



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년12월17일
(11) 등록번호 10-2191816
(24) 등록일자 2020년12월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/14 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01) C07D 495/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/14 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7001198
- (22) 출원일자(국제) 2013년06월18일
심사청구일자 2018년06월18일
- (85) 번역문제출일자 2015년01월16일
- (65) 공개번호 10-2015-0063030
- (43) 공개일자 2015년06월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/046415
- (87) 국제공개번호 WO 2013/192229
국제공개일자 2013년12월27일
- (30) 우선권주장
61/661,091 2012년06월18일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
US20100029697 A1
US4585772 A
EP0217748 A
US5128338 A

- (73) 특허권자
다트 뉴로사이언스 (케이만) 엘티디.
케이만 군도 케이와이1-9006 그랜드 케이만 카마
나 베이 마켓 스트리트 #774 10
- (72) 발명자
앨런, 아미
미국, 캘리포니아 92024, 앤크리니타스, 샌디에귀
토 드라이브 542
브랜스테터, 브라이언
미국, 캘리포니아 92008, 칼스바드, 마리나 닥터
#3, 4747
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인에이아이피

전체 청구항 수 : 총 34 항

심사관 : 김용원

(54) 발명의 명칭 **치환된 피리딘 아졸로피리미딘-5-(6H)-온 화합물**

(57) 요약

식 I의 화합물 및 화학적 독립체, 그것의 합성 방법, 그것을 포함하는 조성물, 및 CNS 질환 및 장애와 연관된 인지 결손을 포함하는 수많은 질환 및 장애의 치료에서의 그것의 용도가 본원에서 기재되어 있다.

(52) CPC특허분류

C07D 471/14 (2013.01)

C07D 495/14 (2013.01)

(72) 발명자

딕, 브리안

미국, 캘리포니아 92126, 샌디아고, 페블스톤 레인
9242

와인하우스, 미첼, 아이.

미국, 캘리포니아 92029, 에스콘디도, 푸어러 로오
드 3215

고메즈, 로렌트

미국, 캘리포니아 92129, 샌디아고, 루세트 리프
레인 13270

매론, 타미, 조

미국, 캘리포니아 92011, 칼스바드, 루비 웨이
6420

피터스, 마코

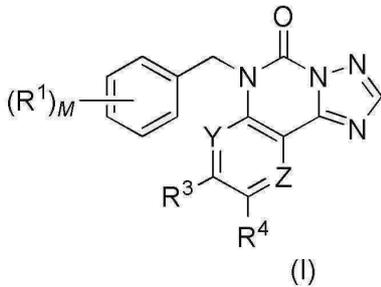
미국, 캘리포니아 92116, 샌디아고, 루이지아나 스
트리트 4567

명세서

청구범위

청구항 1

식 I의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염:



여기서:

Y 및 Z 각각은 독립적으로 -CH- 또는 -N-이고, 단, 적어도 하나의 Y 또는 Z 멤버는 -N-이고;

M은 0-5이고;

R¹ 각각은 H, 할로, -CN, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알키닐, -C₁₋₆할로알킬, -C₁₋₆티오알킬, -C₁₋₆티오할로알킬, -C₁₋₆알콕시, -C₁₋₆할로알콕시, -SO₂C₁₋₆알킬, 아릴, 피라졸, 및 2-옥소피롤리딘으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

2 개의 R¹ 멤버는 인접한 탄소 상에 있고, 이들이 부착되는 탄소와 함께, 1 이상의 산소 또는 질소 원자를 포함하는 5-6 멤버 포화된 또는 불포화된 또는 불포화된 모노사이클릭 고리계를 형성하고, 여기서 상기 고리계는 비치환되거나, 할로, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알콕시, 및 -C₁₋₆할로알콕시로부터 선택된 1 이상의 그룹으로 치환되고;

R³ 및 R⁴ 각각은 H, 할로, -CN, -OH, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆할로알킬, -C₁₋₆알케닐, -CH₂O-아릴, -C₁₋₆알콕시, -C₁₋₆할로알콕시, -C(O)CH₃, -CH(OH)(CF₃), -(CR¹⁰R¹¹)₀₋₃NR¹²R¹³, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 비치환되거나 -CH₃ 및 -OCH₃로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 각 멤버로 치환되고;

R¹⁰ 및 R¹¹ 각각은 -H, -F, -C₁₋₆알킬, -CF₃, 및 -OH로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

R¹² 및 R¹³ 각각은 -H, -C₁₋₆알킬, -CO₂-벤질, -C₁₋₆알킬(아릴), -C₁₋₆알킬(헤테로사이클로알킬), 비치환된 아릴, 치환된 아릴, -C₃₋₆사이클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

또는 R¹² 및 R¹³은, 이들이 부착된 질소와 함께, 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, Y는 -N-인, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

청구항 1에 있어서, Z는 -N-인, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

청구항 1에 있어서, Y 및 Z는 -N-인, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

청구항 1에 있어서, M은 1인, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

청구항 1에 있어서, M은 2인, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

청구항 1에 있어서, M은 3인, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 8

청구항 1에 있어서, M은 4인, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9

청구항 1에 있어서, M은 5인, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 10

청구항 1에 있어서, M은 1, 2, 3, 4, 또는 5이고, R¹ 각각은 독립적으로 H, -Br, -Cl, -F, -I, -CN, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬닐, -SCH₃, -OCF₃, -OCF₂H, -C₁₋₆알콕시, -SCF₃, -SO₂CH₃, 2-옥소피롤리딘, 및 피라졸인, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 2 개의 R¹ 멤버는 인접한 탄소 상에 있고, 이들이 부착되는 탄소와 함께, 1-메틸-1H-피라졸 또는 디옥솔란로부터 선택된 융합된 5-원 고리를 형성하는, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

