

청구항 10

정신병적 장애 및 병태; 불안 장애; 행동 장애; 약물 남용; 감정 장애; 신경변성 장애; 증상으로써 주의력 및/또는 인지 결핍을 포함하는 장애 또는 병태; 기억 습득 및 고정과 관련된 장애; 뇌졸중; 및 자폐 장애의 군으로부터 선택되는 중추신경계 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제8항에 따른 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

정신병적 장애는 조현병; 정신분열형 장애; 분열정동형 장애; 망상 장애; 물질-유도 정신병적 장애; 편집형의 인격 장애; 및 조현병 유형의 인격 장애의 군으로부터 선택되고;

불안 장애는 공황 장애; 광장공포증; 특정 공포증; 사회 공포증; 강박 장애; 외상-후 스트레스 장애; 급성 스트레스 장애; 및 범불안 장애의 군으로부터 선택되고;

행동 장애는 헌팅턴병(Huntington's disease) 및 운동장애; 파킨슨병(Parkinson's disease); 하지 불안 증후군 및 본태성 진전; 투렛 증후군(Tourette's syndrome) 및 기타 틱 장애의 군으로부터 선택되고;

물질-유도 장애는 알코올 남용; 알코올 의존증; 알코올 금단; 알코올 금단 섬망; 알코올-유도 정신병적 장애; 암페타민 의존증; 암페타민 금단; 코카인 의존증; 코카인 금단; 니코틴 의존증; 니코틴 금단; 오피오이드 의존증 및 오피오이드 금단의 군으로부터 선택되고;

감정 장애는 우울증; 조병; 양극성 I 장애, 양극성 II 장애; 순환기분 장애; 감정부전 장애; 주요 우울 장애; 치료-저항성 우울증; 및 물질-유도 감정 장애로부터 선택되고;

신경변성 장애는 파킨슨병; 헌팅턴병; 치매; 알츠하이머병; 다발경색성 치매; AIDS-관련 치매 또는 전두측두엽 치매의 군으로부터 선택되고;

증상으로써 주의력 및/또는 인지 결핍을 포함하는 장애 또는 병태는 알츠하이머병 관련 치매; 다발경색성 치매; 루이 소체(Lewy body) 질환으로 인한 치매; 알코올성 치매 또는 물질-유도 지속성 치매; 두개강내 종양 또는 뇌 종양 관련 치매; 헌팅턴병 관련 치매; 파킨슨병 관련 치매; AIDS-관련 치매; 픽병(Pick's disease)으로 인한 치매; 크로이츠펠트 야곱병(Creutzfeldt-Jakob disease)으로 인한 치매; 섬망; 기억상실 장애; 외상-후 스트레스

장애; 뇌졸중; 진행성 핵상 마비; 정신 지체; 학습 장애; 주의력-결핍/과잉행동 장애(ADHD); 경도 인지 장애; 아스퍼거 증후군(Asperger's syndrome); 노화-관련 인지 손상; 및 시각, 주의력, 학습 또는 기억 관련 인지 손상의 군으로부터 선택되고;

기억 습득 및 고정 관련 장애는 기억 장애로부터 선택되는 것인 화합물 또는 약제학적 조성물.

청구항 12

약제학적으로 허용 가능한 담체를 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에서 정의되는 화합물의 치료적 유효량과 밀접하게 혼합하는 것을 특징으로 하는, 제8항에서 정의되는 바와 같은 약제학적 조성물의 제조 방법.

청구항 13

제10항 내지 제11항 중 어느 한 항에서 인용된 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 추가의 약제와 조합된 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 14

제10항 내지 제11항 중 어느 한 항에서 인용된 병태의 치료 또는 예방에서 동시적, 별개 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서,

(a) 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에서 정의되는 화합물; 및

(b) 추가의 약제를 포함하는 물품.

청구항 15

치료적 유효량의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제8항에 따른 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 정신병적 장애 및 병태; 불안 장애; 행동 장애; 약물 남용; 감정 장애; 신경변성 장애; 증상으로써 주의력 및/또는 인지 결핍을 포함하는 장애 또는 병태; 기억 습득 및 고정과 관련된 장애; 뇌졸중; 및 자폐 장애의 군으로부터 선택되는 장애의 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

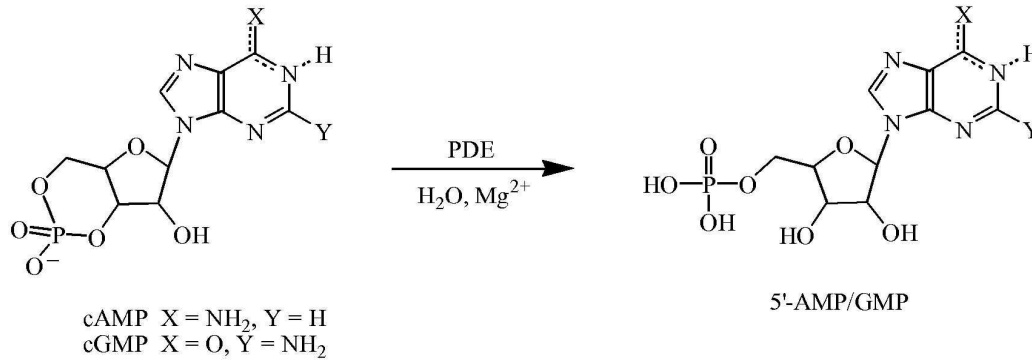
본 발명은 포스포디에스테라아제 2(PDE2)의 억제제로서 신규의 [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-일 유도체에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 본 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 이러한 화합물 및 조성물의 제조 방법, 그리고 신경 및 정신 장애와 같이 PDE2가 관련되는 장애의 예방 및 치료를 위한 이러한 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

포스포디에스테라아제(PDE)는 21개 유전자에 의해 암호화되고 구조적 및 기능적 특성에 따라 11개의 별개 패밀리로 세분되는 효소의 패밀리아이다. 이들 효소는 광범위하게 존재하는 세포내 제2 메신저인 3',5'-사이클릭 아데노신 모노포스페이트(cAMP) 및 3',5'-사이클릭 구아노신 모노포스페이트(cGMP)를 대사적으로 불활성화시킨다. 이들 2개의 메신저는 전-염증성 매개체 생산 및 작용, 이온 채널 기능, 근육 수축, 학습, 분화, 세포자멸, 지질 생성, 글리코젠 분해, 및 글루코코스 신생합성을 포함하는 매우 다양한 생물학적 과정을 조절한다. 이들은 단백질 키나아제 A(PKA) 및 단백질 키나아제 G(PKG)의 활성화에 의해 이를 수행하고, 차례로 무수한 생리적 반응을 조절하는 전사 인자 및 이온 채널을 포함하는 매우 다양한 기질을 포스포릴화한다. 뉴런에서, 이는 cAMP 및 cGMP-의존성 키나아제의 활성화 및 시냅스 전달의 예민한 조절뿐 아니라 뉴런 분화 및 생존에 관련되는 단백질의 후속 포스포릴화를 포함한다. cAMP 및 cGMP의 세포내 농도는 사이클라아제에 의한 생합성의 속도 및 PDE에 의한 분해의 속도에 의해 엄격하게 조절된다. PDE는 3'-에스테르 결합의 촉매적 가수분해에 의해 cAMP 및 cGMP를 불활성화시켜 불활성 5'-모노포스페이트를 형성하는 가수분해 효소이다(반응식 A).

[0003] [반응식 A]



[0004]

[0005] 기질 특이성을 기반으로 하여, PDE 패밀리는 3개 군으로 분류될 수 있다: i) PDE4, 7 및 8을 포함하는 cAMP-특이적 PDE; ii) cGMP-선택적 효소 PDE5, 6, 및 9; 및 iii) 이중-기질 PDE인 PDE1, 2 및 3뿐 아니라 PDE10 및 11.

[0006] 또한, PDE는 중추신경계를 포함하여 유기체 전반에 걸쳐 상이하게 발현된다. 이에 따라, 상이한 PDE 동질효소는 상이한 생리적 기능을 가질 수 있다. PDE 패밀리 또는 동질효소를 선택적으로 억제하는 화합물은 특정 치료적 활성, 더 적은 부작용, 또는 둘 다를 나타낼 수 있다.

[0007] 포스포디에스테라아제 2A(PDE2A)는 cAMP 및 cGMP의 분해를 통해(생물학적으로 관련된 제2 메신저인 cAMP 및 cGMP를 각각 비신호전달 AMP 및 GMP로 가수분해하는 것에 의해) 이들에 의해 매개되는 사이클릭 뉴클레오타이드 신호전달에 의존하는 세포내 신호전달 기전을 불활성화한다. 이러한 신호전달 경로는 시냅스 가소성의 유도에 관련된 유전자의 조절에 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이에 따라 PDE2의 약리학적 억제는 증가된 수준의 시냅스 가소성을 야기하여(학습 및 기억의 근원적인 상관관계), PDE2A 조절이, 예를 들어 조현병, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease) 및 인지 기능장애와 관련된 다른 CNS 장애와 같은 장애로 고통 받는 사람에서 보이는 인지 결손을 완화하기 위한 표적이 될 수 있음을 시사한다.

[0008] 포스포디에스테라아제 2A(PDE2A)는 말초 조직에 비해 뇌에서 더 풍부하게 발현된다. 변연계(동종피질, 해마, 편도체, 고삐핵, 기저핵)에서 PDE2의 높은 발현은 PDE2가 감정, 지각, 주의력, 학습 및 기억에 관련되는 뉴런 신호전달을 조절할 수 있음을 시사한다. 추가로, PDE2는 측좌핵, 후 신경구(olfactory bulb), 후 결절(olfactory tubercle) 및 편도체에서 발현되어, PDE2가 불안 및 우울증에도 관련될 수 있다는 시사를 뒷받침한다. (예를 들어, Lakics, V. et al. (2010) Quantitative comparison of phosphodiesterase mRNA distribution in human brain and peripheral tissues. Neuropharmacol. 59, 367-374 참조).

[0009] 추가로, PDE2 억제제는 산화적 스트레스-유도 불안의 감소에 유익한 것을 보여주어, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 다발성 경화증과 같이 산화적 스트레스를 수반하는 신경정신학적 및 신경변성 장애에서 불안의 치료에 있어서의 이들의 사용을 뒷받침한다.

[0010] PDE2 억제제는 시냅스 전달의 장기 강화작용을 향상시키고 래트에서 사회적 인지 시험과 물체 인식에서 기억 습득 및 고정을 개선하는 것을 보여주었다. 더욱이, PDE2 억제제는 마우스에서 T-미로에서의 MK-801 유도 작업 기억 결손을 역전시키는 것을 보여주었다. PDE2 억제제는 또한, 강제 수영 시험 및 명/암 박스 모델에서 활성을 나타내고; 상승된 플러스-미로, 구멍-판 및 개방-필드 시험에서 불안완화-유사 효과를 보이고 세포자멸 및 행동에서 스트레스-유도 변화를 방지하는 것을 보여주었다.

[0011] 따라서, PDE2 억제제는 기억 결함, 인지 장애, 불안, 양극성 장애 및 우울증의 치료에 유용할 수 있다.

[0012] WO2015/164508(Dart Neuroscience, LLC)에서는 PDE2 억제제로서 치환된 [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-일 화합물을 개시한다.

[0013] 유리한 특성의 균형을 갖는 PDE2 억제제 화합물에 대한 요구가 여전히 존재한다.

발명의 내용

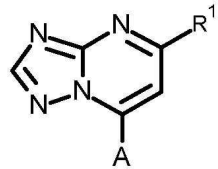
해결하려는 과제

[0014] PDE2 효소 활성과 관련된 질환의 치료에 잠재적으로 유용할 수 있는 신규의 PDE2 억제제를 제공하는 것이 본 발명의 목적이다.

과제의 해결 수단

[0015] 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 입체이성체 형태, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 용매 화물에 관한 것으로,

[0016] [화학식 I]

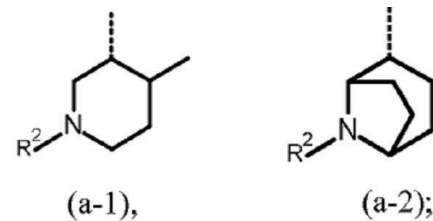


[0017]

[0018] 여기에서

[0019] R¹은 CHF₂ 또는 CH₃이고;

[0020] A는 (a-1) 및 (a-2)로부터 선택되는 라디칼이고



[0021] 여기에서

[0022] R²는 2-피리딜, 1-이소퀴놀리닐, 4-퀴나졸리닐, 1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-일, 및 푸로[3,2-c]피리딘-4-일로부터 선택되고; 이들 각각은 할로, OH, -CN; 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택되는 할로 치환기로 선택적으로 치환된 C₁-₄알킬; 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택되는 할로 치환기로 선택적으로 치환된 C₁-₄알킬옥시; 및 1-모르폴리닐로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0023] 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 본원에 기술되는 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물은 본 발명의 예시이다. 본 발명의 일례는 본원에 기술되는 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 혼합하는 것에 의해 만들어지는 약제학적 조성물이다. 본원에 기술되는 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 혼합하는 단계를 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법은 본 발명을 예시하는 것이다.

[0024] 치료적 유효량의 본원에 기술되는 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기술되는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 뉴런 가소성을 향상시키는 방법은 본 발명의 추가의 예시이다.

[0025] 치료적 유효량의 본원에 기술되는 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기술되는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 포함하는, PDE2 효소에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법은 본 발명을 예시하는 것이다.

[0026] 치료적 유효량의 본원에 기술되는 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기술되는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 포함하는, PDE2 효소를 억제하는 방법은 본 발명을 추가로 예시하는 것이다.

[0027] 본 발명의 예는 치료적 유효량의 본원에 기술되는 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기술되는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 신경 및 정신 장애로 구성되는 군으로부터 선택되는 장애를 치료하는 방법이다.

[0028] 본 발명의 예는 치료적 유효량의 본원에 기술되는 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용

가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기술되는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 정신병적 장애 및 병태; 불안 장애; 행동 장애; 약물 남용; 감정 장애; 신경변성 장애; 증상으로써 주의력 및/또는 인지 결핍을 포함하는 장애 또는 병태; 기억 습득 및 고정과 관련된 장애; 뇌졸중; 및 자폐 장애로부터 선택되는 신경 및 정신 장애의 군으로부터 선택되는 장애를 치료하는 방법이다.

[0029] 본 발명의 예는 치료적 유효량의 본원에 기술되는 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기술되는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 신경 및 정신 장애로 구성되는 군으로부터 선택되는 장애를 치료하는 방법이다.

[0030] 본 발명의 예는 치료적 유효량의 본원에 기술되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물, 또는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 정신병적 장애 및 병태; 불안 장애; 행동 장애; 약물 남용; 감정 장애; 신경변성 장애; 증상으로써 주의력 및/또는 인지 결핍을 포함하는 장애 또는 병태; 기억 습득 및 고정과 관련된 장애; 뇌졸중; 및 자폐 장애로부터 선택되는 신경 및 정신 장애의 군으로부터 선택되는 장애를 치료하는 방법이다.

[0031] 약제로 사용하기 위한, 본원에 기술되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물, 또는 약제학적 조성물 또한 본 발명을 예시하는 것이다.

[0032] 인간을 포함하는 포유류에서 포스포디에스테라아제 2 기능장애와 관련된 다양한 신경 및 정신 장애의 위험의 치료, 예방, 완화, 제어 또는 감소에 사용하기 위한 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물, 또는 약제학적 조성물은 본 발명을 추가로 예시하는 것으로, 이의 치료 또는 예방은 포스포디에스테라아제 2의 억제에 의해 영향을 받거나 촉진된다.

[0033] 본 발명의 예는 정신병적 장애 및 병태; 불안 장애; 행동 장애; 약물 남용; 감정 장애; 신경변성 장애; 증상으로써 주의력 및/또는 인지 결핍을 포함하는 장애 또는 병태; 기억 습득 및 고정과 관련된 장애; 뇌졸중; 및 자폐 장애로부터 선택되는 다양한 장애의 위험의 치료, 예방, 완화, 제어 또는 감소에 사용하기 위한, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본 발명에 따른 약제학적 조성물이다.

[0034] 본 발명의 예는 치료적 유효량의 본원에 기술되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 알츠하이머병, 경도 인지 장애, 노망, 치매, 루이 소체(Lewy body) 치매, 다운 증후군(Down's syndrome), 뇌졸중 관련 치매, 파킨슨병 관련 치매 및 베타-아밀로이드 관련 치매로 구성되는 군으로부터 선택되는 장애, 바람직하게는 알츠하이머병을 치료하는 방법이다.