청구항 1에 있어서, M은 1, 2, 3 또는 4이고, R¹ 각각은 독립적으로 -Cl, -F 또는 -C₁₋₆알콕시인, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

청구항 2에 있어서, R³은 -H, -CH(OCH₃)₂, -CH₂O-페닐, 또는 -(CR¹⁰R¹¹)₁₋₃NR¹²R¹³로부터 선택되고, 여기서 R¹⁰ 및 R¹¹ 각각은 H이고, R¹²는 H 또는 -C₁₋₆알킬이고, R¹³은 페닐, 벤질, (3-메틸옥세탄-3-일)메틸, (테트라하이드로푸란-3-일)메틸 또는 사이클로프로필(메틸)로부터 선택되는, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 14

청구항 1에 있어서, R⁴는 H 또는 -CH₃이고 R³은 -(CR¹⁰R¹¹)₁₋₃NR¹²R¹³인, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 15

청구항 1에 있어서, R³은 -(CR¹⁰R¹¹)NR¹²R¹³이고, R¹⁰ 및 R¹¹ 각각은 독립적으로 H, -OH, 또는 -CH₃이고, R¹² 및 R¹³은, 이들이 부착된 질소와 함께 취해져서, 모폴린, (2S,6R)-2,6-디메틸모폴린, 4-(메틸설포닐)피페라진-1-일 또는 이소인돌린-2-일로부터 선택된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 16

청구항 1에 있어서, R³은 -(CR¹⁰R¹¹)₁₋₂NR¹²R¹³이고, R¹⁰ 및 R¹¹ 각각은 독립적으로 H, -OH, 또는 -CH₃이고, R¹² 및 R¹³은, 이들이 부착된 질소와 함께 취해져서, 모폴린, 2,6-디메틸모폴린, (2S,6R)-2,6-디메틸모폴린, (2R,6S)-2,6-디메틸모폴린 또는 4-(메틸설포닐)피페라진으로부터 선택된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 17

청구항 1에 있어서, R³은 H 또는 -CH₃이고 R⁴은 -(CR¹⁰R¹¹)₁₋₃NR¹²R¹³인, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 18

청구항 1에 있어서, R³은 -H, -CH₃이고, R⁴은 H, -Br, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알케닐, -C(O)CH₃, -CH(OH)CF₃, -CH₂OCH₂OCH₃, 비치환된 페닐, 치환된 페닐, 비치환된 피리딜, 치환된 피리딜, 및 -(CR¹⁰R¹¹)₁₋₃NR¹²R¹³이고, R¹⁰ 및 R¹¹ 각각은 독립적으로 H, -CH₃, 또는 -OH이고, R¹² 및 R¹³ 각각은 독립적으로 -H, -C₁₋₆알킬, -CO₂-벤질, -CH(CH₃)페닐, 비치환된 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬 및 치환된 헤테로사이클로알킬인, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 19

청구항 1에 있어서, R³은 -H, -CH₃이고, R⁴은 -(CR¹⁰R¹¹)₁₋₃NR¹²R¹³, R¹⁰ 및 R¹¹ 각각은 독립적으로 -H, -F, -CH₃, -CF₃, 또는 -OH이고, R¹² 및 R¹³은, 이들이 부착된 질소와 함께 취해져서, (2R,5R)-2,5-디메틸모폴린, (2R,6S)-2,6-디메틸모폴린, (2S,5S)-2,5-디메틸모폴린, (2S,6R)-2,6-디메틸모폴린, (3S,5R)-2-메톡시에틸)피페라진, (4-((테트라하이드로푸란-3-일)메틸)피페라진), 1,4-옥사제판, 1-메틸-8-옥사-1,2-디아자스피로[4.5]데칸, 2,2-디메틸모폴린, 2,5-디메틸모폴린, 2-에틸모폴린, 2-메틸모폴린, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄, 3-(디메틸아미노)피롤리딘, 3,3-디메틸모폴린, 3,5-디메틸피페라진, 3-하이드록시아제티딘, 3-메틸-6-옥소피리다진-1(6H)-일, 3-메틸모폴린, 4-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페라진, 4-(메틸설포닐)피페라진, 4-(프로판-2-일)피페라진, 4-(테트라하이드로푸란-3-카보닐)피페라진, 4-아세틸-1,4-디아제판, 4-사이클로프로필피페라진, 4-메톡시피페리딘, 4-메틸-1,4-디아제판, 4-메틸-피페라진, 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄, 이소인돌린, 모폴린, N,N-디메틸피페라진-1-설포아미드, 피페라진, 피페리딘, 테트라하이드로-1H-옥사졸로[3,4-a]피라진-3(5H)-온, 및 티오모폴린으로부터 선택된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 20

청구항 1에 있어서, R⁴는 모폴리노메틸, (3-메틸모폴리노)메틸, (2,6-디메틸모폴리노)메틸, ((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸, ((2R,6S)-2,6-디메틸모폴린-4-일)메틸, (4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸, 1-하이드록시-2-모폴리노에틸 또는 2-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)-1-하이드록시에틸이고, R³은 H 또는 -CH₃인, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 21