[0035] 본 발명의 다른 예는, 이를 필요로 하는 대상에서 (a) 알츠하이머병, (b) 경도 인지 장애, (c) 노망, (d) 치매, (e) 루이 소체 치매, (f) 다운 증후군, (g) 뇌졸중 관련 치매, (h) 파킨슨병 관련 치매, (i) 베타-아밀로이드 관련 치매, (j) 우울 장애 및 (k) 불안 장애를 치료하는 데 사용하기 위한, 본원에 기술되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

도면의 간단한 설명

[0036] 도 1a 및 1b는 대상 섬유 시냅스에서 약한 HFS-유도의 장기 강화작용(long term potentiation, LTP)에 대한 화합물 1의 효과를 보여준다. 이 화합물은 불량한 용해도를 갖는 것으로 보고되었고 조직으로의 침투는 LTP의 유도를 촉진하지 않았다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 "C₁₋₄알킬"은 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 포화된 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소 라디칼, 예를 들어 메틸, 에틸, 1-프로필, 1-메틸, 부틸, 1-메틸-프로필, 2-메틸-1-프로필, 1,1-디메틸에틸 등으로 정의된다. "C₁₋₄알킬옥시"는 C₁₋₄알킬이 본원에 정의되는 바와 같은 에테르 라디칼을 나타낼 것이다. "할로"는 플루오로, 클로로 및 브로모를 나타낼 것이다. "C₃₋₇사이클로알킬"은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 나타낼 것이다.

[0038] 용어 "치환된"이 본 발명에 사용되는 경우라면 언제나, 달리 명시되거나 문맥으로부터 명확하지 않는 한, 이는 "치환된"을 사용한 표현에서 지정된 원자 또는 라디칼 상에 있는 1개 이상의 수소, 바람직하게는 1 내지 3개의

수소, 또는 1 내지 2개의 수소, 또는 1개의 수소가 지정된 기로부터 선택되는 기로 대체되지만, 단 정상 원자가 는 초과하지 않고, 이 치환으로 말미암아 화학적으로 안정한 화합물, 즉 반응 혼합물로부터 유용한 순도로의 분리, 및 치료제로의 제형화를 견딜 정도로 충분히 강력한 화합물이 야기되는 것을 나타냄을 의미한다.

- [0039] 본원에서 사용되는 용어 "대상"은 동물, 바람직하게는 포유류, 가장 바람직하게는 치료, 관찰 또는 실험의 대상 이거나 대상이었던 인간을 말한다.
- [0040] 본원에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 치료 중인 질환 또는 장애의 증상의 완화를 비롯하여, 연구자, 수의 사, 의사 또는 다른 임상치의 연구 대상이 되고 있는 조직계, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제의 양을 의미한다.
- [0041] 본원에서 사용되는 용어 "조성물"은 특정된 성분을 특정된 양으로 포함하는 생성물뿐만 아니라, 특정된 성분을 특정된 양으로 조합함으로써 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함하고자 한다.
- [0042] 이상 및 이하에서, 용어 "화학식 I의 화합물"은 이의 부가염, 용매화물 및 입체이성체를 포함하는 의미를 갖는 다.
- [0043] 이상 또는 이하에서 용어 "입체이성체" 또는 "입체화학적 이성체 형태"는 상호 교환 가능하게 사용된다.
- [0044] 본 발명은 순수한 입체이성체로서 또는 2가지 이상의 입체이성체의 혼합물로서의 화학식 I의 화합물의 모든 입 체이성체를 포함한다.
- [0045] 거울상 이성체는 서로 겹쳐지지 않는(non-superimposable) 거울상인 입체이성체이다. 한 쌍의 거울상 이성체의 1:1 혼합물은 라세미체 또는 라세미 혼합물이다.
- [0046] 부분입체 이성체(diastereomer 또는 diastereoisomer)는 거울상 이성체가 아닌 입체이성체로, 즉, 이들은 거울 상으로서 관련되지 않는다. 따라서, 본 발명은 거울상 이성체, 부분입체 이성체, 라세미체를 포함한다.
- [0047] 본 발명에 따른 화합물에서, 쉼기 모양의 평행선으로 나타낸 결합(---||)은 그림의 평면 아래로 투사되는 결합 을 나타내는 한편, 굵은 쉼기 모양으로 나타낸 결합(---|)은 그림의 평면 위로 투사되는 결합을 나타낸다.
- [0048] 절대 배열은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 시스템에 따라 특정된다. 비대칭 원자에서의 배열은 R 또 는 S 중 어느 하나로 특정된다. 절대 배열이 알려지지 않은 분해 화합물은, 이들이 편광면을 회전시키는 방향에 따라 (+) 또는 (-)로 지정될 수 있다.
- [0049] 특정 입체이성체가 확인될 때, 이는 상기 입체이성체에 다른 입체이성체가 실질적으로 없음을 의미하며, 즉, 상 기 입체이성체가 50% 미만, 바람직하게는 20% 미만, 더욱 바람직하게는 10% 미만, 한층 더 바람직하게는 5% 미 만, 특히 2% 미만, 그리고 가장 바람직하게는 1% 미만의 다른 입체이성체와 결부되는 것을 의미한다. 따라서, 화학식 I의 화합물이, 예를 들어 (R)로서 명시될 때, 이는 해당 화합물에 (S) 이성체가 실질적으로 없음을 의미 한다.
- [0050] 더욱이, 본 발명의 화합물에 대한 결정 형태의 일부는 다형체로서 존재할 수 있고 그대로 본 발명에 포함시키고 자 한다. 또한, 본 발명의 화합물의 일부는 물(즉, 수화물) 또는 통상의 유기 용매와 용매화물을 형성할 수 있 고, 이러한 용매화물도 본 발명의 범주 내에 포함시키고자 한다.
- [0051] 의약에 사용하기 위한, 본 발명의 화합물의 염은 비-독성 "약제학적으로 허용 가능한 염"으로 언급된다. 그러나, 다른 염이 본 발명에 따른 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조에 유용할 수 있다. 본 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염에는, 예를 들어 화합물의 용액을 약제학적으로 허용 가능한 산, 예를 들어 염화수소산, 황산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 벤조산, 시트르산, 타르타르산, 카르본 산 또는 인산의 용액과 혼합하는 것에 의해 형성될 수 있는 산 부가염이 포함된다. 더욱이, 본 발명의 화합물이 산성 모이어티를 갖는 경우, 이의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염은 알칼리 금속염, 예를 들어 나트륨 또 는 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적합한 유기 리간드와 형성되는 염, 예를 들어 4급 암모늄염을 포함할 수 있다.
- [0052] 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조에 사용될 수 있는 대표적인 산은 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 다: 아세트산, 2,2-디클로로-아세트산, 아실화된 아미노산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, (+)-캄포르산, 캄포르술폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남 산, 시트르산, 사이클람산, 에탄-1,2-디술폰산, 에탄술폰산, 2-하이드록시-에탄술폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락

타르산, 젠티신산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, D-글루쿠론산, L-글루탐산, 베타-옥소-글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염화수소산, (+)-L-락트산, (±)-DL-락트산, 락토비온산, 말레산, (-)-L-말산, 말론산, (±)-DL-만델산, 메탄술폰산, 나프탈렌-2-술폰산, 나프탈렌-1,5-디술폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 인산, L-피로글루탐산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바신산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 탄닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔술폰산, 트리플루오로메틸술폰산, 및 운데실렌산. 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조에 사용될 수 있는 대표적인 염기는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 암모니아, L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 수산화칼슘, 콜린, 디메틸에탄올아민, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-(디에틸아미노)-에탄올, 에탄올아민, 에틸렌-디아민, N-메틸-글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, L-리신, 수산화마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)-모르폴린, 피페라진, 수산화칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)-피롤리딘, 2급 아민, 수산화나트륨, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 수산화아연.

[0053] 본 발명의 화합물의 명칭은 Advanced Chemical Development, Inc., 소프트웨어(ACD/Name 제품 버전 10.01; Build 15494, 1 Dec 2006 또는 ACD/ChemSketch 제품 버전 12.5; Build 47877, 20 Apr 2011)를 사용하는 Chemical Abstracts Service(CAS)에 의해 합의된 명명 규칙에 따르거나, 또는 Advanced Chemical Development, Inc., 소프트웨어(ACD/Name 제품 버전 10.01.0.14105, October 2006)를 사용하는 International Union of Pure and Applied Chemistry(IUPAC)에 의해 합의된 명명 규칙에 따라 생성되었다. 호변이성체 형태의 경우, 도시된 호변이성체 형태의 구조의 명칭이 생성되었다. 다른 비-도시된 호변이성체 형태도 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0054] 본 발명은 이상에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물에 관한 것이다.

[0055] 특정 구현예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^2 는 2-피리딜 및 1-이소퀴놀리닐로부터 선택되고; 이들 각각은 할로, OH, -CN; 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택되는 할로 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택되는 할로 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬옥시로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0056] 특정 구현예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^2 는 할로, OH, -CN; 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택되는 할로 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택되는 할로 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬옥시로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 1-이소퀴놀리닐이다.

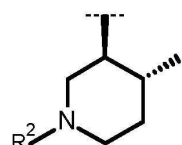
[0057] 특정 구현예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^2 는 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 할로 치환기로 선택적으로 치환된 1-이소퀴놀리닐이다.

[0058] 특정 구현예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^2 는 비치환된 1-이소퀴놀리닐이거나, 클로로 또는 브로모로 치환된 1-이소퀴놀리닐이다.

[0059] 특정 구현예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기에서 A는 본원에 기술되는 라디칼 (a-1)이다.

[0060] 특정 구현예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기에서 A는 화학식 a-1a의 라디칼 (a-1)이다.

[0061] [화학식 a-1a]

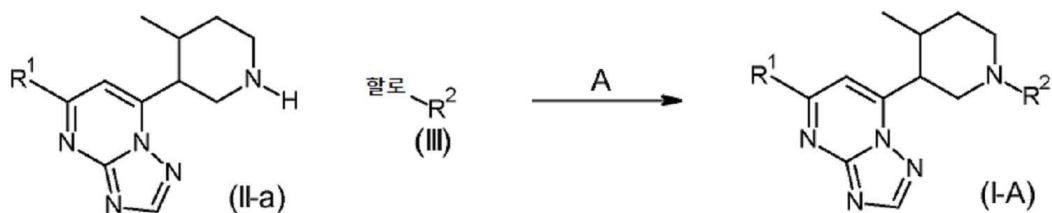


[0062]

[0063] 화합물의 제조

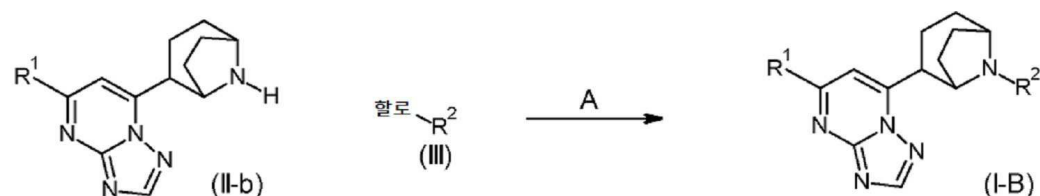
[0064] 실험 절차 1

[0065] [반응식 1a]



[0066]

[0067] [반응식 1b]

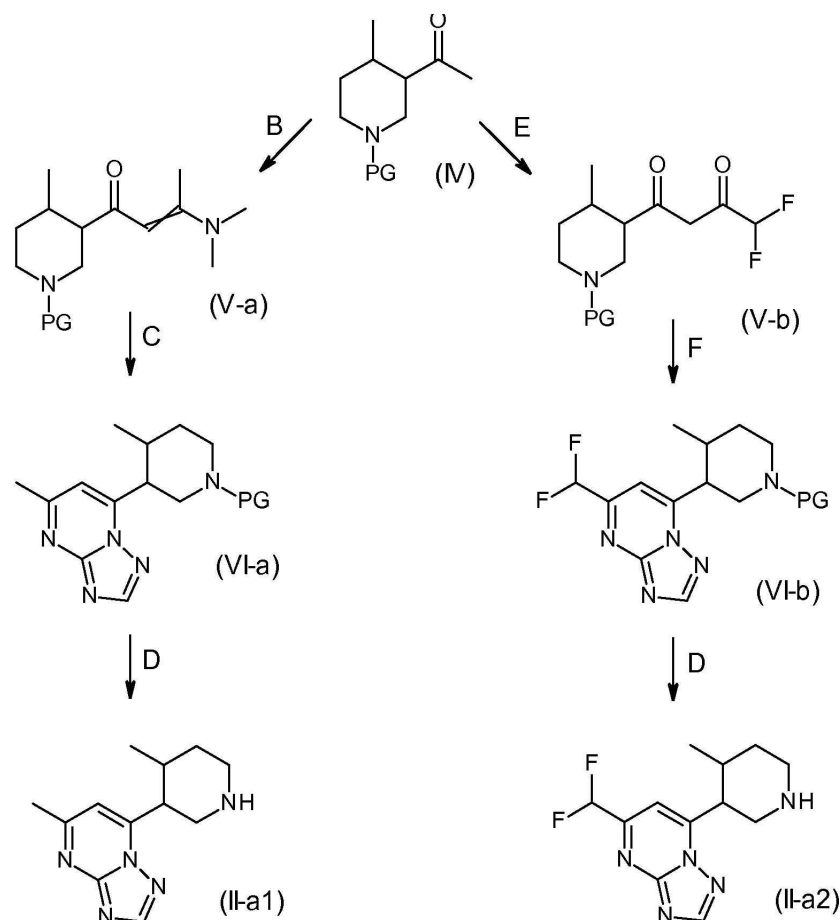


[0068]

[0069] 본원에서 각각 화학식 I-A 및 화학식 I-B의 화합물로 언급되는, R^B가 화학식 a 또는 b의 라디칼인 최종 화합물은 할라이드 (III)과 반응에 의해 분야 공지의 절차에 따라 편리하게 제조될 수 있다(반응 단계 A). 상기 전환은 DIPEA 또는 K₂CO₃와 같은 적합한 염기의 존재 중, DCM 또는 DMSO와 같은 적합한 용매의 존재 중, 100 내지 160°C까지 가열하는 것과 같은 열 조건 하에서, 화학식 II-a 또는 II-b의 중간체에서 피페리딘 유형 작용기를 화학식 III으로 처리하는 것에 의해 편리하게 수행될 수 있다. 화학식 III의 시약은 상업적으로 입수 가능하거나 분야 공지의 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0070] 실험 절차 2

[0071] [반응식 2]



[0072]

[0073] B: N,N-디메틸아세트아미드 디메틸 아세탈과의 반응

[0074] C, F: 1H-1,2,4-트리아졸-3-아민 염산염과의 반응

[0075] D: 보호기 절단

[0076] E: 2,2,-디플루오로-아세트산 에틸 에스테르와의 반응

[0077] 본원에서 각각 화학식 II-a1 및 II-a2의 중간체로서 언급되는, R¹이 메틸 또는 CHF₂인 화학식 II-a의 중간체의 형성은, 화학식 IV-a의 중간체로부터 제조될 수 있으며, 여기에서 PG는 예를 들어 tert-부틸옥시카르보닐(Boc)과 같은 적합한 아미노 보호기이다.

[0078] N,N-디메틸아세트아미드 디메틸 아세탈과의 반응은, 예를 들어 100℃에서 가열하는 것과 같은 열 조건 하에서 순수하게 수행될 수 있다.

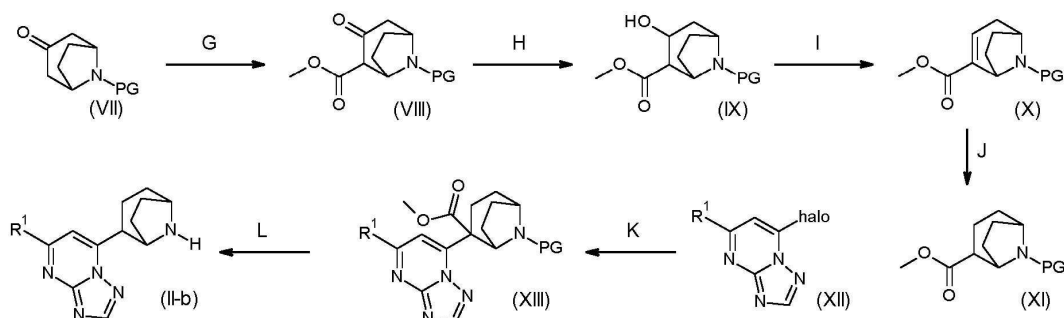
[0079] 2,2-디플루오로아세트산 에틸 에스테르와의 반응은 KO^tBu와 같은 염기의 존재 중, 톨루엔과 같은 반응-불활성 용매에서, 적절한 온도, 예를 들어 0 내지 5℃, 다음에 실온에서 수행될 수 있다.

[0080] 바이사이클릭 코어는, 예를 들어 DMF와 같은 반응-불활성 용매에서, 예를 들어 80℃에서 가열하는 것과 같은 열 조건 하에, 중간체 (V-a) 또는 (V-b)와 1H-1,2,4-트리아졸-3-아민 염산염의 반응에 의해 형성될 수 있다.

[0081] 중간체 (VI-a) 또는 (VI-b)에서 보호기의 절단은 분야 공지의 절차에 따라 수행될 수 있는데, 예를 들어 보호기가 Boc일 때 절단은, 예를 들어 RT에서 MeOH 중 HCl, 또는 DCM 중 TFA와 같은 산성 조건 하에서 수행될 수 있다.