하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염:

9-브로모-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

8-브로모-6-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

8-(디메톡시메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

- 9-브로모-6-(4-메톡시벤질)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온;
- 9-(3,4-디메톡시페닐)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-(6-메톡시피리딘-3-일)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-(2-메톡시피리딘-3-일)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-(3-메틸-6-옥소피리다진-1(6H)-일)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((1S,2S)-2-아미노사이클로헥실)아미노-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-(메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온;
- 9-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-6-(4-메톡시벤질)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-(메틸(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((3-(디메틸아미노)프로필)(메틸)아미노)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 벤질 (2-(6-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,6-디하이드로피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-9-일)에틸)카바메이트;
- 6-(4-메톡시벤질)-8-(모폴리노메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-(피페리딘-1-일메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-(티오모폴리노메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-클로로벤질)-9-(모폴리노메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-클로로벤질)-9-(피페리딘-1-일메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-클로로벤질)-9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(2-아미노에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-(2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)에틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-(2-((1-페닐에틸)아미노)에틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-비닐피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-((메톡시메톡시)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

- 9-(1-에톡시비닐)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(하이드록시메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((디메틸아미노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((3,3-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((2,2-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((2-에틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((2,5-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-((2,2,6,6-테트라플루오로모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-((1-메틸-8-옥사-1,2-디아자스피로[4.5]데칸-2-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-((2-메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-((3-메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((4-아세틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((사이클로헥실(메틸)아미노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-((메틸(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-((4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((이소프로필(2-메톡시에틸)아미노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-8-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리도[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-8-(모폴리노메틸)피리도[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-8-(피페리딘-1-일메틸)피리도[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-8-(티오모폴리노메틸)피리도[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

- 8-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-(((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 7-((6-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,6-디하이드로피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-9-일)메틸)테트라하이드로-1H-옥사졸로[3,4-a]피라진-3(5H)-온;
- 9-(((2S,5S)-2,5-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(((2R,5R)-2,5-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-(피페라진-1-일메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-((4-((테트라하이드로푸란-3-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 4-((6-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,6-디하이드로피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-9-일)메틸)-N,N-디메틸피페라진-1-설포나미드;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-((4-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페라진-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-((4-(테트라하이드로푸란-3-카보닐)피페라진-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-(모폴리노메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 8-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-8-(((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-8-((메틸((테트라하이드로푸란-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 8-((사이클로프로필(메틸)아미노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-8-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 8-((벤질아미노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-8-((페닐아미노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 8-(이소인돌린-2-일메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-아세틸-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(1-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(1-하이드록시-2-모폴리노에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

- 9-(2-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)-1-하이드록시에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(1-플루오로-2-모폴리노에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(2-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)-1-플루오로에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-(2,2,2-트리플루오로-1-하이드록시에틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-(2,2,2-트리플루오로-1-모폴리노에틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-(트리플루오로메톡시)벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-플루오로-3-메틸벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-플루오로벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(3-플루오로-4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2-플루오로-4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(3-브로모-4-플루오로벤질)-9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 4-((9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-5-옥소피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-6(5H)-일)메틸)벤조니트릴;
- 6-(4-(tert-부틸)벤질)-9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 3-((9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-5-옥소피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-6(5H)-일)메틸)벤조니트릴;
- 9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-(메틸설포닐)벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2-메틸벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(3-아이오도벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(3,5-디플루오로벤질)-9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(2-브로모-4-메톡시벤질)-9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(2,6-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-((1-메틸-1H-인다졸-6-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피

리미딘-5(6H)-온;

6-(4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

6-(3,5-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

6-(2,3-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2-((트리플루오로메틸)티오)벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

6-(3-클로로-4-플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

6-(3,4-디클로로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

6-(2-클로로-4-메톡시벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

6-(2-(디플루오로메톡시)벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

6-(4-클로로-3-플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

6-(3-클로로-5-플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-에톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

6-(3,4-디플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-(메틸티오)벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

6-(2-클로로-4-(메틸설포닐)벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

6-(4-메톡시벤질)-8-(페녹시메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

6-(2,3-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

6-(2,3-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-(피페리딘-1-일메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2,4,5-트리플루오로벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-이소프로필벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

6-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

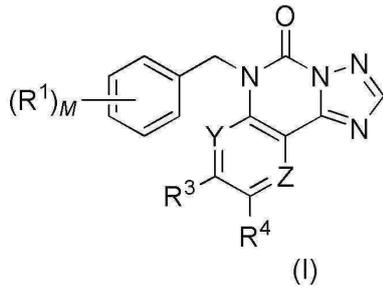
- 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-에톡시-3,5-디플루오로벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-에틸닐벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-아이오도벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(3,4-디메톡시벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(3-클로로-5-플루오로-4-메톡시벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시-3-메틸벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(3-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(2,5-디플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(2,4-디플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-플루오로-3-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2-플루오로-4-메틸벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(2-클로로-4,5-디플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(3,4,5-트리메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(2,4-디클로로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(2,4-디클로로-5-플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(2-클로로-4-플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-클로로-2-플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-클로로-2,6-디플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

- 9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-플루오로-3,5-디메틸벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2,3,4-트리플루오로벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(2,3-디클로로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(2,3-디플루오로-4-메틸벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(3,5-디메톡시벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(3-클로로-4-에톡시-5-플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-에톡시-2,3-디플루오로벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(3,4,5-트리플루오로벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-벤질-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(3,4-디메틸벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(2,4-디메틸벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-메틸벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(벤조[d][1,3]디옥소1-5-일메틸)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-(모폴리노메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-((2-메틸모폴리노)메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-(피페리딘-1-일메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온;
- 6-(4-메톡시벤질)-9-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온;
- 9-((4-아세틸피페라진-1-일)메틸)-6-(4-메톡시벤질)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온;
- 9-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)-6-(2,3-디플루오로-4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(2,3-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-((3-메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
- 6-(2,3-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-((3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.

청구항 22

효과적인 양의 식 (I)의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물로서, 신경학적 장애, 인지 장애, 심혈관 장애, 신장 장애, 혈액 장애, 위장관 및 간 장애, 암 장애, 신경퇴행성 장애 및

CNS 장애를 포함하는 그룹으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 조성물:



여기서:

Y 및 Z 각각은 독립적으로 -CH- 또는 -N-이고, 단, 적어도 하나의 Y 또는 Z 멤버는 -N-이고;

M은 0-5이고;

R¹ 각각은 H, 할로, -CN, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알키닐, -C₁₋₆할로알킬, -C₁₋₆티오알킬, -C₁₋₆티오할로알킬, -C₁₋₆알콕시, -C₁₋₆할로알콕시, -SO₂C₁₋₆알킬, 아릴, 피라졸, 및 2-옥소피롤리딘으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

2 개의 R¹ 멤버는 인접한 탄소 상에 있고, 이들이 부착되는 탄소와 함께, 1 이상의 산소 또는 질소 원자를 포함하는 5-6 멤버 포화된 또는 불포화된 모노사이클릭 고리계를 형성하고, 여기서 상기 고리계는 비치환되거나 할로, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알콕시, 및 -C₁₋₆할로알콕시로부터 선택된 1 이상의 그룹으로 치환되고;

R³ 및 R⁴ 각각은 H, 할로, -CN, -OH, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆할로알킬, -C₁₋₆알케닐, -CH₂O-아릴, -C₁₋₆알콕시, -C₁₋₆할로알콕시, -C(O)CH₃, -CH(OH)(CF₃), -(CR¹⁰R¹¹)₀₋₃NR¹²R¹³, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 비치환되거나 -CH₃ 및 -OCH₃로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 각 멤버로 치환되고;

R¹⁰ 및 R¹¹ 각각은 -H, -F, -C₁₋₆알킬, -CF₃, 및 -OH로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

R¹² 및 R¹³ 각각은 -H, -C₁₋₆알킬, -CO₂-벤질, -C₁₋₆알킬(아릴), -C₁₋₆알킬(헤테로사이클로알킬), 비치환된 아릴, 치환된 아릴, -C₃₋₆사이클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

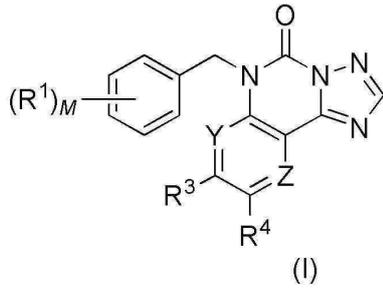
또는 R¹² 및 R¹³은, 이들이 부착된 질소와 함께, 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

청구항 23

효과적인 양의 청구항 1 또는 청구항 21의 적어도 하나의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물로서, 신경학적 장애, 인지 장애, 심혈관 장애, 신장 장애, 혈액 장애, 위장관 및 간 장애, 암 장애, 신경퇴행성 장애 및 CNS 장애를 포함하는 그룹으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 조성물.

청구항 24

PDE1 효소 활성에 의해 매개된 질환, 장애, 또는 질병의 치료가 필요한 대상체에게 효과적인 양의 식 (I)의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 상기 질환, 장애, 또는 질병을 치료하기 위한 조성물로서, 상기 PDE1 효소 활성에 의해 매개된 질환, 장애, 또는 질병은 신경학적 장애, 인지 장애, 심혈관 장애, 신장 장애, 혈액 장애, 위장관 및 간 장애, 암 장애, 신경퇴행성 장애 및 CNS 장애를 포함하는 그룹으로부터 선택되는, 조성물:



여기서:

Y 및 Z 각각은 독립적으로 -CH- 또는 -N-이고, 단, 적어도 하나의 Y 또는 Z 멤버는 -N-이고;

M은 0-5이고;

R¹ 각각은 H, 할로, -CN, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알키닐, -C₁₋₆할로알킬, -C₁₋₆티오알킬, -C₁₋₆티오할로알킬, -C₁₋₆알콕시, -C₁₋₆할로알콕시, -SO₂C₁₋₆알킬, 아릴, 피라졸, 및 2-옥소피롤리딘으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

2 개의 R¹ 멤버는 인접한 탄소 상에 있고, 이들이 부착되는 탄소와 함께, 1 이상의 산소 또는 질소 원자를 포함하는 5-6 멤버 포화된 또는 불포화된 모노사이클릭 고리계를 형성하고, 여기서 상기 고리계는 비치환되거나, 할로, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알콕시, 및 -C₁₋₆할로알콕시로부터 선택된 1 이상의 그룹으로 치환되고;