[0082] 실험 절차 3

[0083] [반응식 3]



[0084]

[0085] G: 메틸 시아노포르메이트와의 반응

[0086] H: 환원

[0087] I: 탈수

[0088] J: 수소화

[0089] K: 커플링

[0090] L: 탈카르복실화 및 보호기 절단

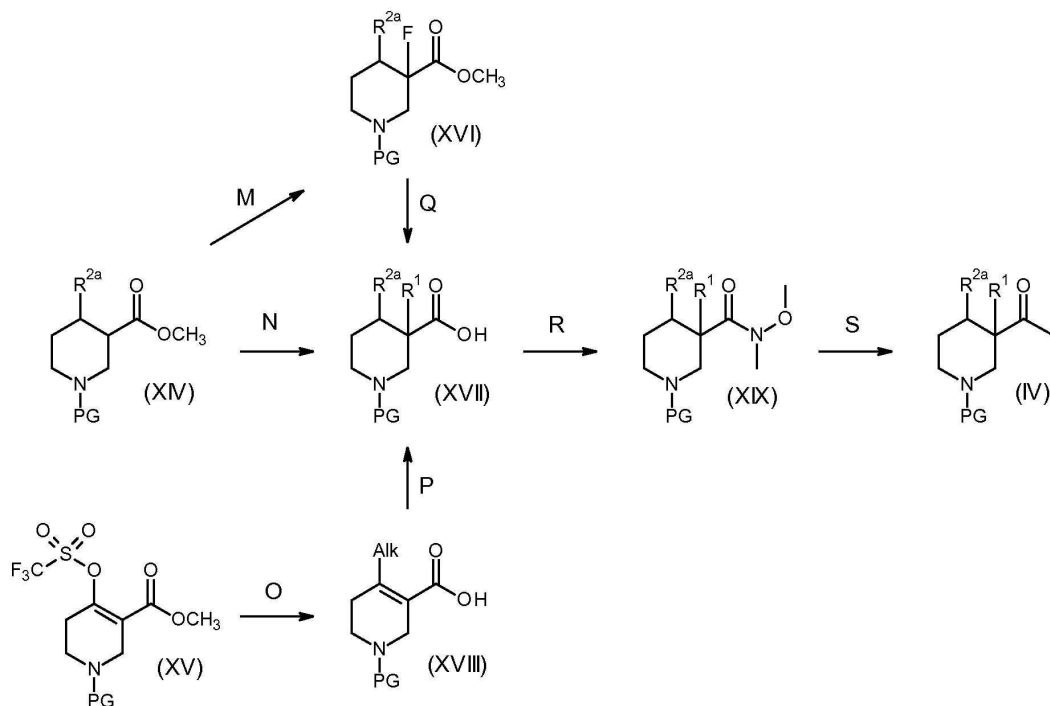
[0091] 화학식 II-b의 중간체의 형성은 본원에 기술되는 바와 같이, 그리고 대안적으로는, N-Boc-노르트로피논[185099-67-6]과 같은, 상업적으로 입수 가능한 화학식 VII의 출발물질로부터 출발하는 일련의 합성 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0092] nBuLi 및 NHⁱPr₂와 같은 염기의 존재 중 THF와 같은 반응-불활성 용매에서 -78℃와 같은 적절한 온도에서 메틸 시아노포르메이트와의 반응은 케토-에스테르(VIII)를 제공하고, 이는 다음에 분야 공지의 조건 하에, 예를 들어 MeOH 중 약 0℃에서 NaBH₄로 환원될 수 있고, 이어서 트리에틸아민 및 DMAP와 같은 염기의 존재 중 DCM과 같은 반응 불활성 용매에서 온도를 60℃ 아래로 유지하면서, 예를 들어 무수 트리플루오로아세트산으로 탈수될 수 있다. 예를 들어 MeOH에서 탄소 상 팔라듐 촉매의 존재와 같은 분야 공지 조건 하에서의 수소화는 중간체 (XI)를

제공하고, 이는 다음에 상업적으로 입수 가능하거나 분야 공지의 절차에 따라 제조되는 화학식 XII의 중간체와, 예를 들어 LDA와 같은 염기의 존재 중, THF와 같은 반응-불활성 용매에서 -78 내지 -60℃ 사이의 온도에서 반응시킬 수 있다. 예를 들어 150℃에서 가열하는 것과 같은 열 조건 하에서 진한 HCl과의 반응은, 산에 불안정할 때, 예를 들어 Boc과 같은 보호기의 절단을 수반하여 중간체 (II-b)를 제공한다.

[0093] 실험 절차 4

[0094] [반응식 4]



[0095]

[0096] M: 플루오르화

[0097] N: 메틸화 및/또는 비누화

[0098] O: 스즈키(Suzuki)(알킬화) 및 비누화

[0099] P: 수소화

[0100] Q: 비누화

[0101] R: 웨인렙(Weinreb) 아마이드 형성

[0102] S: 아마이드로부터 케톤으로의 전환(예를 들어, Grignard)

[0103] 중간체 (IV)의 형성은 상업적으로 입수 가능하거나, 예를 들어 본원에 기술되는 것들과 같은 절차에 따라 제조될 수 있는 중간체 (XIV), (XV) 또는 (XVI)으로부터 출발하는 일련의 작용기 상호전환에 의해 수행될 수 있다.

[0104] R^{2a}가 수소 또는 메틸이고 PG는 Boc인 화학식 XIV의 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나 본원에 기술되는 것들과 같은 일련의 공지 절차에 따라 만들어진다. 이들은 분야 공지의 절차에 따라, 예를 들어 LDA와 같은 염기의 존재 중 THF와 같은 반응-불활성 용매에서 N-플루오로벤젠술폰이미드와의 반응에 의해, 또는 LiHMDS와 같은 염기로 처리한 후 요오드화알킬로 알킬화하는 것에 의해, 플루오르화 또는 알킬화될 수 있고; 선택적으로, 분야 공지의 조건 하에서 이후의 비누화는 (XI)을 제공한다.

[0105] 화학식 XV의 화합물 또한 해당 분야에 공지이고, Pd(PPh₃)₄와 같은 촉매의 존재 중, 1,4-디옥산과 같은 반응-불활성 용매에서, 가열과 같은 열 조건 하에, 보론 산/에스테르를 사용하는 것과 같이 당업자에게 알려진 조건을 사용하여, 스즈키-유형 절차에 의해 알킬화될 수 있다. 본원에 기술되는 것들과 유사한 조건 하에서 이후의 비누화 및 수소화로 화학식 XVII의 중간체를 수득한다.

[0106] 본원에 기술되는 바와 같이, 이후의 웨인렙(Weinreb) 아마이드 형성 및 그리나드(Grignard)로 아마이드로부터 케톤

으로의 전환에 의해 원하는 중간체 (IV)를 제공한다.

- [0107] 약리학
- [0108] 본 발명에 따른 화합물은 PDE2 효소 활성, 특히 PDE2A를 억제하고, 이에 따라 PDE2를 발현하는 세포 내의 cAMP 또는 cGMP의 수준을 올린다. 따라서, PDE2 효소 활성의 억제는 세포에서 cAMP 또는 cGMP의 결핍된 양에 의해 야기되는 질환의 치료에 유용할 수 있다. PDE2 억제제는 또한, cAMP 또는 cGMP의 양을 정상 수준 위로 올리는 것이 치료적 효과를 초래하는 경우에 유익할 수 있다. PDE2의 억제제는 신경 및 정신 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0109] 그러므로, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물뿐만 아니라, 약제의 제조를 위한, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 또는 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 인간을 포함하는 포유류에서 병태의 치료 또는 예방, 특히 치료에 사용하기 위한, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 또는 본 발명에 따른 약제학적 조성물에 관한 것으로, 이의 치료 또는 예방은 포스포디에스테라아제 2 효소의 억제에 의해 영향을 받거나 촉진된다. 본 발명은 또한, 인간을 포함하는 포유류에서 병태의 치료 또는 예방, 특히 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 또는 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 용도에 관한 것으로, 이의 치료 또는 예방은 포스포디에스테라아제 2 효소의 억제에 의해 영향을 받거나 촉진된다.
- [0110] 본 발명은 또한, 인간을 포함하는 포유류에서 포스포디에스테라아제 2 기능장애와 관련된 다양한 신경 및 정신 장애의 위험의 치료, 예방, 완화, 제어 또는 감소에 사용하기 위한, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 또는 본 발명에 따른 약제학적 조성물에 관한 것으로, 이의 치료 또는 예방은 포스포디에스테라아제 2의 억제에 의해 영향을 받거나 촉진된다.
- [0111] 또한, 본 발명은 인간을 포함하는 포유류에서 포스포디에스테라아제 2 기능장애와 관련된 다양한 신경 및 정신 장애의 위험을 치료, 예방, 완화, 제어 또는 감소하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 또는 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 용도에 관한 것으로, 이의 치료 또는 예방은 포스포디에스테라아제 2의 억제에 의해 영향을 받거나 촉진된다.
- [0112] 본 발명이 대상, 예를 들어 포유류의, 예를 들어 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 또는 조성물의 용도에 관한 것이라고 할 경우, 이러한 용도는 유효량의 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 또는 조성물을 이러한, 예를 들어 치료를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상의, 예를 들어 치료 방법으로서의 특정 소관으로 해석될 것으로 이해된다.
- [0113] 특히, 단독 또는 다른 약물과 조합으로, PDE2 억제제로 치료될 수 있는 적응증은 기저핵, 전두엽 피질 및 해마에 의해 부분적으로 매개되는 것으로 생각되는 이들 질환을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0114] 이들 적응증은 정신병적 장애 및 병태; 불안 장애; 행동 장애; 약물 남용; 감정 장애; 신경변성 장애; 증상으로 서 주의력 및/또는 인지 결핍을 포함하는 장애 또는 병태; 기억 습득 및 고정과 관련된 장애; 뇌졸중; 및 자폐 장애 또는 자폐증으로부터 선택되는 신경 및 정신 장애를 포함한다.
- [0115] 특히, PDE2 기능장애와 관련된 정신병적 장애 및 병태는 다음 병태 또는 질환의 하나 이상을 포함한다: 조현병, 예를 들어 편집형, 혼란형, 긴장형, 미분화형 또는 잔류형 조현병; 정신분열형 장애; 분열정동형 장애, 예를 들어 망상형 또는 우울증 유형; 망상 장애; 물질-유도 정신병적 장애, 예를 들어 알코올, 암페타민, 대마초, 코카인, 환각제, 흡입제, 오피오이드, 또는 펜사이클리딘에 의해 유도되는 정신병; 편집형의 인격 장애; 및 조현병 유형의 인격 장애.
- [0116] 특히, 불안 장애는 공황 장애; 광장공포증; 특정 공포증; 사회 공포증; 강박 장애; 외상-후 스트레스 장애; 급성 스트레스 장애; 및 범불안 장애를 포함한다.
- [0117] 특히, 행동 장애는 헌팅턴병(Huntington's disease) 및 운동장애; 파킨슨병(Parkinson's disease); 하지 불안 증후군 및 본태성 진전을 포함한다. 추가로, 투렛 증후군(Tourette's syndrome) 및 기타 틱 장애가 포함될 수 있다.
- [0118] 특히, 중추신경계 장애는 알코올 남용; 알코올 의존증; 알코올 금단; 알코올 금단 섬망; 알코올-유도 정신병적

장애; 암페타민 의존증; 암페타민 금단; 코카인 의존증; 코카인 금단; 니코틴 의존증; 니코틴 금단; 오피오이드 의존증 및 오피오이드 금단의 군으로부터 선택되는 물질-관련 장애이다.

[0119] 특히, 감정 장애 및 감정 에피소드는 우울증, 조병 및 양극성 장애를 포함한다. 바람직하게는, 감정 장애는 양극성 장애(I 및 II); 순환기분 장애; 우울증; 감정부전 장애; 주요 우울 장애; 치료-저항성 우울증; 및 물질-유도 감정 장애의 군으로부터 선택된다.

[0120] 특히, 신경변성 장애는 파킨슨병; 헌팅턴병; 예를 들어, 알츠하이머병과 같은 치매; 다발경색성 치매; AIDS-관련 치매 또는 전두측두엽 치매를 포함한다. 신경변성 장애 또는 병태는 선조 중간 가지 뉴런 반응의 기능장애를 포함한다.

[0121] 특히, 증상으로써 주의력 및/또는 인지 결핍을 포함하는 장애 또는 병태는 치매, 예를 들어, 알츠하이머병; 다발경색성 치매; 루이 소체(Lewy body) 질환으로 인한 치매; 알코올성 치매 또는 물질-유도 지속성 치매; 두개강 내 종양 또는 뇌종양 관련 치매; 헌팅턴병 관련 치매; 파킨슨병 관련 치매; AIDS-관련 치매; 픽병(Pick's disease)으로 인한 치매; 크로이츠펠트 야곱병(Creutzfeldt-Jakob disease)으로 인한 치매를 포함하고; 기타 질환은 섬망; 기억상실 장애; 외상-후 스트레스 장애; 뇌졸중; 진행성 핵상 마비; 정신 지체; 학습 장애; 주의력-결핍/과잉행동 장애(ADHD); 경도 인지 장애; 아스퍼거 증후군(Asperger's syndrome); 노화-관련 인지 손상; 및 지각, 주의력, 학습 또는 기억 관련 인지 손상을 포함한다.

[0122] 특히, 기억 습득 및 고정 관련 장애는 기억 장애, 예를 들어 노화-관련 기억 상실, 기억 결핍을 포함한다.

[0123] 바람직하게는, 정신병적 장애는 조현병, 망상 장애, 분열정동형 장애, 정신분열형 장애 및 물질-유도 정신병적 장애의 군으로부터 선택된다.

[0124] 바람직하게는, 중추신경계 장애는 강박성 인격 장애 및 분열성, 분열형 장애의 군으로부터 선택되는 인격 장애이다.

[0125] 바람직하게는, 중추신경계 장애는 양극성 장애(I & II), 순환기분 장애, 우울증, 감정부전 장애, 주요 우울 장애; 치료-저항성 우울증; 및 물질-유도 감정 장애의 군으로부터 선택되는 감정 장애이다.

[0126] 바람직하게는, 중추신경계 장애는 주의력-결핍/과잉행동 장애이다.

[0127] 바람직하게는, 중추신경계 장애는 섬망, 물질-유도 지속성 섬망, 치매, HIV 질환으로 인한 치매, 헌팅턴병으로 인한 치매, 파킨슨병으로 인한 치매, 알츠하이머 유형의 치매, 물질-유도 지속성 치매 및 경도 인지 손상의 군으로부터 선택되는 인지 장애이다.

[0128] 바람직하게는, 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 의해 치료되는 장애는 조현병; 강박 장애; 범불안 장애; 헌팅턴병; 운동장애; 파킨슨병; 우울증; 양극성 장애; 알츠하이머병과 같은 치매; 주의력-결핍/과잉행동 장애; 약물 남용; 뇌졸중; 및 자폐증으로부터 선택된다.

[0129] 바람직하게는, 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 의해 치료되는 장애는, 양성 및 음성 증상을 포함하는 조현병, 및 주의력 및 기억 손상과 같은 인지 결손이다.

[0130] 위에 언급된 장애 중에서, 불안, 강박 장애, 외상-후 스트레스 장애; 범불안 장애, 조현병, 우울증, 주의력-결핍/과잉행동 장애, 알츠하이머병, 헌팅턴병으로 인한 치매, 파킨슨병으로 인한 치매, 알츠하이머 유형의 치매, 물질-유도 지속성 치매 및 경도 인지 손상의 치료가 특히 중요하다.

[0131] 위에 언급된 장애 중에서, 불안, 강박 장애, 조현병, 우울증, 주의력-결핍/과잉행동 장애 및 알츠하이머병의 치료가 특히 중요하다.

[0132] 다른 중추신경계 장애는 분열불안 장애, 및 동반이환 우울증 및 불안, 특히 동반이환 범불안 장애, 사회 불안 장애, 또는 공황 장애를 갖는 주요 우울 장애를 포함하는데; 동반이환 우울증 및 불안은 불안 우울증, 혼합 불안 우울증, 혼합 불안-우울 장애, 또는 불안 증상을 갖는 주요 우울 장애라는 용어로도 지칭될 수 있는 것으로 이해되며, 이는 본원에서 구별 없이 사용된다.

[0133] 현재, 미국 정신의학회(American Psychiatric Association)의 정신 장애의 진단 및 통계 편람(Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders)의 제4판(DSM IV)은 본원에 기술되는 장애의 확인을 위한 진단 기구를 제공한다. 당업자는 본원에 기술되는 신경 및 정신 장애에 대한 대안적인 명명법, 질병 분류학, 및 분류 시스템이 존재하며, 이들이 의학 및 과학적 진보와 함께 발달한다는 것을 인정할 것이다. 예를 들어, "미국 정신

의학회: 정신 장애의 진단 및 통계 편람 제5판(American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013)"(DSM-5TM)에서는 우울 장애, 특히 주요 우울 장애, 지속성 우울 장애(기분저하증), 물질-의약-유도 우울 장애; 신경인지 장애(NCD)(주요 및 경도 둘 다), 특히 알츠하이머병으로 인한 신경인지 장애, 맥관성 NCD(예를 들어, 다중 경색과 함께 존재하는 맥관성 NCD), HIV 감염으로 인한 NCD, 외상성 뇌 손상(TBI)으로 인한 NCD, 파킨슨병으로 인한 NCD, 헌팅턴병으로 인한 NCD, 전두측두 NCD, 프리온 질환으로 인한 NCD, 및 물질/의약-유도 NCD; 신경발달 장애, 특히 지적 장애, 특정 학습 장애, 신경발달 운동 장애, 의사소통 장애, 및 주의력-결핍/과잉행동 장애(ADHD); 물질-관련 장애 및 중독성 장애, 특히 알코올 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 대마초 사용 장애, 코카인 사용 장애, 기타 환각제 사용 장애, 담배 사용 장애, 오피오이드 사용 장애, 및 펜사이클리딘 사용 장애; 조현병 영역 및 기타 정신병적 장애, 특히 조현병, 정신분열형 장애, 분열정동형 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 물질/의약-유도 정신병적 장애; 및 순환성 장애(DSM-5TM 하에서 양극성 및 관련 장애 카테고리 하에 들어감)와 같은 용어를 이용한다. 이러한 용어는 본원에 언급된 질환 또는 병태의 일부에 대한 대안적 명명법으로서 당업자에 의해 사용될 수 있다. 추가적인 신경발달 장애에는 자폐증 영역 장애(ASD)가 포함되고, 이는 DSM-5TM에 따라, 조기 영아 자폐증, 아동기 자폐증, 캐너 자폐증(Kanner's autism), 고기능 자폐증, 비전형 자폐증, 달리 특정되지 않은 전반적 발달 장애, 아동기 붕괴성 장애, 및 아스퍼거 장애(Asperger's disorder)라는 용어로 이전에 알려진 장애를 포함한다.