R³ 및 R⁴ 각각은 H, 할로, -CN, -OH, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆할로알킬, -C₁₋₆알케닐, -CH₂O-아릴, -C₁₋₆알콕시, -C₁₋₆할로알콕시, -C(O)CH₃, -CH(OH)(CF₃), -(CR¹⁰R¹¹)₀₋₃NR¹²R¹³, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 비치환되거나 -CH₃ 및 -OCH₃로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 각 멤버로 치환되고;

R¹⁰ 및 R¹¹ 각각은 -H, -F, -C₁₋₆알킬, -CF₃, 및 -OH로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

R¹² 및 R¹³ 각각은 -H, -C₁₋₆알킬, -CO₂-벤질, -C₁₋₆알킬(아릴), -C₁₋₆알킬(헤테로사이클로알킬), 비치환된 아릴, 치환된 아릴, -C₃₋₆사이클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

또는 R¹² 및 R¹³은, 이들이 부착된 질소와 함께, 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

청구항 25

청구항 24에 있어서, Y는 N이고 Z는 CH인 조성물.

청구항 26

PDE1 효소에 의해 매개된 질환, 장애, 또는 질병의 치료가 필요한 포유동물에게 효과적인 양의 청구항 1 또는 청구항 21의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 상기 질환, 장애, 또는 질병을 치료하기 위한 조성물로서, 상기 PDE1 효소 활성화에 의해 매개된 질환, 장애, 또는 질병은 신경학적 장애, 인지 장애, 심혈관 장애, 신장 장애, 혈액 장애, 위장관 및 간 장애, 암 장애, 신경퇴행성 장애 및 CNS 장애를 포함하는 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 27

신경학적 장애, 인지 장애, 심혈관 장애, 신장 장애, 혈액 장애, 위장관 및 간 장애, 암 장애, 및 신경퇴행성 장애를 포함하는 그룹으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 청구항 1 또는 청구항 21의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 효과적인 양의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염을 치료하

필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 28

CNS 장애를 치료하기 위한 청구항 1 또는 청구항 21의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 효과적인 양의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염을 치료가 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 상기 CNS 장애는 치매 및 신경퇴행성 장애, 인지 장애, 정신 장애, 발달 및 유전적 병태, 연령-연관된 기억 손상, 및 학습 장애를 포함하는 그룹 중 1 이상으로부터 선택되는, 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

청구항 22에 있어서, 상기 CNS 장애는 치매 및 신경퇴행성 장애, 인지 장애, 정신 장애, 발달 및 유전적 병태, 연령-연관된 기억 손상, 및 학습 장애를 포함하는 그룹 중 1 이상으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 54

하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염:

9-((디메틸아미노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

6-(4-메톡시벤질)-9-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

9-((2,2-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

6-(4-메톡시벤질)-9-((2-메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.

청구항 55

9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온인, 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 56

하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물로서, 신경학적 장애, 인지 장애, 심혈관 장애, 신장 장애, 혈액 장애, 위장관 및 간 장애, 암 장애, 신경퇴행성 장애 및 CNS 장애를 포함하는 그룹으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 조성물:

9-((디메틸아미노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

6-(4-메톡시벤질)-9-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

9-((2,2-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

6-(4-메톡시벤질)-9-((2-메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.

청구항 57

9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염; 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물로서, 신경학적 장애, 인지 장애, 심혈관 장애, 신장 장애, 혈액 장애, 위장관 및 간 장애, 암 장애, 신경퇴행성 장애 및 CNS 장애를 포함하는 그룹으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 교차참조**

[0002] 본원은 미국 가출원 61/661,091 (2012년 6월 18일 출원)을 우선권으로 주장하고, 이것은 그 전체가 참고로 본원에 포함되어 있다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 발명은 어떤 치환된 피리딘-융합된 아졸로피리미딘-5-(6h)-온 화합물 및 그와 같은 화합물의 유도체; 그것을 함유하는 약제학적 조성물, 그것의 제조 방법, 및 PDE1 효소의 억제제를 포함하는, 다양한 방법에서의 그것의 용도; 및 신경학적 장애, 심혈관 장애, 신장 장애, 및 PDE1 또는 고리형 뉴클레오타이드 신호전달을 수반하는 다른 병태 및 질환을 포함하는 1 이상의 장애의 치료에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 사이클릭 뉴클레오타이드인 5'-3' 사이클릭 아데노신 모노포스페이트 (cAMP) 및 5'-3' 구아노신 모노포스페이트 (cGMP)는 세포 표면 상의 수용체로부터의 신호를 세포 내부의 표적 분자에 전달하는 2차 메신저 분자이다. 사이클릭 뉴클레오타이드 포스포디에스테라제 (PDE)는 사이클릭 뉴클레오타이드의 포스포디에스테르 결합을 가수분해함으로써 이들의 작용을 불활성화시키는 (상이한 세포 구획에 국소화될 수 있는) 일 그룹의 효소이다. 따라서, PDE는 세포 내에서 사이클릭 뉴클레오타이드 신호전달의 국소화, 크기 및 지속시간을 조절함으로써 신호 전달에 중요한 역할을 한다.

[0006] PDE는 적어도 11개의 패밀리 (PDE1-PDE11)를 포함하며, 이들 각각은 상이한 분자, 동력학, 조절 및 억제 특성에 의해 분류된다. PDE 패밀리 구성원은 상이한 조직에서 차등적으로 발현되며, 상이한 아-세포 도메인에 국소화될 수 있다. 이러한 다양성은 PDE가 별개의 외부 자극에 반응하여 국소적인 세포내 cAMP 및 cGMP 구배를 조절할 수

있게 한다 (Conti and Beavo, *Annu. Rev. Biochem.* 2007, 76, 481-511).