- [0134] 따라서, 본 발명은 또한 이상에 언급되는 질환의 임의의 하나의 치료에 사용하기 위한, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다.
- [0135] 본 발명은 또한 이상에 언급되는 질환의 임의의 하나를 치료하는 데 사용하기 위한, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다.
- [0136] 본 발명은 또한 이상에 언급되는 질환의 임의의 하나의 치료 또는 예방, 특히 치료를 위한, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다.
- [0137] 본 발명은 또한 이상에 언급되는 질환 병태의 임의의 하나의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 용도에 관한 것이다.
- [0138] 본 발명은 또한 이상에 언급되는 질환 병태의 임의의 하나의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 용도에 관한 것이다.
- [0139] 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 이상에 언급되는 질환의 임의의 하나의 치료 또는 예방을 위해 포유류, 바람직하게는 인간에 투여될 수 있다.
- [0140] 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물의 유용성을 고려하여, 치료적 유효량의 본원에 기술되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 또는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 이상에 언급되는 장애 또는 질환의 치료 방법이 제공된다.
- [0141] 상기 방법은 치료적 유효량의 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의, 인간을 포함하는 온혈 동물에의 투여, 즉 전신적 또는 국소적 투여, 바람직하게는 경구 투여를 포함한다.
- [0142] 따라서, 본 발명은 또한 치료적 유효량의 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계를 포함하는, 이상에 언급되는 질환의 임의의 하나의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0143] 본원에 기술되는 PDE2 억제제는 단독으로, 조합으로 또는 다른 약제, 예를 들어 정신병, 예를 들어 조현병 및 양극성 장애, 강박 장애, 파킨슨병, 인지 장애 및/또는 기억 상실의 치료에 사용되는 다른 약제, 예를 들어 니코틴 α-7 효능제, PDE4 억제제(롤리프람, GEBR-7b, GSK356278, GSK256066, 아프레밀라스트, MK-0952, 로플루밀라스트, AN2898, AN2728, 아리플로 실로밀라스트, 도트라베린, 로노밀라스트 엘비밀라스트, 레바밀라스트, 테토밀라스트, E6005, GDP-1116, HT0712, MK-0873), PDE5 억제제(실테나필, 바르데나필, 타달라필, 우데나필, 아바나필, 미로데나필, 로데나필, 다산타필, PF-00489791), PDE9(PF-04447943), 기타 PDE2 억제제(Bay 60-7550, PF-999, ND-7001), PDE10 억제제(PF-02545920, AMG579), PDE2 및 10 억제제, 칼슘 채널 차단제, 무스카린 m1 및 m2 조절제, 아데노신 수용체 조절제, 암파카인, NMDA-R 조절제, mGluR 조절제, 도파민 조절제, 세로토닌 조

절제, 카나비노이드 조절제, HDAC 억제제(보리노스타트 SAHA, 파노비노스타트, 퀴시노스타트, 발프로산) 및 콜린에스테라아제 억제제(예를 들어, 도네페질, 리바스티그민, 및 갈란타민)와 조합으로 사용될 수 있다. 이러한 조합에서, 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 하나 이상의 다른 약물과 조합으로, 화학식 I의 화합물 또는 다른 약물이 유용성을 가질 수 있는 질환 또는 병태의 위험의 치료, 예방, 제어, 완화, 또는 감소에 이용될 수 있는데, 여기에서 약물의 조합은 함께 어느 한 약물 단독보다 더 안전하거나 더 효과적이다.

[0144] 당업자는 본 발명의 PDE2 억제제의 치료적 유효량이 PDE2 효소를 억제하는 데 충분한 양이고, 이 양은 그 중에서도 질환의 유형, 치료적 제형에서 화합물의 농도, 및 환자의 병태에 따라 달라진다는 것을 인정할 것이다. 일반적으로, PDE2 효소의 억제가 유익한 질환, 예를 들어 본원에 기술되는 장애를 치료하기 위한 치료제로서 투여되는 PDE2 억제제의 양은 담당의에 의해 사례별로 결정될 것이다.

[0145] 일반적으로, 적합한 용량은 처치 부위에서 0.5 nM 내지 200 μ M, 그리고 더욱 통상적으로 5 nM 내지 50 μ M의 범위의 PDE2 억제제의 농도를 초래하는 것이다. 이들 처치 농도를 얻기 위해, 처치를 필요로 하는 환자는 체중 kg 당 0.001 mg/kg 내지 15 mg/kg 사이, 특히 체중 kg 당 0.01 mg/kg 내지 2.50 mg/kg, 특히 체중 kg 당 0.01 내지 1.5 mg/kg, 특히 체중 kg 당 0.1 mg/kg 내지 0.50 mg/kg으로 투여받을 것이다. 여기에서 활성 성분으로도 언급되는 본 발명에 따른 화합물의 치료적 효과를 달성하기 위해 필요한 양은 물론 사례별 기준으로 달라질 것이고, 특정 화합물, 투여의 경로, 수용자의 연령 및 병태, 그리고 치료되는 특정 장애 또는 질환과 함께 달라질 것이다. 치료 방법은 또한 1일 당 1 내지 4회 섭취의 요법으로 활성 성분을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 이들 치료 방법에서 본 발명에 따른 화합물은 바람직하게는 투입 전에 제형화된다. 본원에서 아래에 기술되는 바와 같이, 적합한 약제학적 제형은 잘 알려지고 용이하게 입수 가능한 성분을 사용하여 공지 절차에 의해 제조된다.

[0146] 약제학적 조성물

[0147] 본 발명은 또한, PDE2의 억제가 유익한 질환, 예를 들어 신경 및 정신 장애를 예방 또는 치료하기 위한 조성물을 제공한다. 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 상기 조성물.

[0148] 활성 성분을 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 이를 약제학적 조성물로서 제시하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명은 추가로, 본 발명에 따른 화합물을 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 담체 또는 희석제는 조성물의 다른 성분과 상용성이고 이의 수용자에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용 가능"하여야 한다.

[0149] 본 발명의 약제학적 조성물은 약학 분야에서 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 활성 성분으로서 염기 형태 또는 부가염 형태의 특정 화합물의 치료적 유효량을 약제학적으로 허용 가능한 담체와 밀접한 혼합물로 배합하는데, 이는 투여에 요망되는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 바람직하게는, 이들 약제학적 조성물은 바람직하게는 경구, 경피 또는 비경구 투여와 같은 전신적 투여; 또는 흡입, 코 스프레이, 점안액을 통하거나 크림, 젤, 샴푸 등을 통하는 것과 같은 국소적 투여에 적합한 단위 제형(unitary dosage form)이다. 예를 들어, 조성물을 경구 투여 형태로 제조하는 데 있어서, 현탁액, 시럽, 엘릭서 및 용액과 같은 경구 액체 제제의 경우, 예를 들어 물, 글리콜, 오일, 알코올 등; 또는 산제, 환제, 캡슐 및 정제의 경우 전분, 당, 카올린, 활택제, 결합제, 붕해제 등과 같은 고체 담체와 같은 임의의 통상적인 약제학적 매질이 이용될 수 있다. 이들의 투여 용이성 때문에, 정제 및 캡슐이 가장 유리한 경구 투여량 단위 형태를 나타내며, 이 경우에는 명백하게 고체 약제학적 담체가 이용된다. 비경구 조성물의 경우, 예를 들어 용해를 돕기 위하여 다른 성분이 포함될 수 있지만, 담체는 보통 멸균수를 적어도 많은 비율로 포함할 것이다. 담체가 염수, 포도당 용액 또는 염수와 포도당 용액의 혼합물을 포함하는, 예를 들어 주사 가능한 용액이 제조될 수 있다. 주사 가능한 현탁액도 제조될 수 있는데, 이 경우에는 적절한 액체 담체, 현탁제 등이 이용될 수 있다. 경피 투여에 적합한 조성물에서, 담체는 작은 비율의 임의의 성질의 적합한 첨가제와 선택적으로 배합된, 침투 증진제 및/또는 적합한 습윤제를 선택적으로 포함하는데, 이 첨가제는 피부에 임의의 유의미한 해로운 효과를 야기하지 않는다. 상기 첨가제는 피부로의 투여를 용이하게 할 수 있고/있거나 요망되는 조성물을 제조하는데 도움을 줄 수 있다. 이들 조성물은 다양한 방법으로, 예를 들어 경피 패치, 스팟-온(spot-on) 또는 연고로서 투여될 수 있다.

[0150] 전술한 약제학적 조성물을 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위하여 투여량 단위 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원의 명세서 및 청구범위에서 사용되는 투여량 단위 형태는 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개인 단위를 말하며, 각각의 단위는 필요한 약제학적 담체와 회합하여 요망되는 치료 효과를 생성하도록

계산된 소정량의 활성 성분을 함유한다. 이러한 투여량 단위 형태의 예로는 정제(분할 정제 또는 코팅된 정제를 포함), 캡슐, 환제, 분말 패킷, 웨이퍼, 주사 가능한 용액 또는 현탁액, 티스푼풀, 테이블스푼풀 등, 그리고 이의 분리형 멀티플이 있다.

- [0151] 투여의 방식에 따라, 본 약제학적 조성물은 0.05 내지 99 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 70 중량%, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 50 중량%의 활성 성분, 및 1 내지 99.95 중량%, 바람직하게는 30 내지 99.9 중량%, 더욱 바람직하게는 50 내지 99.9 중량%의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 것으로, 모든 백분율은 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.
- [0152] 본 화합물은 경구, 경피 또는 비경구 투여와 같은 전신적 투여; 또는 흡입, 코 스프레이, 점안액을 통하거나 크림, 젤, 샴푸 등을 통하는 것과 같은 국소적 투여를 위해 사용될 수 있다. 본 화합물은 바람직하게는 경구로 투여된다.
- [0153] 당업자에게 잘 알려진 바와 같이, 정확한 투여량 및 투여 빈도는 화합물, 치료되는 특정 병태, 치료되는 병태의 중증도, 특정 환자의 연령, 체중, 성별, 장애의 정도 및 전반적인 신체 상태와, 개체가 복약 중일 수 있는 다른 약제에 의존한다. 더욱이, 상기 1일 유효량은 치료받는 대상의 반응에 따라, 그리고/또는 본 발명의 화합물을 처방하는 의사의 평가에 따라 감소 또는 증가할 수 있음이 명백하다.
- [0154] 단일 투여 형태를 생산하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 화학식 I의 화합물의 양은 치료되는 질환, 포유류 종, 및 특정 투여의 방식에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적인 지침으로서, 본 발명의 화합물에 대하여 적합한 단위 용량은, 예를 들어, 바람직하게는 0.1 mg 내지 약 1000 mg 사이의 활성 화합물을 함유한다. 바람직한 단위 용량은 1 mg 내지 약 500 mg 사이이다. 더욱 바람직한 단위 용량은 1 mg 내지 약 300 mg 사이이다. 한층 더 바람직한 단위 용량은 1 mg 내지 약 100 mg 사이이다. 이러한 단위 용량은 1일 1회 초과로, 예를 들어 1일 2, 3, 4, 5 또는 6회, 그러나 바람직하게는 1일 당 1 또는 2회로 투여될 수 있어, 70 kg 성인에서 총 투여량은 투여 당 대상의 체중 kg 당 0.001 내지 약 15 mg의 범위에 있다. 바람직한 투여량은 투여 당 대상의 체중 kg 당 0.01 내지 약 1.5 mg이고, 이러한 요법은 수주 또는 수개월, 그리고 일부 경우에 수년 동안 연장될 수 있다. 그러나, 본 분야의 당업자에 의해 잘 이해되는 바와 같이, 임의의 특정 환자에서 특정 용량 수준은 이용되는 특정 화합물의 활성; 치료받는 개체의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이요법; 투여의 횟수 및 경로; 배설의 속도; 이전에 투여되었던 다른 약물; 및 요법을 받는 중인 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것임이 이해될 것이다.
- [0155] 전형적인 투여량은 하나의 1 mg 내지 약 100 mg 정제 또는 1 mg 내지 약 300 mg으로 1일 1회, 또는 1일 당 복수 회 복용하거나, 또는 하나의 시간-방출 캡슐 또는 정제로 1일 1회 복용하고 비례하여 더 높은 함량의 활성 성분을 함유하는 것일 수 있다. 시간-방출 효과는 상이한 pH 값에서 용해하는 캡슐 재료에 의해, 삼투압에 의해 서서히 방출하는 캡슐에 의해, 또는 임의의 다른 공지 수단의 제어된 방출에 의해 얻어질 수 있다.
- [0156] 당업자에게 명백한 바와 같이, 일부 경우에 이들 범위 밖의 투여량을 사용하는 것이 필요할 수 있다. 추가로, 임상적 또는 치료 의사는 개별 환자 반응과 함께 요법을 어떻게 그리고 언제 시작, 중단, 조정, 또는 종결할지를 알 것임이 주목된다.
- [0157] 위에 제공되는 조성물, 방법 및 키트에 대하여, 당업자는 각각의 사용에 바람직한 화합물이 본원에 언급된 화합물임을 이해할 것이다.
- [0158] 실험 파트
- [0159] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "ACN"은 아세토니트릴을 의미하고, "AcOH"는 아세트산을 의미하고, "DMAP"는 4-디메틸아미노피리딘을 의미하고, "DSC"는 시차 주사 열량측정법을 의미하고, "LCMS"는 액체 크로마토그래피/질량 분석법을 의미하고, "HPLC"는 고성능 액체 크로마토그래피를 의미하고, "RP HPLC"는 역상 고성능 액체 크로마토그래피를 의미하고, "aq."는 수성을 의미하고, "DCM"은 디클로로메탄을 의미하고, "DIPE"는 디이소프로필 에테르를 의미하고, "DIPEA"는 디이소프로필에틸 아민을 의미하고, "DMF"는 *N,N*-디메틸포름아미드를 의미하고, "EtOH"는 에탄올을 의미하고, "Et₂O"는 디에틸에테르를 의미하고, "EtOAc"는 에틸 아세테이트를 의미하고, "Et₃N"은 트리에틸아민을 의미하고, "HBTU"는 *O*-(벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트를 의미하고, "THF"는 테트라하이드로푸란을 의미하고, "min"은 분을 의미하고, "h"는 시간을 의미하고, "MeOH"는 메탄올을 의미하고, "MTBE"는 메틸 tert-부틸 에테르를 의미하고, "iPrOH"는 2-프로판올을 의미하고, "RM"은 반응 혼합물을 의미하고, "RT"는 실온을 의미하고, "OL"은 유기층을 의미하고, "R_t"는 체류 시간(분

으로)을 의미하고, "quant."는 정량적임을 의미하고, "sat."는 포화를 의미하고, "sol."은 용액을 의미하고, "m.p."는 융점을 의미하고, "q.s."는 충분량을 의미한다.

[0160] 박층 크로마토그래피(TLC)는 시약 등급 용매를 사용하여 실리카겔 60 F254 플레이트(Merck) 상에서 실시하였다. 개방 컬럼 크로마토그래피는 표준 기법 하에 실리카겔, 메시 230 내지 400 입자 크기 및 60 Å 기공 크기(Merck)에서 수행하였다. 자동화된 플래시 컬럼 크로마토그래피는 Armen Instrument로부터의 SPOT 또는 LAFLASH 시스템에서 비정형 실리카겔, 입자 크기 15 내지 40 μm (순상 1회용 플래시 컬럼) 상에서 Merck로부터의 즉석-연결 카트리지(ready-to-connect cartridge)를 사용하여 수행하였다.

[0161] 달리 명시되지 않는 한, 입체중심이 'RS'로 지정될 때 이것은 라세미 혼합물이 지정된 중심에서 얻어졌음을 의미한다. 일부 화합물에서 중심에 대한 입체화학적 배열은 혼합물(들)이 분리될 때 "R" 또는 "S"로 지정될 수 있고; 일부 화합물에서는, 비록 화합물 자체가 단일 입체이성체로서 분리되고 거울상 이성체로서/부분입체 이성체로서 순수하다 하더라도, 절대 입체화학이 미정일 때 지정된 중심에서의 입체화학적 배열은 "^{*}R" 또는 "^{*}S"로 지정되었다.