[0007] PDE 패밀리 중에서, PDE1은 칼슘 (Ca^{2+}) 및 칼모듈린 (CaM)에 의한 완전 활성화에 대한 요건이 독특하다. 칼슘은 세포에 들어가서 CaM과 복합체를 형성한다. Ca^{2+} /CaM 복합체가 PDE1의 N-말단 근처의 다중 도메인에 결합함으로써 완전한 포스포디에스테라제 활성을 유도할 수 있다. 따라서, PDE1은 다양한 다운스트림 표적물질 및 세포 사건들을 조절하는 다중 신호전달 경로에 대한 수렴 및 통합점이다 (Sharma et al., *Int. J. Mol. Med.* 2006, 18, 95-105).

[0008] PDE1 패밀리는 3개의 유전자들 (pde1a, PDE1B 및 pde1c)을 포함하고, 이들 각각은 대체적인 스플라이싱 및 차별적인 전사를 통해 다중 이소형체를 암호화한다. 모든 PDE1 효소들은, 비록 이들이 서로 상대적인 친화도는 상이할 수 있지만, cAMP 및 cGMP 모두를 가수분해하는 것으로 보인다 (Bender and Beavo, *Pharmacol. Rev.* 2006, 58, 488-520).

[0009] PDE1은 많은 조직에서 발견되며, 이는 많은 생리학적 과정에서의 역할을 강조한다. PDE 발현 영역은, 비제한적으로, 심장, 폐, 정맥 및 동맥, 평활근, 골격 근육, 피부, 부신, 갑상선, 췌장, 식도, 위, 작은 창자, 결장, 간, 백혈구, 고환, 난소, 방광, 신장 및 신경계를 포함한다. 뇌에서, PDE1 이소형은, 기억 형성 및 다른 인지 과정에 관여되는 영역인, 대뇌겉질, 전두엽, 해마, 소뇌 및 편도체에서 발견된다. PDE1B 발현은 특히 높은 수준의 도파민작용성 신경분포를 나타내는 뇌 영역과 밀접하게 연관된다. 심혈관계에서, PDE1B는 cAMP 마이크로도메인을 조직화하고 심장 세포에서 호르몬 특이성을 매개하는데 중요한 역할을 하는 것을 보인다 (Maurice et al., *Mol. Pharm.* 2003, 64, 533-546). 실제로, 인간 PDE1B는 심낭막, 심장 공간 (좌측), 심첨, 푸르키네 섬유, 및 폐동맥관을 포함한 다수의 심혈관 영역에서 고도로 발현된다.

[0010] 보다 일반적으로, PDE1을 수반하는 경로를 포함하는 사이클릭 뉴클레오타이드 신호전달 경로는 다수의 병리학적 과정에 연루된다 (Keravis and Luginier, *Br. J. Pharmacol.* 2012, 165, 1288-1305). 예를 들어, 이들 경로들의 변형은 우울증, 정신분열증 및 인지 장애를 포함하는 다수의 뇌 장애에 연루되었다. 신경계에서 PDE1 활성 억제제는, 예를 들어, cAMP 또는 cGMP 수준을 증가시켜 결국 신경세포 가소성 (neuronal plasticity)-관련 유전자, 신경친화성 인자 및 신경보호 분자의 발현을 유도할 수 있다. 이러한 특성에 기초하여, PDE1 억제제는 많은 CNS 장애 및 연관된 인지 손상을 치료하는데 있어 유망한 치료 후보물이다. 유사하게, PDE1 효소 및 사이클릭 뉴클레오타이드는 고혈압, 심근경색증 및 심부전을 포함하는 많은 혈관 장애의 기저가 되는 병리 과정의 주요 매개체로서 부각되고 있다 (Miller et al., *Basic Res. Cardiol.* 2011, 106, 1023-1039 and Miller et al., *Circ. Res.* 2009, 105, 956-964). 또한, PDE1은, cAMP 및 cGMP가 세포분화, 염증, 및 세포외 매트릭스 합성을 조절하는 것을 포함하는 다양한 신호전달 경로를 조절하는, 신장 질환의 진단 및 진행에 연루된다 (Wang et al., *Kidney Int.* 2010, 77, 129-140; Cheng et al., *Soc. Exp. Biol. Med.* 2007, 232, 38-51 and Dousa, *Kidney Int.* 1999, 55, 29-62).

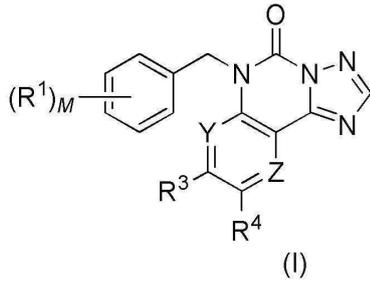
[0011] 따라서, CNS 및 기타 장애뿐만 아니라, 적어도 부분적으로, PDE1에 의해 조절되는 세포내 신호전달 경로의 이상 또는 조절장애에 기인하는 장애에 대한 치료제를 개발할 필요가 있다.