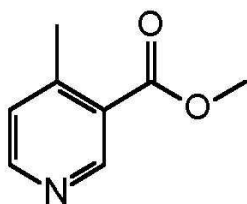
[0162] 화합물 중 일부에 대해서 절대 입체화학적 배열은 진동 원편광 이색성(vibrational circular dichroism, VCD)을 사용하여 결정하였다. 이들은 PMA 37이 장착된 Bruker Equinox 55로, CD_2Cl_2 를 용매로 사용하여 KBr 액체 셀에서 측정하였다(PEM: 1350 cm^{-1} , LIA: 1mV, 분해능: 4 cm^{-1}). 절대 배열의 결정을 위한 VCD의 사용에 대한 설명은 Dyatkin A.B. et. al, Chirality, 14:215-219 (2002)에서 찾아볼 수 있다. 순이론적 계산: 세부적 배열 검색은 OPLS-2005 역장으로 혼합 비틀림/로우-모드 샘플링을 하도록 매크로모델(Macromodel)을 사용하여 분자 역학적 수준에서 수행되었다. 찾아낸 최저치는 Jaguar를 사용하여 B3LYP/6-31G** 수준에서 푸아송-볼츠만(Poisson-Boltzmann) 연속체 용매화 모델로 디클로로메탄 용매를 모방하도록 최적화하였다. 10 kJ/mol 간격 내의 모든 배열을 사용하여 VCD 및 IR 스펙트럼을 시뮬레이션하였다. 쌍극자 및 회전 강도는 동일한 B3LYP/6-31G** 수준에서 Jaguar를 사용하여 계산하였다. 주파수를 인자 0.97로 조정된 후 생성된 계산된 VCD 스펙트럼은 로오렌츠형 밴드모양(Lorentzian bandshape)으로 전환하고, 볼츠만 앙상블(Boltzmann ensemble)을 가정한 각 순응자의 기여를 합하여, 정확한 입체 화학을 부여하기 위해 실험 스펙트럼과 시각적으로 비교하였다.

[0163] 당업자가 이해하고 있듯이, 명시된 프로토콜을 사용하여 합성한 화합물은 용매화물, 예를 들어 수화물로 존재할 수 있고/있거나 잔류 용매 또는 소량의 불순물을 함유할 수 있다. 염 형태로 분리된 화합물은 정수 화학량론적, 즉 일 또는 이-염이거나 중간 화학량론적일 수 있다.

[0164] 다음 실시예는 본 발명의 범주를 제한하지 않고 예시하고자 한다. 달리 지칭하지 않는 한, 모든 출발 물질은 상업적 공급자로부터 입수하였고 추가의 정제 없이 사용되었다.

[0165] A. 중간체의 합성

[0166] 중간체 1



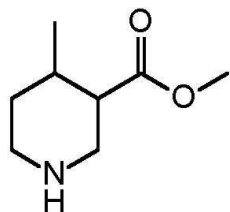
[0167]

[0168] 절차 a: 4-메틸-3-피리딘카르복실산 염산염(1:1)(40 g, 230.4 mmol)을 황산(20 mL)과 MeOH(400 mL)의 환류 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류한 다음, 이것을 증발시키고 생성된 슬러리를 물(360 mL) 중 NaHCO_3 (64 g)의 냉 용액에 첨가하였다. 생성물을 DCM으로 추출하고 OL을 MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고 증발시켜 중간체 1(28.70 g, 83%)을 수득하였다.

[0169] 절차 b: 금속 반응기에 3-브로모-4-메틸-피리딘(200 g, 0.116 mol) 및 DMF/MeOH(1L/1L)의 혼합물을 넣었다. 여기에 Et_3N (400 g, 0.395 mol), 아세트산 팔라듐(II)(8 g, 0.036 mol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(16 g, 0.029 mol)을 첨가하였다. 반응기를 닫고 CO 가스로 가압하고(3 MPa) 반응 혼합물을 140°C에서 밤새 교반 및 가열하였다. RM을 냉각하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다(용출액 구배: EtOAc/석유에테르 1/1로부터 1/0까지). 생성물 분획을 수집하고 용매를 증발시

켜 원하는 중간체 1(90 g, 51%)을 제공하였다.

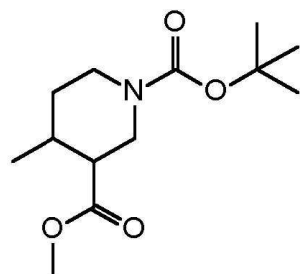
중간체 2



절차 a: 수소화 플라스크에 AcOH(500 mL)를 넣은 다음 PtO₂(15.02 g, 66.2 mmol)를 첨가하였다. 중간체 1(50 g, 330.8 mmol)을 첨가하고 혼합물을 50℃에서 7일 동안 수소화하였다. RM을 디칼라이트(dicalite®) 상에서 여과하고 여액을 증발시켜 중간체 2(52 g)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

절차 b: 산화백금(5 g, 0.022 mol)을 중간체 1(90 g, 0.595 mol) 및 AcOH(1 L)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 3.5 kPa의 압력 하에 5일 동안 교반하고 수소화하였다. 냉각한 RM을 진공에서 농축하여 중간체 2를 아세트산염(140 g, 97%, ¹H-NMR로 결정된 순도 90%)으로서 얻었다.

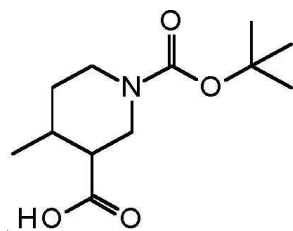
중간체 3



절차 a: DCM(869 mL) 중 중간체 2(52 g, 330.8 mmol)의 용액에 DIPEA(85.5 g, 661.5 mmol) 및 DMAP(4.04 g, 33.08 mmol)을 첨가하였다. 다음에 디-tert-부틸 디카르보네이트(72.19 g, 330.8 mmol)를 이 용액에 소량씩 첨가하고 반응물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. RM을 물 및 염수로 세척하고 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하여 증발시켰다. 생성물을 컬럼 크로마토그래프로 정제하였다(실리카겔, 용출액: DCM, DCM 중 1% MeOH, 2%, 4%). 원하는 분획을 증발시켜 중간체 3(64.1 g, 75%)을 수득하였다.

절차 b: DCM(1.5 L) 중 중간체 2(140 g, 0.595 mol)의 교반 및 냉각(0℃) 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트(130 g, 0.596 mol), Et₃N(225 g, 1.74 mol) 및 DMAP(10 g, 0.082 mol)을 순차적으로 첨가하고 교반을 RT에서 2시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 H₂O(500 mL)에 붓고 DCM(2x 100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조하고(Na₂SO₄), 용매를 증발시켜 조 중간체 3(150 g, 90%, ¹H-NMR로 결정된 순도 90%)을 얻고, 이를 그대로 다음에 사용하였다.

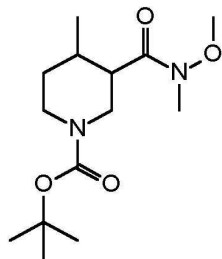
중간체 4



절차 a: 중간체 3(64.1 g, 249.1 mmol)을 MeOH(500 mL) 중에 RT에서 교반하였다. NaOH(2 M, 747.3 mL)를 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 RT에서 교반하였다. RM을 HCl 1N로 산성화하고 생성물을 Et₂O로 추출하였다. OL을 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 증발시켜, 중간체 4(59.70 g)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0181] 절차 b: MeOH(0.9L) 중 중간체 3(150 g, 90% 순도, 0.524 mol)의 교반 용액에 2M NaOH 용액(1.8 mol)을 첨가하였다. RT에서 14시간 후 RM을 MTBE(2 x 0.8 L)로 추출하였다. 수층을 10% 시트르산으로 산성화한 다음 EtOAc(4 x 1 L)로 추출하였다. 유기층을 합하여 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 조 중간체 4(142 g, ¹H-NMR로 결정된 순도 90%, 100%)를 얻어, 이를 그대로 다음 단계에서 사용하였다.

[0182] 중간체 5

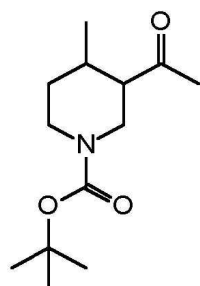


[0183]

[0184] 절차 a: THF(800 mL) 중 중간체 4(59.7 g, 0.25 mol)의 용액에 디-1H-이미다졸-1-일-메탄온(54 g, 0.33 mol)을 첨가하고 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 다른 플라스크에서 ACN(500 mL) 중 N-메톡시-메탄아민 염산염(1:1)(32.93 g, 0.34 mol)의 현탁액에 트리메틸아민(35.75 g, 0.35 mol)을 첨가하였다. 두 혼합물을 합하고 50℃에서 모니터링하면서 교반하였다. 중간체 생성물은 RM으로부터 결정화되고 원하는 생성물을 형성하는 N-메톡시-메탄아민과 반응하지 않았다. DCM을 중간체가 용해될 때까지 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 1주일 동안 교반하면서 방치하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 DCM에 용해하고 물, 20% AcOH 용액 및 최종적으로 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. OL을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하여 증발시켰다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다(실리카겔, 용출액: DCM 중 2% MeOH, 4%). 순수한 분획을 증발시켜 중간체 5(70 g, 정량적)를 수득하였다.

[0185] 절차 b: DCM(2 L) 중 중간체 4(140 g, 0.518 mol)의 교반 및 빙-냉 용액에 N,O-디메틸하이드록실아민(113 g, 1.16 mol) 및 Et₃N(113 g, 1.79 mol)을 첨가하였다. 다음에 HATU(235 g, 0.618 mol)를 첨가하고 14시간 동안 교반을 계속하였다. 용매를 증발시키고 NaHCO₃ 용액(0.5 L)을 첨가한 다음 DCM(3 x 1 L)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하여 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피에서 석유에테르 중 1 내지 10% EtOAc로 용출시켜 정제하여 중간체 5(152 g, 100%)를 제공하였다.

[0186] 중간체 6



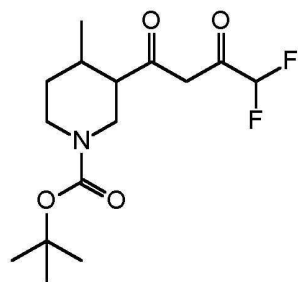
[0187]

[0188] 절차 a: THF(250 mL) 중 중간체 5(70 g, 244.4 mmol)를 플라스크에 N₂ 하에서 넣고 -15℃까지 냉각하였다. 브롬화메틸마그네슘(톨루엔/THF 75/25 중 1.4 M, 206 mL)을 0℃가 넘지 않는 온도에서 적가하였다. 첨가 후, RM을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 다음에 RM을 20 mL AcOH와 함께 얼음에 부었다. 생성물을 Et₂O로 추출하고 OL을 5% NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. OL을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 증발시켜 중간체 6(53.35 g, 90%)을 얻었다.

[0189] 절차 b: THF(2 L) 중 중간체 5(150 g, 0.524 mol)의 교반 및 냉각 용액(0℃)에 THF 중 3M 브롬화메틸마그네슘 용액(0.75 L, 2.25 mol)을 적가하고 교반을 RT에서 2시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl 수용액에 붓고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 합하여 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 석유에테르 중 1 내지 5% EtOAc로 용출시켜 정제하여 중간체 6(120 g, 95%)을 제공하였

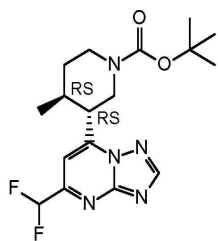
다.

중간체 7



중간체 6(53.35 g, 0.22 mol)을 톨루엔(1500 mL) 중에 0℃에서 N₂ 하에 교반하였다. 포타슘 tert-부톡사이드(34.14 g)를 0 내지 5℃에서 첨가하고 2,2-디플루오로-아세트산 에틸 에스테르(33.01 g, 0.27 mol)를 0 내지 5℃에서 적가하였다. RM을 RT에서 2시간 동안 교반한 다음, 물 중 10% H₂SO₄로 세척하고 OL을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 증발시켜 중간체 7(70.50 g, 정량적)을 수득하였다.

중간체 8



중간체 7(70.5 g, 220.8 mmol), 1H-1,2,4-트리아졸-5-아민 염산염(1:1) (53.22 g, 441.52 mmol) 및 DMF(1500 mL)를 80℃에서 24시간 동안 교반하였다. Et₃N (20 g) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트(20 g)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 증발시킨 다음 EtOAc에 용해하고, 물 및 염수로 세척하였다. OL을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하여 증발시켰다. 4개의 이성체가 관찰되었다. 첫 번째 분획을 Et₂O로부터 결정화하였다. 결정을 여과하고 건조하여 중간체 8(24.60 g, 30%)을 수득하였다. 모액에서 화합물의 두 번째 분획을 얻었다. 결정을 여과하고 건조하여 중간체 8(2.53 g, 3%)을 수득하였다.

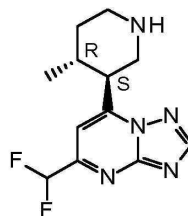
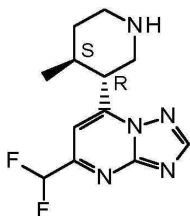
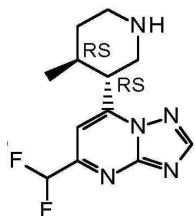
N.B. "RS"는 중간체가 트랜스 상대 배열의 2개 거울상 이성체의 라세미 혼합물임을 의미한다.

중간체 9, 9a 및 9b

[중간체 9]

[중간체 9a]

[중간체 9b]

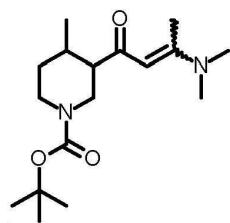


MeOH(350 mL) 중 중간체 8(24.6 g, 67 mmol)의 용액에 HCl-iPrOH(350 mL)를 첨가하고 RM을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. RM을 증발시키고 생성물을 EtOH로부터 결정화하였다. 결정을 여과하고 건조하여 20.33 g의 조 생성물을 수득하고, 여기에 물, Na₂CO₃ 및 DCM을 첨가하였다. OL을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 증발시켜 12.80 g의 중간체 9를 수득하였다. 이 유리 염기를 Prep SFC(정지상: Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm; 이동상: CO₂, ((MeOH - iPrOH 50/50) 0.4% iPrNH₂ 함유)에 의한 정제로 거울상 이성체 9a 및 9b로 분리하여, 중간체 9a(5g, 19%, R_t = 7.57분) 및 중간체 9b(5.13 g, 19%, R_t = 9.36분)를 수득하였다.

중간체 9a 및 9b를 유리 염기로 분리하거나, 대안적으로 MeOH에 용해한 다음 HCl/i-PrOH를 첨가하고 혼합물을

증발시켰다. 염산염(각각의 경우, .HCl)을 ACN으로부터 결정화하고, 여과하여 건조하였다.

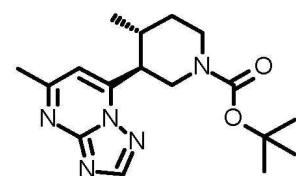
[0202] 중간체 10



[0203]

[0204] N,N-디메틸아세트아미드 디메틸 아세탈(20 mL, 0.91 g/mL, 0.14 mol) 중 I-6 (7.3 g, 0.03 mol)의 교반 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 가열하였다. RM을 진공에서 농축하고, 톨루엔(2 x 20 mL)과 공동-증발시켜 I-7을 갈색 잔류물(9.4 g, 수율 100.1%)로서 수득하고, 이를 그대로 다음 단계에 사용하였다.

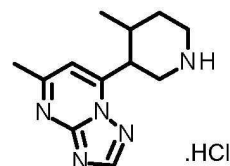
[0205] 중간체 11(I-11)



[0206]

[0207] AcOH(50 mL, 1.05 g/mL, 1.75 mol) 중 I-10(9.4 g, 0.03 mol)의 혼합물에 HOAc(50 mL, 1.05 g/mL, 1.75 mol) 중 3-아미노-1,2,4-트리아졸(2.68 g, 0.03 mol)의 혼합물을 첨가하고 생성된 RM을 130℃의 드라이신(Drysyn®) 금속 가열 블록 상에서 15분 동안 가열하였다. RM을 냉각하고, 진공에서 농축하고, DCM(0.2 L)으로 희석하고 1 NaOH로 pH 약 8까지 처리하였다. 층을 분리하고 수층을 DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 건조하고(MgSO₄), 여과하고 진공에서 농축하여 암갈색 오일을 제공하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피로 Redisep® 120 g 플래시 컬럼을 사용하여 DCM 중 0으로부터 3%까지의 7N NH₃/MeOH의 구배로 용출시켜 정제하여, 중간체 11을 황갈색 오일로서 약 1:4 = 시스:트랜스 혼합물(2.15 g, 수율 21.42%)로 제공하였다.