[0012] 다양한 소분자 PDE1 효소 억제제, 예를 들면, 이미다조피라졸로피리미디논 (Intra-Cellular Therapeutics 국제 특허 출원 공보 WO 2012171016, 2012.12.13.), 피롤로피리미디논 (Intra-Cellular Therapeutics 국제 특허 출원 공보 WO 2011153138, 2011.12.08.; 국제 특허 출원 공보 WO 2011153136, 2011.12.08.; 국제 특허 출원 공보 WO 2011153135, 2011.12.08.; 국제 특허 출원 공보 WO 2011153129, 2011.12.08.), 이미다조푸리논 (Intra-Cellular Therapeutics 국제 특허 출원 공보 WO 2010132127, 2010.11.18.), 피라졸로피리미디논 (Intra-Cellular Therapeutics 국제 특허 출원 공보 WO 2010098839, 2010.09.02.), 피라졸로피리미디논 (Intra-Cellular Therapeutics 국제 특허 출원 공보 WO 2010065153, 2010.06.10.; WO 2010065149, 2010.06.10.; 국제 특허 출원 공보 WO 2009075784, 2009.06.18.)가 보고되었다.

[0013] 그러나, 바람직한 약제학적 특성을 갖는 강력한 PDE1 억제제가 여전히 필요하다. 따라서, 더욱 높은 효능, 더욱 큰 특이성 및 더욱 나은 부작용 프로파일을 나타내는 개선된 PDE1 억제제를 개발하는 것이 바람직하다. 본 발명은 강력하고 잘-용인되는 PDE1 억제제로서 치환된 티오펜 및 푸란 융합된 아졸로피리미딘-5-(6h)-온 화합물을 기재함으로써 당해 분야에서의 이들 요구 및 다른 요구들을 충족시킨다.

[0014] **발명의 요약**

[0015] 본 발명은 화학식 (I)의 화학적 독립체를 제공한다:



[0016]

[0017] 여기서,

[0018] R^1 , R^3 , R^4 , Y, Z 및 M은 본원에서 기재되는 임의의 값을 갖는다.

[0019] 일 측면에서, 화학적 독립체는 화학식 (I)의 화합물, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 전구약물 및 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 대사물로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 특정 측면에서, 화학적 독립체는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0020] 화학식 (I)의 화학적 독립체 및 화합물은 다양한 방법에 유용하다. 동위원소로 라벨링된 화합물 및 전구약물은 대사 및 반응 동력학 연구, 검출 및 이미징 기술 및 방사선 처리에 사용될 수 있다. 본 발명의 화학적 구현에는 PDE1 및 PDE1B를 억제하는데 사용될 수 있으며, 특히 PDE1 및 PDE1B에 의해 매개되는 장애를 치료하는데 사용될 수 있으며, 특히 신경세포 가소성을 증진시키고; 신경퇴행성 장애, 인지 장애 및 CNS 장애와 연관된 인지 결핍을 포함하는 신경학적 장애를 치료하고; 신경보호를 제공하고; 비만, 당뇨병, 심장대사 장애 및 이의 연관된 공동병적상태를 포함하는 말초 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 화학적 구현에는 인지 및 운동 훈련 효율을 증진시키고, 신경회복 및 신경재활을 촉진시키며, 비-인간 동물 훈련 프로토콜 효율을 증가시키기 위한 증강제로서 유용하다. 본 발명은 또한, 본원에 참조로 포함되는, 각각 본원에 첨부된 독립항 및 종속항에 의해 정의되는 일반적 구현에 및 특정 구현에 관한 것이다.

[0021] 본 발명은 또한 PDE1 및 보다 구체적으로 PDE1B에 의해 매개되는 이상 또는 조절장애 신호전달 경로를 포함하는 장애를 치료하는 방법에서의 본 발명의 화합물, 화학적 독립체 또는 조성물의 용도에 관한 것이다. 바람직하게는 신경계에서의 이러한 PDE1-관련 신호전달 경로는, 비제한적으로, 산화질소, 나트륨이노 펩타이드, 도파민, 노르아드레날린, 뉴로텐신, 콜레스티스토키닌, 혈관활성 장관 펩타이드, 세로토닌, 글루타메이트, GABA, 아세틸콜린, 아데노신, 칸나비노이드, 나트륨이노 펩타이드, 및 엔도르핀을 수반하는 경로를 포함한다. 특정 측면에서, 상기 화합물 및 조성물은 도파민 신호전달의 변경에 의해 특징지어지는 장애를 치료하는데 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0022] **도 1**은 문맥적 공포-조건화 (contextual fear-conditioning) 검정에서 1일 기억에 대한 마우스 해마 조직에서의 PDE1B의 siRNA-매개된 녹다운 효과를 도시하는 막대 그래프이다.

도 2는 흔적-조건화 (trace-conditioning) 검정에서 1일 기억에 대한 마우스 해마 조직에서의 PDE1B의 siRNA-매개된 녹다운 효과를 도시하는 막대 그래프이다.

도 3은 (A) PDE4의 롤리프람-매개된 억제 및 (B) Pde4d 또는 PDE1B의 siRNA-매개된 억제의 신경돌기 증식에 대한 효과를 도시하는 막대 그래프이다. 막대는 적어도 100개 NS1 세포의 신경돌기 길이 및 분지화의 평균 \pm SEM을 나타낸다; n = 8 웰/바.