[0208] 중간체 12



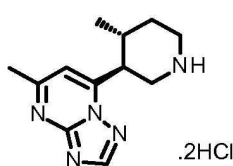
[0209] .HCl

[0210] MeOH 중 I-11(2.15 g, 0.0065 mol)의 교반 혼합물(50 mL, 0.79 g/mL, 1.23 mol)을 HCl(iPrOH 중 6M)(50 mL, 6 M, 0.3 mol)로 처리하고 RT에서 16시간 후 RM을 진공에서 농축하여 황백색 고체를 얻었다. 이것을 Et₂O(200 mL) 및 ACN(30 mL)의 혼합물로 16시간 동안 분쇄하였다. 여과로 고체를 수집하고 건조하여 중간체 12를 황백색 고체로서 시스/트랜스 혼합물(18%/82%)(1.7 g, 수율 97.87%)로 제공하였다.

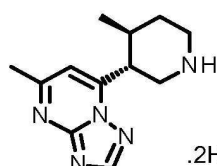
[0211] 중간체 12a 및 중간체 12b

[0212] [I-12a]

[I-12a]



.2HCl



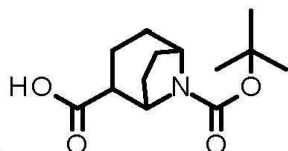
.2HCl

[0213]

[0214] MeOH(165 mL) 중 I-11(23 g, 0.0694 mol)의 교반 혼합물을 HCl(iPrOH 중 6M) (165 mL, 6 M, 0.986 mol)로 처리하고 RT에서 16시간 후 RM을 진공에서 농축하여 황백색 고체를 얻었다. 이것을 물 및 DCM으로 희석하고 Na₂CO₃로 처리하였다. OL을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 잔류물을 제공하고, 이를 SCF(정지상:

Chiralpak® Diacel AD 20 x 250 mm, 이동상: CO₂, MeOH-iPrOH (50-50) + 0.4% iPrNH₂)를 사용하여 정제해서 중간체 12a 및 12b를 제공하였다. 이것을 MeOH (100 mL)에 용해하고 HCl(iPrOH 중 6M)(100 mL)로 0℃에서 2시간 동안 처리하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 증발시키고 생성된 잔류물을 0℃에서 Et₂O 중에 교반하여 중간체 12a(9.25 g, 43%) 및 중간체 12b(8.8 g, 42%)를 얻었다. 이들을 MeOH(100 mL)에 용해하고 HCl(iPrOH 중 6M)(100 mL)로 0℃에서 2시간 동안 처리하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 증발시키고 생성된 잔류물을 0℃에서 Et₂O 중에 교반하여 중간체 12a(9.25 g, 43%, R_t = 3.54분, [α]_D²⁰ = -17.47° (c 0.54, DMF)) 및 중간체 12b(8.8 g, 42%, R_t = 3.24분, [α]_D²⁰ = +16.5° (c 0.52, DMF))를 얻었다.

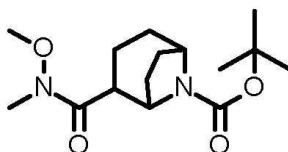
[0215] 중간체 13



[0216]

[0217] 8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-2,8-디카르복실산, 8-(1,1-디메틸에틸) 2-메틸 에스테르[1033820-28-8](4.77 g, 17.71 mmol)를 MeOH(41.608 mL) 중에 RT에서 교반하였다. NaOH(106 mL, 1 M, 106 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. MeOH를 증발시켰다. RM을 HCl 1N로 산성화하고 생성물을 클로로포름으로 추출하였다. OL을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 증발시켜 중간체 13(4.52 g, 100%)을 얻었다.

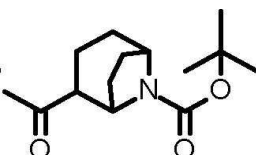
[0218] 중간체 14



[0219]

[0220] 중간체 13(4.52 g, 17.704 mmol)을 DCM(200 mL)에 용해하였다. 다음에 N,O-디메틸하이드록실아민 염산염(3.454 g, 35.407 mmol) 및 Et₃N(5.37 g, 53.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃까지 냉각하였다. 다음에 HATU(7.41 g, 19.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃ 수용액(100 mL)에 부었다. OL을 분리하고 MgSO₄로 건조하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔 상에서 용출액: DCM → DCM 중 1% MeOH으로 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고 용매를 증발시켜 중간체 14(3.03 g, 57%)를 얻었다.

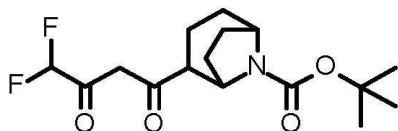
[0221] 중간체 15



[0222]

[0223] THF(50 mL) 중 중간체 14(3.03 g, 10.2 mmol)를 N₂ 하에 플라스크에 넣고 -15℃까지 냉각하였다. 브롬화메틸마그네슘(12.7 mL, 1.4 M, 17.8 mmol)을 0℃가 넘지 않는 온도에서 적가하였다. 첨가 후 RM을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 다음에 RM을 AcOH(20 mL)와 함께 얼음에 부었다. 생성물을 Et₂O로 추출하고 OL을 5% NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. OL을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하여 증발시키고 실리카겔 상에서 용출액: DCM으로 정제하였다. 순수한 분획을 증발시켜 중간체 15(2.57 g, 100%)를 얻었다.

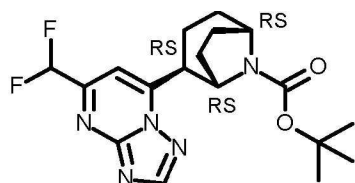
[0224] 중간체 16



[0225]

[0226] 중간체 15(2.57 g, 0.0101 mol)를 톨루엔(150 mL) 중에 0℃에서 N₂ 하에 교반하였다. 포타슘 tert.-부톡사이드(1.59 g, 14.2 mmol)를 0 내지 5℃에서 첨가하고, 에틸 디플루오로아세테이트(1.52 g, 0.0122 mol)를 0 내지 5℃에서 적가하였다. RM을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. RM을 물 중 10% H₂SO₄로 세척하고 OL을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 증발시켜 중간체 16(3.34 g, 99%)을 수득하였다.

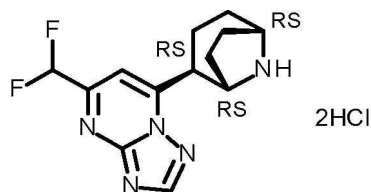
[0227] 중간체 17



[0228]

[0229] DMF(30 mL) 중 중간체 16(3.34 g, 10.1 mmol) 및 1H-1,2,4-트리아졸-5-아민 염산염(2.43 g, 20.2 mmol)을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 증발시키고, DCM을 첨가하고 2 g (Boc)₂O 및 Et₃N(2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 물로 세척하고, OL을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하여 증발시켰다. 생성물(4가지 이성체)을 실리카겔 상에서 용출액: DCM → DCM 중 2% MeOH로 정제하였다. 분획을 증발시켜 3.07 g의 조 생성물을 수득하고, 이를 Prep HPLC(정지상: Uptisphere® C18 ODB - 10 μm, 200g, 5cm I.D., 이동상: 0.25% NH₄HCO₃ 수용액, MeOH)를 통해 정제하여 중간체 17(1.07 g, 28%)을 얻었다.

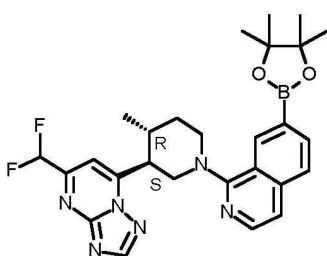
[0230] 중간체 18



[0231]

[0232] MeOH(30 mL) 중 중간체 17(1.07 g, 2.82 mmol)에 HCl(iPrOH 중 6M 30 mL, 6 M, 179 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고 생성물을 에테르로부터 결정화하였다. 결정을 여과하고 건조하여 중간체 18을 염산염(1.12 g, 112%)으로서 수득하였다.

[0233] 중간체 19



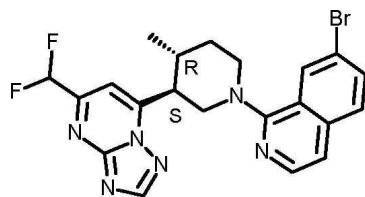
[0234]

[0235] 화합물 1(213 mg, 0.45 mmol), 비스(피나콜레이토)디보란[73183-34-3](120 mg, 0.47 mmol), KOAc[127-08-2](132.5 mg, 1.35 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐-포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 복합체[95464-05-4](18 mg, 0.023 mmol)를 무수 1,4-디옥산[123-91-1](4 mL, 1.033 g/mL, 46.898 mmol)에 질소 분위기 하에 용해하고 100℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, EtOAc로 희석하고 10% KHSO₄ 수용액으로 세척하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 다음에 유기상을 합하고, 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 중간체 19(138 mg)를 제공하여, 이를 그대로 다음 단계에

사용하였다.

[0236] B-최종 화합물의 합성

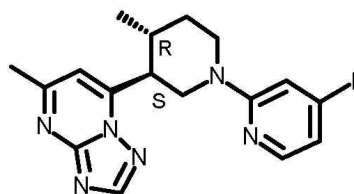
[0237] 화합물 1



[0238]

[0239] DIPEA[7087-68-5](4.26 mL, 24.7 mmol) 및 7-브로모-1-클로로이소퀴놀린[215453-51-3](2.4 g, 9.88 mmol)을 실온에서 n-부탄올[71-36-3](8 mL) 중 중간체 9b(1.5 g, 4.94 mmol)의 용액에 첨가하였다. 다음에 생성된 혼합물을 160℃에서 마이크로파 조사 하에 4시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하고 생성된 잔류물을 DCM에 용해하고 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 증발시켰다. 생성된 잔류물을 실리카겔 상에서 용출액으로 DCM-MeOH(9:1, v/v)/DCM, 0/100으로부터 5/95까지의 구배를 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 헵탄으로부터 재결정하여 화합물 1(1.02 g, 43.6%)을 얻었다.

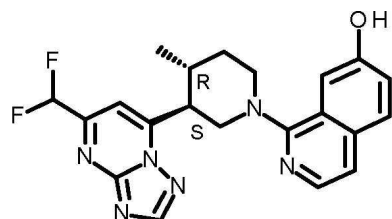
[0240] 화합물 16



[0241]

[0242] K₂CO₃[584-08-7](546 mg, 3.95 mmol)를 실온에서 DMSO[67-68-5](100 mL) 중 중간체 12a(1.00 g, 3.29 mmol) 및 2-플루오로-4-요오도피리딘[22282-70-8](734 mg, 3.29 mmol)의 용액에 첨가하였다. 다음에 생성된 혼합물을 100℃에서 14시간 동안 교반한 다음, 실온까지 냉각하고 물로 처리하였다. 수층을 EtOAc(3X)로 추출하고 유기층을 합하여 염수(1X)로 세척한 다음 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 증발시켰다. 생성된 잔류물을 실리카겔 상에서 용출액으로 DCM-MeOH(9:1, v/v)/DCM, 0/100으로부터 1/99까지의 구배를 사용하여 정제해서 화합물 16(0.7 g, 45.2%)을 얻었다.

[0243] 화합물 18

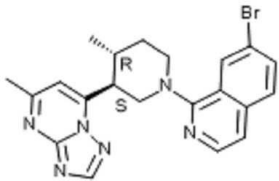
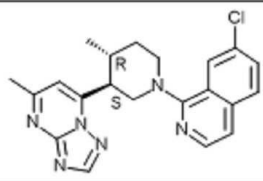
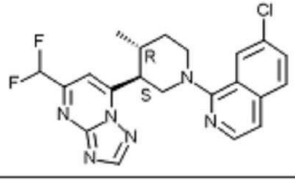
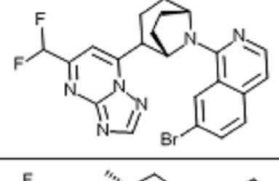
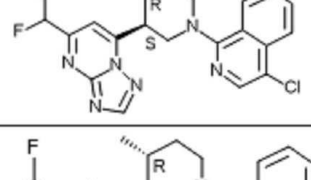
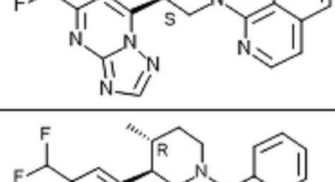
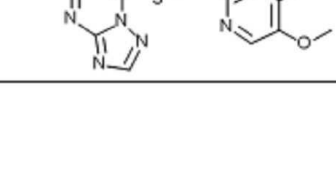


[0244]

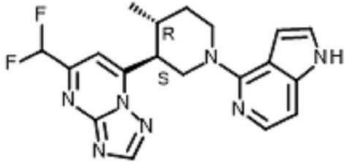
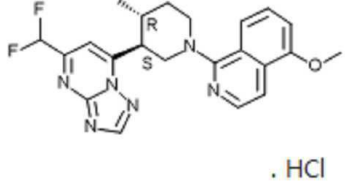
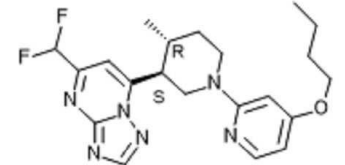
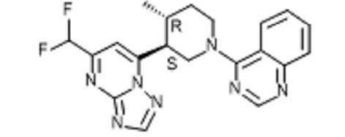
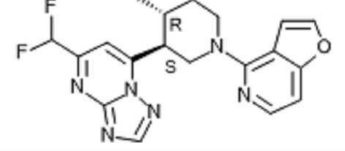
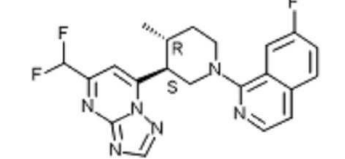
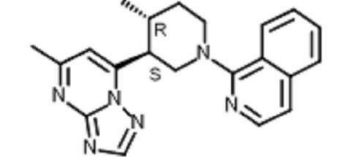
[0245] 아세톤[67-64-1] 중 중간체 19(138 mg, 0.26 mmol)의 용액(6.3 mL, 0.786 g/mL, 84.93 mmol)에 물 중 포타슘 퍼옥시모노설페이트[10058-23-8](318 mg, 2.09 mmol) 용액(1.255 mL, 0.998 g/mL, 69.53 mmol)을 2분의 시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고 황산수소나트륨 수용액으로 희석하고 추가로 20분 동안 교반한 다음 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 생성된 수성 잔류물을 여과하고 여액의 pH를 5로 조정하였다. 수상을 DCM으로 3회 추출하였다. OL을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 증발시켰다. 생성된 잔류물을 실리카겔 상에서 용출액으로 DCM → DCM 중 1.5% MeOH 구배를 사용하여 정제해서 화합물 18(24 mg, 22% 수율)을 얻었다.

[0246] 피페리딘(중간체) 9a, 9b, 12a 또는 18 및 제조되거나 공지되거나 상업적으로 입수 가능한 상응하는 피리딘 또는 퀴놀린으로부터 출발하여 Co. No. 1(화합물 16 및 18은 제외됨)의 제조와 유사한 절차를 사용하는 것에 의해 다음 실시예를 얻었다.

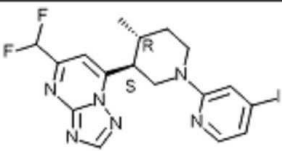
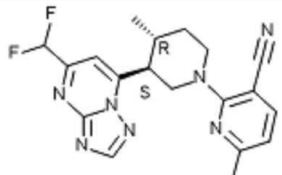
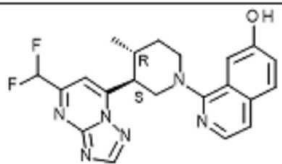
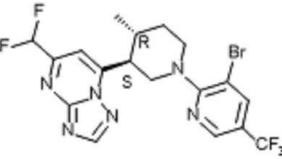
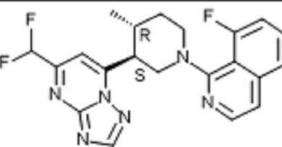
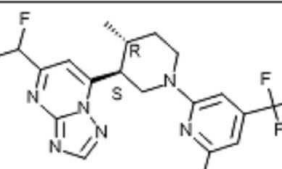
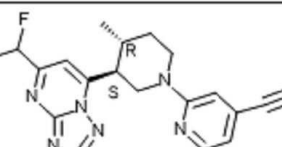
표 1

Co. No.	구조	다음으로부터 제조됨	수율 (%)
2		7-브로모-1-클로로이소퀴놀린 [215453-51-3]	56
3		1,7-디클로로이소퀴놀린 [70810-24-1]	31
4		1,7-디클로로이소퀴놀린 [70810-24-1]	26
5		7-브로모-1-클로로이소퀴놀린 [215453-51-3]	0.7
6		1,4-디클로로이소퀴놀린 [15298-58-5]	33
7		1-클로로이소퀴놀린 [19493-44-8]	36
8		1-클로로-4-메톡시이소퀴놀린 [3336-60-5]	

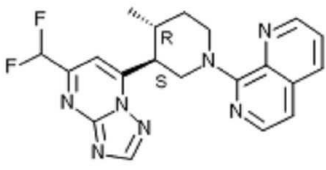
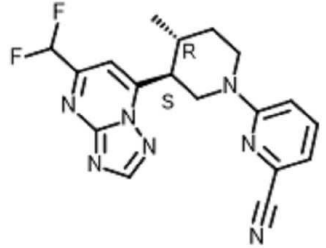
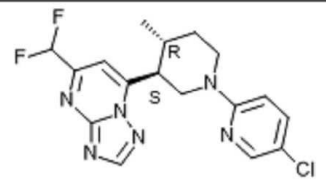
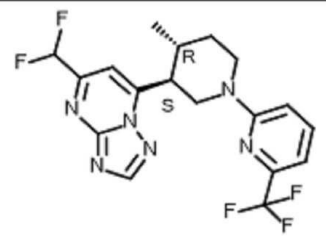
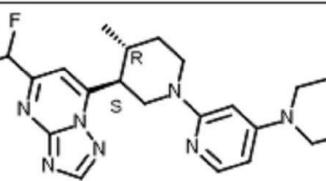
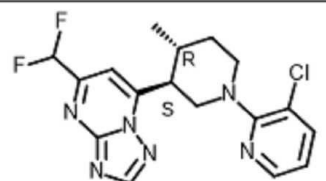
[0247]

Co. No.	구조	다음으로부터 제조됨	수율 (%)
9		4-클로로-1H- 피롤로[3,2-C]피리딘 [152170-30-4]	10
10	 . HCl	1-브로모-5- 메톡시이소퀴놀린 [1207448-19-8]	51
11		4-부톡시-2- 클로로피리딘 [1098093-35-6]	4
12		4-클로로퀴나졸린 [5190-68-1]	48
13		4-브로모푸로[3,2- c]피리딘 [76312-04-4]	37
14		1-클로로-7- 플루오로이소퀴놀린 [630422-89-8]	7
15		1-클로로이소퀴놀린 [19493-44-8]	26

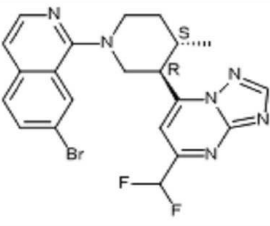
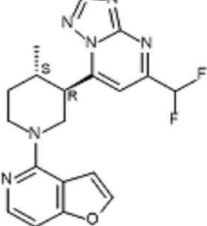
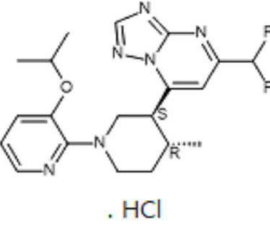
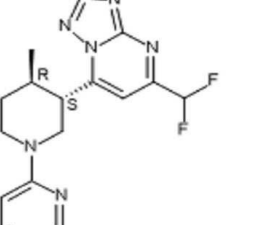
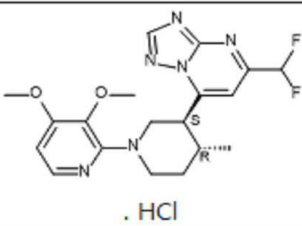
[0248]

Co. No.	구조	다음으로부터 제조됨	수율 (%)
16		위의 절차 참조	45
17		2-클로로-6-메틸-3- 피리딘카르보니트릴 [28900-10-9]	37
18		화합물 1로부터 2단계로 위의 절차 참조	22
19		3-브로모-2-클로로-5- (트리플루오로메틸)피리딘 [71701-92-3]	11%
20		2-클로로-8- 플루오로퀴놀린 [124467-23-8]	35
21		2-클로로-6-메틸-4- (트리플루오로메틸)피리딘 [22123-14-4]	22
22		2-클로로-4- 시아노피리딘 [33252-30-1]	21

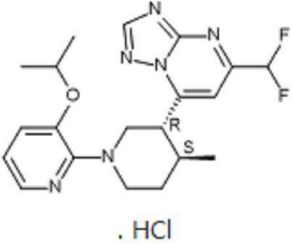
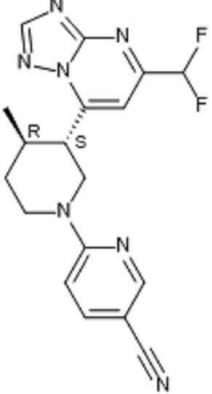
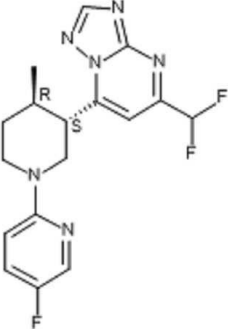
[0249]

Co. No.	구조	다음으로부터 제조됨	수율 (%)
23		8-클로로-1,7- 나프티리딘 [13058-77-0]	44
24		6-클로로피리딘-2- 카르보니트릴 [33252-29-8]	31
25		2-플루오로-5- 클로로피리딘 [1480-65-5]	52
26		2-클로로-6- (트리플루오로메틸)피리딘 [39890-95-4]	32
27		2- 클로로-4- 모르폴리노피리딘 [937202-67-0]	14
28		2,3-디클로로피리딘 [22245-83-6]	29

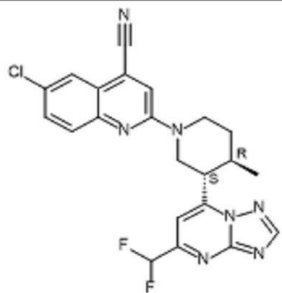
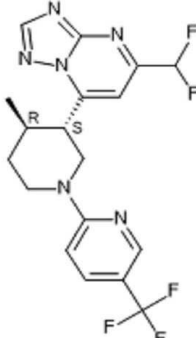
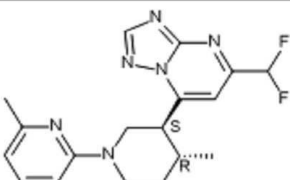
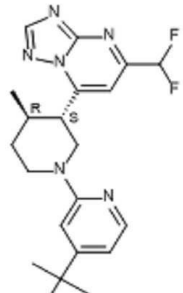
[0250]

Co. No.	구조	다음으로부터 제조됨	수율 (%)
29		7-브로모-1- 요오도이소퀴놀린 [1203578-97-5]	25
30		4-브로모푸로[3,2-C] 피리딘 [76312-04-4]	42
31		2-브로모-3-(프로판-2- 일옥시) 피리딘 [113503-65-4]	10
32		2-플루오로피리딘 [372-48-5]	35
33		2-브로모-3,4- 디메톡시피리딘 [104819-52-5]	3

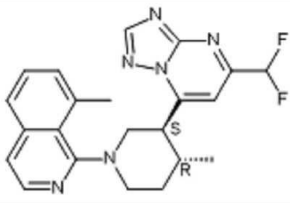
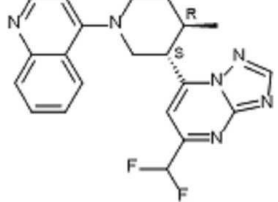
[0251]

Co. No.	구조	다음으로부터 제조됨	수율 (%)
34	 <p>. HCl</p>	2-브로모-3-(프로판-2-일옥시)피리딘 [113503-65-4]	9
35		2-클로로-5-시아노피리딘 [33252-28-7]	39
36		2-브로모-5-플루오로피리딘 [41404-58-4]	13

[0252]

Co. No.	구조	다음으로부터 제조됨	수율 (%)
37		2,6-디클로로퀴놀린-4- 카르보니트릴 [50504-14-8]	19
38		2-클로로-5- (트리플루오로메틸)피리딘 [52334-81-3]	46
39		2-클로로-6- 메틸피리딘 [18368-63-3]	9
40		4-tret-부틸-2- 클로로피리딘 [81167-60-4]	18

[0253]

Co. No.	구조	다음으로부터 제조됨	수율 (%)
41		1-클로로-8- 메틸이소퀴놀린 [174873-81-5]	41
42		4-클로로퀴놀린 [611-35-8]	28

[0254]

- [0255] 분석 파트
- [0256] 융점
- [0257] 값은 피크값 또는 녹는 범위이고, 이 분석 방법과 통상적으로 연관되는 실험적 불확실성을 갖고 얻어진다.
- [0258] 융점은 DSC823e(Mettler-Toledo)로 결정되었다. 융점은 10℃/분의 온도 구배로 측정되었다. 최대 온도는 300℃였다.

표 2

Co. No.	MP (°C)
1	129.91
4	135.42
13	182.59
20	179.73
21	124.81

Co. No.	MP
23	111.34
29	134.49
30	184.03
37	235.11

- [0259]
- [0260] LC/MS 방법
- [0261] 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 측정은 LC 펌프, 다이오드-어레이(DAD) 또는 UV 검출기 및 각각의 방법에 명시된 컬럼을 사용하여 수행하였다. 필요할 경우, 추가의 검출기를 포함시켰다(아래 방법의 표 참조).
- [0262] 컬럼으로부터의 유동물을 대기압 이온 공급원과 함께 구성된 질량 분광계(MS)로 가져왔다. 화합물의 공칭 단일 동위원소(monoisotopic) 분자량(MW)의 확인을 가능하게 하는 이온을 얻기 위해 조정 파라미터(예를 들어, 스캐닝 범위, 유지 시간...)를 설정하는 것은 당업자의 지식 범위 내이다. 적절한 소프트웨어로 데이터를 획득하였다.
- [0263] 화합물은 이들의 실험적 체류 시간(R_t) 및 이온에 의해 기술된다. 데이터의 표에 상이하게 명시되어 있지 않다면, 보고된 분자 이온은 $[M+H]^+$ (양성자화된 분자) 및/또는 $[M-H]^-$ (탈양성자화된 분자)에 해당한다. 화합물이 직접 이온화될 수 없었을 경우, 부가물의 유형이 명시된다(즉, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ 등). 다수의 동위원소 패턴을 갖는 분자(Br, Cl)에 있어서, 보고된 값은 최저 동위원소 질량에 대하여 얻어진 것이다. 모든 결과는 사용된 방법과 일반적으로 연관되는 실험적 불확실성을 가지고 얻어졌다.
- [0264] 이하에서, "SQD"는 단일 사중극자 검출기(Single Quadrupole Detector), "MSD"는 질량 선택적 검출기(Mass Selective Detector), "RT"는 실온, "BEH"는 가교된 에틸실록산/실리카 하이브리드, "DAD"는 다이오드 어레이 검출기, "HSS"는 고강도 실리카를 의미한다.

표 3

표 3A. LCMS 방법 코드 (유속은 mL/분; 컬럼 온도(T)는 °C; 실행 시간은 분으로 표현됨)

방법 코드	기기	컬럼	이동상	구배	유속 ----- 컬럼 T	실행 시간 (분)
방법 A	워터스 (Waters): Acquity® UPLC® - DAD-SQD	워터스 (Waters): BEH C18 (1.7µm, 2.1*50mm)	A: 95% H ₂ O 중 10mM CH ₃ COONH ₄ + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	95% A 에서 5% A 까지 1.3 분 이내, 0.7 분 유지	0.8 ----- 55	2
방법 C	워터스 (Waters): Acquity® UPLC® - DAD 및 SQD	워터스 (Waters): HSS T3 (1.8µm, 2.1*100mm)	A: 95% H ₂ O 중 10mM CH ₃ COONH ₄ + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	100% A 에서 5% A 까지 2.10 분 이내, 0% A 까지 0.90 분 이내, 5% A 까지 0.5 분 이내	0.7 ----- 55	3.5

[0265]

표 3B. 분석용 LCMS 데이터 - R_t는 체류 시간(분)을 의미하고, [M+H]⁺는 화합물의 양성자화된 질량을 의미하고, 방법은 (LC)MS 분석에 사용된 방법을 참고함.

Co. No.	R _t (분)	[M+H] ⁺	[M+H] ⁻	방법
1	1.23	473	471	A
2	2.2	437	⁴⁹⁵ [M+CH ₃ COO] ⁻	C
3	2.18	393	391	C
4	1.21	429	427	A
5	1.32	487	485	A
6	1.27	429	427	A
7	1.14	395	393	A
8	1.19	425	483	A
9	1.56	384	382	C
10	1.14	425	423	A
11	1.19	417	415	A

[0266]

Co. No.	R _t (분)	[M+H] ⁺	[M+H] ⁻	방법
12	0.89	396	394	A
13	1	385	383	A
14	2.16	413	411	C
15	1.96	359		C
16	1.15	471	469	A
17	2.03	384	382	C
18	1.78	411	409	C
19	2.34	491	489	C
20	2.15	413	411	C
21	2.3	427	425	C
22	1.92	370	368	C
23	1.95	396	394	C

[0267]

Co. No.	R _t (분)	[M+H] ⁺	[M+H] ⁻	방법
24	0.99	370	368	A
25	2.11	379	377	C
26	2.16	413	411	C
27	1.7	430	428	C
28	2.08	379	377	C
29	1.27	473	-	A
30	1.04	385	-	A
31	1.13	403		A
32	0.99	345	343	A
33	0.97	405	403	A
34	1.1	403	⁴⁶¹ [M+CH ₃ COO] ⁻	A
35	1.83	370	368	C

[0268]

Co. No.	R _t (분)	[M+H] ⁺	[M+H] ⁻	방법
36	1.96	363	361	C
37	2.35	454	452	C
38	2.14	413	411	C
39	2.06	359	357	C
40	2.24	401	399	C
41	1.26	409	407	A
42	0.95	395	393	A

[0269]

[0270]

핵 자기 공명(Nuclear Magnetic Resonance, NMR)

[0271]

¹H NMR 스펙트럼은 400 MHz에서 작동하는 표준 펄스 시퀀스가 구비된 Bruker DPX-400 분광계에서, 또는 360 MHz에서 작동하는 Bruker DPX-360에서, DMSO-d₆(중수소화 DMSO, 디메틸-d₆ 술폭시드)를 용매로 사용하여 기록하였다. 화학적 이동(δ)은 내부 표준품으로서 사용된 테트라메틸실란(TMS)과 비교하여 백만분율(ppm) 단위로 기록된다.

[0272]

Co.No. 1 ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.91 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 1.72 - 1.90 (m, 1 H) 2.03 (br d, J=10.25 Hz, 1 H) 2.34 - 2.48 (m, 1 H) 3.01 - 3.26 (m, 2 H) 3.83 (br d, J=12.81 Hz, 1 H) 3.88 - 4.05 (m, 1 H) 7.12 (t, J=53.80 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=5.85 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.83 - 7.89 (m, 2 H) 8.14 (d, J=5.85 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.90 (s, 1 H).

[0273]

Co.No. 3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.92 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.78 (qd, J=12.43, 4.07 Hz, 1 H) 2.02 (br dd, J=13.20, 3.52 Hz, 1 H) 2.26 - 2.46 (m, 1 H) 2.63 (s, 3 H) 3.08 - 3.13 (m, 1 H) 3.76 - 3.89 (m, 2 H) 3.94 (br dd, J=12.43, 2.31 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.40 (d, J=5.72 Hz, 1 H) 7.70 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=5.72 Hz, 1 H) 8.17 - 8.23 (m, 1 H) 8.55 (s, 1 H).

[0274]

Co. No. 4 ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.91 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.73 - 1.86 (m, 1 H) 1.99 - 2.07 (m, 1 H) 2.30 - 2.46 (m, 1 H) 3.00 - 3.25 (m, 2 H) 3.79 - 3.88 (m, 1 H) 3.88 - 4.02 (m, 2 H) 7.12 (t, J=52.30 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=5.49 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.74 (d, J=8.65 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=5.85 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H).

[0275]

Co.No.7 ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.88 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 1.75 - 1.87 (m, 1 H) 1.97 - 2.04 (m, 1 H) 2.31 - 2.48 (m, 1 H) 3.07 - 3.19 (m, 1 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 3.85 - 4.01 (m, 3 H) 7.12 (t, J=54.20 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=5.85 Hz, 1 H) 7.61 - 7.73 (m, 2 H) 7.74 - 7.76 (m, 1 H) 7.88 (d, J=7.68 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=5.85 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=8.42 Hz, 1 H) 8.86 (s, 1 H).

[0276]

약리학적 실시예

- [0277] 본 발명에서 제공되는 화합물은 PDE2, 특히 PDE2A의 억제제이다. 몇 가지 약리학적 분석에서 화합물을 시험한 결과를 아래 나타낸다.
- [0278] PDE2A 시험관내 분석
- [0279] 인간 재조합 PDE2A(hPDE2A)를 재조합 rPDE10A 바큇로바이러스 구성체를 사용하여 Sf9 세포에서 발현시켰다. 세포를 감염 48시간 후에 수확하고 hPDE2A 단백질을 금속 킬레이트 크로마토그래피로 Ni-세파로오스 6FF 상에서 정제하였다. 시험 화합물을 100% DMSO에 용해하고 분석에서 최종 농도의 100배 농도까지 희석하였다. 화합물 희석물(0.4 μ L)을 384웰 플레이트에서 20 μ L의 배양 완충액(50 mM 트리스 pH 7.8, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EGTA)에 첨가하였다. 10 μ L의 배양 완충액 중 hPDE2A 효소를 첨가하고 10 μ L 기질을 최종 농도 10 μ M cGMP 및 0.01 μ Ci ³H-cGMP로 첨가하여 반응을 개시하였다. 반응물을 실온에서 45분 동안 배양하였다. 배양 후, 200 mM ZnCl₂로 보충된 17.8 mg/mL PDE SPA(신틸레이션 근접 분석) 비드로 구성되는 정지 용액 20 μ L로 반응을 정지시켰다. 30분 동안의 비드 침강 후 Perkin Elmer Topcount 신틸레이션 카운터에서 방사능을 측정하고 결과를 cpm으로 표시하였다. 공시험 값을 위해 효소를 반응에서 누락시키고 배양 완충액으로 대체하였다. 대조 값은 화합물 대신 최종 농도 1% DMSO의 첨가로 얻어졌다. 최적 맞춤 곡선을 제공 방법의 최소 합계에 의해 화합물 농도에 대하여 공시험 값을 뺀 대조 값의 %의 플롯에 맞추고 이 곡선으로부터 반 최대 억제 농도(IC₅₀) 값을 얻는다.
- [0280] PDE3A 시험관내 분석
- [0281] 인간 재조합 PDE3A(hPDE3A)를 Scottish Biomedical에 의해 부분 정제된 곤충 세포 용해물로서 공급받았고, 이를 인간 뇌로부터 클로닝하고 Sf9 세포에서 발현시켰다. 시험 화합물을 100% DMSO에 용해하고 분석에서 최종 농도의 100배 농도까지 희석하였다. 화합물 희석물(0.4 μ L)을 384웰 플레이트에서 20 μ L의 배양 완충액(50 mM 트리스 pH 7.8, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EGTA)에 첨가하였다. 10 μ L의 배양 완충액 중 hPDE3A 효소를 첨가하고 10 μ L 기질을 최종 농도 0.4 μ M cAMP 및 2.4 μ Ci/mL [³H]-cAMP로 첨가하여 반응을 개시하였다. 반응물을 실온에서 60분 동안 배양하였다. 배양 후, 200 mM ZnCl₂로 보충된 17.8 mg/mL PDE SPA(신틸레이션 근접 분석) 비드로 구성되는 정지 용액 20 μ L로 반응을 정지시켰다. 30분 동안의 비드 침강 후 Perkin Elmer Topcount 신틸레이션 카운터에서 방사능을 측정하고 결과를 cpm으로 표시하였다. 공시험 값을 위해 효소를 반응에서 누락시키고 배양 완충액으로 대체하였다. 대조 값은 화합물 대신 최종 농도 1% DMSO의 첨가로 얻어졌다. 최적 맞춤 곡선을 제공 방법의 최소 합계에 의해 화합물 농도에 대하여 공시험 값을 뺀 대조 값의 %의 플롯에 맞추고 이 곡선으로부터 반 최대 억제 농도(IC₅₀) 값을 얻는다.
- [0282] PDE10A 시험관내 분석
- [0283] 래트 재조합 PDE10A(rPDE10A2)를 재조합 rPDE10A 바큇로바이러스 구성체를 사용하여 Sf9 세포에서 발현시켰다. 세포를 감염 48시간 후에 수확하고 rPDE10A 단백질을 금속 킬레이트 크로마토그래피로 Ni-세파로오스 6FF 상에서 정제하였다. 시험 화합물을 100% DMSO에 용해하고 분석에서 최종 농도의 100배 농도까지 희석하였다. 인간 재조합 PDE10A(hPDE2A)를 내부에서 만들고 증폭시킨 재조합 hPDE10A 바큇로바이러스를 사용하여 Sf9 세포에서 발현시켰다. 세포를 감염 72시간 후에 수확하고 hPDE10A 단백질을 금속 킬레이트 크로마토그래피로 Ni-세파로오스 상에서 정제하였다. 화합물 희석물(0.4 μ L)을 384웰 플레이트에서 20 μ L의 배양 완충액(50 mM 트리스 pH 7.8, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EGTA)에 첨가하였다. 10 μ L의 배양 완충액 중 rPDE10A 또는 hPDE10A 효소를 첨가하고 10 μ L 기질을 최종 농도 60 nM cAMP 및 0.008 μ Ci ³H-cAMP로 첨가하여 반응을 개시하였다. 반응물을 실온에서 60분 동안 배양하였다. 배양 후, 17.8 mg/mL PDE SPA(신틸레이션 근접 분석) 비드로 구성되는 정지 용액 20 μ L로 반응을 정지시켰다. 30분 동안의 비드 침강 후 Perkin Elmer Topcount 신틸레이션 카운터에서 방사능을 측정하고 결과를 cpm으로 표시하였다. 공시험 값을 위해 효소를 반응에서 누락시키고 배양 완충액으로 대체하였다. 대조 값은 화합물 대신 최종 농도 1% DMSO의 첨가로 얻어졌다. 최적 맞춤 곡선을 제공 방법의 최소 합계에 의해 화합물 농도에 대하여 공시험 값을 뺀 대조 값의 %의 플롯에 맞추고 이 곡선으로부터 반 최대 억제 농도(IC₅₀) 값을 얻는다.

표 4

Co. No.	hPDE2A pIC ₅₀	hPDE2A E _{max}	hPDE3B pIC ₅₀	hPDE3B E _{max}	hPDE10A2 pIC ₅₀	hPDE10A2 E _{max}
1	8.65	96	5.25	73	6.26	98
2	8.97	100	5.45	89	7.13	102
3	8.52	100	5.49	88	7.08	100
4	8.47	100	5.39	82	6.46	101
5	8.17	100	5.27	76	6.37	97
6	8.05	99	5.21	67	6.38	101
7	7.97	101	5.22	69	6.21	98
8	7.97	101	5.22	73	5.99	97
9	7.9	101	5.13	60	6.15	92
10	7.89	99	5.53	84	6.31	100
11	7.86	99	6.02	99	6.45	97
12	7.84	100	5.25	67	6.19	96
13	7.8	98	5.07	54	6.34	91
14	7.77	101	5.29	62	6.41	98
15	7.76	100	5.21	69	6.79	98
16	7.74	100	6.19	95	6.65	99
17	7.71	100	5.15	66	6.99	97
18	7.6	101	5.14	65	6.48	97
19	7.52	100	<5	38	6.38	96
20	7.43	100	5.41	81	6.57	97

[0284]

Co. No.	hPDE2A pIC ₅₀	hPDE2A E _{max}	hPDE3B pIC ₅₀	hPDE3B E _{max}	hPDE10A2 pIC ₅₀	hPDE10A2 E _{max}
21	7.21	101	5.83	93	6.57	95
22	7.17	100	5.5	82	5.94	90
23	7.13	95	<5	54	6.18	93
24	7.1	100	5.17	68	6.24	94
25	7.08	101	<5	45	6.16	92
26	7.04	99	5.43	80	6.34	95
27	6.97	100	5.07	48	5.58	80
28	6.96	99	4.96	50	6.16	90
29	5.53	8	5.85	99	5.6	84
30	5.07	9	5.02	53	<5	41
31	6.59	81	<5	27	5.89	91
32	6.77	86	<5	38	5.78	87
33	6.78	89	<5	40	5.77	82
34	5.62	30	<5	2	<5	33
35	6.79	99	<5	31	5.86	85
36	6.61	100	5.01	56	5.82	84
37	6.89	102	5.17	70	6.44	96
38	6.77	99	<5	49	6.12	92
39	6.84	99	5.13	58	5.89	87
40	6.81	100	5.78	87	6.32	94
41	6.51	99	5.14	65	5.33	76
42	7.69	99	5.27	70	5.91	91

[0285]

[0286]

[0287]

[0288]

PDE2A의 점유를 방사리간드로 [³H]B-17a(W02013/000924에 기술됨)를 사용하여 생체의 자기방사법 (autoradiography)으로 평가하였다(Buijnster et al., (2014). Structure-Based Design of a Potent, Selective, and Brain Penetrating PDE2 Inhibitor with Demonstrated Target Engagement. ACS Med Chem Lett. 5(9):1049-53에서 화합물 12).

[0289]

수컷 비스타(Wistar) 래트(200 내지 250 g)를 비히클 또는 증가하는 용량의 [³H]B-17a의 경구 투여로 처치하고 1시간 후 치사시켰다. 뇌를 두개골로부터 즉시 제거하고 드라이-아이스 냉각된 2-메틸부탄(-40℃)에서 급속 냉동하였다. 20 μm-두께 선조체 박편을 Leica CM 3050 저온유지-박편 절단기(cryostat-microtome)(van Hopplynus, Belgium)를 사용하여 절단하고, 현미경 슬라이드(SuperFrost Plus Slides, LaboNord, France) 상에 해동-고정하고 -20℃에서 사용시까지 저장하였다.

[0290]

해동 후, 박편을 찬 공기의 흐름 하에 건조하고 0.3% BSA를 함유하는 트리스-HCl(50 mM, pH7.4) 중 30 nM [³H]B-17a와 함께 1분 동안 배양하였다. 약물-처치 및 비히클-처치 동물로부터의 뇌 박편을 병행 배양하였다. PDE2A 효소를 함유하지 않는 뇌 영역인 소뇌 박편에서 비-특이적 결합을 측정하였다. 배양 후, 과잉의 [³H]B-17a를 빙-냉 완충액에서 10분씩 2회 세척한 다음, 증류수에 신속히 담갔다. 다음에, 박편을 찬 공기의 흐름 하에 건조하였다.

[0291] 뇌 박편을 β -영상기(Biospace, Paris)에 4시간 동안 로딩하고 기술된 뇌 영역으로부터 나오는 방사능을 베타 비전 프로그램(Beta vision program)(Biospace, Paris)을 사용하여 정량화하였다. 선조체에서의 총 결합과 소뇌에서의 비-특이적 결합 사이의 차이로서 특이적 결합을 결정하였다. 동물에 투여된 약물의 수용체 점유 백분율은 100%에서 처치 동물에 표지된 수용체 백분율을 뺀 것과 일치하였다. ED₅₀-값의 결정을 위해, 수용체 점유의 백분율을 용량에 대하여 표시하고 GraphPad Prism 프로그램을 사용하여 최적 맞춤의 에스자형 로그 용량-효과 곡선을 비-선형 회귀 분석에 의해 계산하였다. ED₅₀s(50% 수용체 점유를 생성하는 약물 용량)을 95% 신뢰 한계로 용량-반응 곡선으로부터 계산하였다.

표 5

표 5. PO = 경구; SC = 피하

Co. No.	10 mg/kg에서 PDE2 점유	10 mg/kg에서 PDE2 점유 경로	PDE 점유 ED ₅₀	점유 경로 ED ₅₀
1	94	PO	5.9 2.6 6.7	PO PO SC
2	96	PO	2.6	PO
3	90 89	PO PO	2.12	PO
4	93	PO	8.1	PO
6	3	PO		PO
7	81	SC	29	PO
9	36	SC		
10	53	SC	20	PO
12	1	PO		

[0292]

Co. No.	10 mg/kg에서 PDE2 점유	10 mg/kg에서 PDE2 점유 경로	PDE 점유 ED ₅₀	점유 경로 ED ₅₀
13	41 67	SC SC		
16	-14	SC		
17	-18	PO		
18	-6	SC		
20	18	PO		
21	9	PO		
22	0	PO		
23	5	SC		
27	0	SC		
32	18	PO		
35	0	PO		
41	-8	SC		
42	-8	PO		

[0293]

- [0294] 시냅스 전달에 대한 시험 화합물의 효과
- [0295] 필수 시약
- [0296] 95% O₂ 및 5% CO₂ 가스 혼합물로 평형화된, 다음을 함유하는(mM 단위) 수크로오스 절제 완충액: 수크로오스(150), NaCl(40), KCl(4), NaH₂PO₄·H₂O(0.3), MgCl₂·6H₂O(7), NaHCO₃(26), CaCl₂·2H₂O(0.5), D-글루코오스(10). 95% O₂ 및 5% CO₂ 가스 혼합물로 평형화된, 다음을 함유하는(mM 단위) 평형화 및 기록 중 사용되는 인공 뇌척수액(ACSF): NaCl(124), KCl(2.7), NaH₂PO₄·H₂O(1.25), MgSO₄·7H₂O(1.3), NaHCO₃(26), CaCl₂·2H₂O(2), D-글루코오스(10), 아스코르브산(2). CNQX 및 카이누렌산은 ACSF 중 각각 50 μM 및 1 mM 농도로 제조되었다. 시험 화합물은 ACSF 중 저장 용액(DMSO 함유)으로부터 새로 제조되었고 최종 DMSO 농도는 0.1%를 초과하지 않았다. 모든 시약은 달리 명시되지 않는 한, Sigma-Aldrich로부터 입수하였다.
- [0297] 동물(종, 체중, 및 성별)
- [0298] 사용된 동물은 Charles River Germany에서 제공한 145 내지 200g 사이의 체중 범위를 갖는 수컷 Sprague-Dawley 래트였다.
- [0299] 해마 슬라이스의 제조
- [0300] 뇌 수평 슬라이스(300 μm)를 표준 프로토콜에 따라 이소플루란으로 마취한 수컷 Sprague-Dawley 래트의 중앙 내지 복측 해마로부터 얻었다. 슬라이스를 진동 조직 슬라이서(Leica VT1200S)를 사용하여 냉(4℃) 수크로오스 절제 완충액에서 0.1 mm/s의 속도로 절단하였다. 절단 후, 슬라이스를 평형화를 위해 35℃에서 20분 동안 방치한 다음 RT에서 적어도 1시간 동안 인공 뇌척수액(ACSF) 중에서 회복되도록 하였다. 하나의 뇌로부터 3 내지 4개 슬라이스를 제조하였다.
- [0301] 시험 시스템
- [0302] 모든 데이터는 4-채널 자극 생성기 및 60-채널 A/D 카드에 연결된 60-채널 증폭기 헤드-스테이지로 구성되는, MultiChannel Systems MCS GmbH(Reutlingen, Germany)로부터 상업적으로 입수 가능한 MEA 구성 방식으로 기록하였다. 자극, 기록 및 분석을 위한 소프트웨어는 각각 Multi Channel Systems: MC Stim(II 2.0.0 공개) 및 MC Rack(3.8.1.0 공개)로부터 상업적으로 입수 가능한 것들이다. 모든 실험은 100 μm 간격의 60 틸-형상 및 60-μm-높이 전극으로 구성되는 3-차원 MEA(Ayuda Biosystems, S.A., CH-1015 Lausanne, Switzerland)로 실시하였다. MEA 전극은 600 kΩ < 임피던스 < 900 kΩ의 백금으로 만들어진다.
- [0303] 실험 디자인
- [0304] 시냅스 전달에 대한 시험 화합물의 효과를 해마 슬라이스에서 세포의 부위 전위를 기록함으로써 조사하였다. 시냅스 전달이 기록 전극 주위의 뉴런 집단에서 동기화된 시냅스 활동을 반영하는 세포의 부위 전위의 편향을 생성할 수 있다는 것은 잘 확립되어있다.
- [0305] 세포의 부위 전위 기록. 회복 후, 뇌 슬라이스를 현미경 하에서 MEA 칩에 고정시키고 해마의 대상 섬유 시냅스(치상회(Dentate Gyrus) - CA3) 영역 상에 60개 기록 전극을 배치하였다. ACSF 용액을 2 mL/분의 속도로 연속 관류하였다. MEA 챔버의 온도를 MEA 증폭기 헤드스테이지에 배치된 펠티에 소자(Peltier element)로 32±0.1℃로 유지하였다. 모든 데이터는 MultiChannel Systems MCS GmbH (Reutlingen, Germany)로부터 상업적으로 입수 가능한 MEA 구성 방식으로 기록하였다. 칩의 2개의 인접 전극을 선택하여 치상회의 패문 영역에서 대상 섬유를 자극하도록 하였고 fEPSP는 해마의 CA3 영역의 연역(terminal zone) 부위를 기록하였다. 세포의 부위 시냅스후 전위(fEPSP)를 30 ms 간격으로 60초마다 반복되는 2개의 연속 전기 펄스(펄스 폭 100 μs, 및 전류 자극 강도(μA) 최대 진폭에 대하여 40%)로 입력되는 대상 섬유의 자극에 의해 유발시켰다. 대조 실험은 비히클(DMSO)로 처리하도록 무작위로 할당된 슬라이스로부터 동시에 수행하였다. N은 슬라이스의 수를 나타내고 보통 동물 당 3 내지 4개 슬라이스가 사용되었다. 시냅스후 뉴런 수준에서 유발된-반응(fEPSP)이 다음을 포함하는 특정 품질 기준을 만족시킬 경우 기록하였다: 정확한 위치, 안정적인 기준선(연속 10분 동안 +/- 10% 이내의 변동, 진폭 >100 μV. 선택된 전극으로부터의 fEPSP를 5 kHz에서 샘플링하고 오프라인 분석을 위해 PC의 하드 디스크에 기록하였다. 병행하여, 실험의 품질을 모니터링하고 따르기 위해 선택된 전극의 fEPSP 진폭을 온라인으로 편집하였다(MC Rack 프로그램으로). 오프-라인 분석을 위해 데이터를 스프레드시트 파일로 표시한다.
- [0306] 약한 장기 강화작용(LTP)이 단일 고주파 자극(HFS)에 의해 유발되어 fEPSP의 최대 미만의 강화작용을 생성하였

다.

[0307] 이 시험의 결과는 도 1에 화합물 1의 효과로 나타낸다. 이 화합물은 불량한 용해도를 갖는 것으로 보고되었고 조직으로의 침투는 LTP의 유도를 촉진하지 않았다.

[0308] 합리적인 변형은 본 발명의 범주로부터 벗어나는 것으로 간주되지 않을 것이다. 이에 따라 기술된 발명은 당업자에 의해 많은 방식으로 변형될 수 있음이 명백할 것이다.

도면

도면1