발명의 상세한 설명

본 발명은 실시예를 포함하는 하기 기술을 참조로 하여 보다 충분히 이해될 수 있다. 달리 규정하지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 당해 분야의 숙련자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 비록 적합한 방법 및 물질이 본원에 기재되지만, 본원에서 기술되는 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있다. 또한, 상기 물질, 방법 및 예는 단지 설명을 위한 것으로서 본 발명을 제한하려는 것이 아니다.

번잡을 피하기 위해, 본원에서 언급되는 특허권, 특허 및 다른 인용을 포함하는 모든 공개문은 그 전체가 참조로 포함된다. 그러나, 임의의 이러한 공개문의 인용은, 이것이 본 발명에 대한 선행 기술이라는 것을 인정하는 것으로 해석되지 말아야 한다.

약어

본 명세서는 다수의 약어를 포함하며, 이들의 의미가 하기 표에 열거되어 있다:

약어	정의
ACN	아세토니트릴
BINAP	2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸
BOC	<i>tert</i> -부톡시카보닐
BOC 무수물	디- <i>tert</i> -부틸 디카보네이트
CELITE®	규조토
<i>m</i> -CPBA	메타-클로로퍼옥시벤조산
DAST	디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드
DBU	1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔
DCE	디클로로에탄
DCM	디클로로메탄
디글라임	(2-메톡시에틸) 에테르
DIPEA	<i>N,N</i> -에틸-디이소프로필아민 또는 <i>N,N</i> -디이소프로필-에틸 아민
DMA	<i>N,N</i> -디메틸아세트아미드
DMAP	4-디메틸아미노 피리딘
DME	디메톡시에탄
DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
DMSO	디메틸설풍사이드
dppf	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
EDCI	<i>N</i> -(3-디메틸아미노프로필)- <i>N'</i> -에틸카보디이미드 하이드로클로라이드
EtOAc, 또는	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
IPA	이소프로필 알코올
HOAc 또는	아세트산
HOAT	1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸
HPLC	고-성능 액체 크로마토그래피
KHMDS	칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드
LAH	리튬 알루미늄 하이드라이드

LiHMDS,	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
LCMS, LC/MS	액체 크로마토그래피-질량 분광분석법
MeOH	메탄올
MsCl	메탄설폰닐 클로라이드
MTBE	메틸 <i>tert</i> -부틸 에테르
NMP	1-메틸-2-피롤리디논
Pd/C	팔라듐 on 활성탄
Pd ₂ (dba) ₃	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0)
PdCl ₂ (dppf)-dcm	[1'1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드
Pd(OAc) ₂	팔라듐(II)아세테이트
Pd(PPh ₃) ₄	팔라듐-테트라키스(트리페닐포스핀)
TEA, Et ₃ N	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로푸란

용어 및 정의

본원의 당해 부문 및 다른 부문에서 "전반적 사항", "화학", "조성물", "제형" 등과 같은 부제의 사용은 단지 참조의 편리를 위한 것으로서 제한하려는 것이 아니다.

전반적 사항

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약" 또는 "대략"은 당해 분야의 숙련가에 의해 결정가능한 특정 값에 대한 허용가능한 범위 내를 의미하며, 예를 들면, 측정 시스템 또는 기술의 한계와 같이, 상기 값이 어떻게 측정 또는 결정되는가에 부분적으로 의존할 수 있다. 예를 들어, "약"은 소정의 값의 양측에서 20% 이하, 10% 이하 또는 1% 이하의 범위를 의미할 수 있다. 대안적으로, 생물학적 시스템 또는 과정과 관련하여, 용어 "약"은 값의 양측에서 10배 이내, 5배 이내 또는 2배 이내를 의미할 수 있다. 본원에 주어진 수치적 양은 달리 기재되지 않는 한 근사치로서, 이는 명백히 기재되지 않는 경우 용어 "약" 또는 "대략"이 추론될 수 있다는 것을 의미한다.

보다 정확한 기제를 제공하고자, 본원에 주어진 양적 표현 중 일부는 용어 "약"과 함께 수식되지 않는다. 용어 "약"이 명시되지 아니든, 본원에 주어진 모든 양은 실제의 소정의 값을 가리키도록 의도되며, 또한 소정의 값에 대한 실험 및/또는 측정 조건에 기인한 등가치 및 근사치를 포함하여, 당해 분야의 통상의 기술에 기초하여 합리적으로 추론되는 이러한 소정의 값의 근사치를 가르키도록 의도되는 것으로 이해된다. 수율은, 수율이 백분율로 주어지는 경우에는 언제나, 특정한 화학양론 조건 하에서 수득될 수 있는 동일한 독립체의 최대량과 관련하여 수율이 정해지는 독립체의 질량을 가리킨다. 백분율로 주어진 농도는 달리 상이하게 지시되지 않는 한 질량 비를 가리킨다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "하나"는 달리 명시되지 않는 한 단수 및 복수를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, "하나"는 하나 이상을 언급한다.

접속사 "및"과 연결된 항목의 그룹은, 각 항목 모두가 그룹 내에 존재해야 하는 것으로 읽히지 말고, 오히려 달리 명시되지 않는 한 "및/또는"으로 읽혀야 한다. 유사하게, 접속사 "또는"으로 연결된 항목의 그룹은 그룹 내에 상호 배타성이 필요한 것으로 읽히지 말고, 오히려 달리 명시되지 않는 한 또한 "및/또는"으로 읽혀야 한다. 또한, 비록 본 발명의 항목, 요소 또는 성분들이 단수로 기재되거나 청구되지만, 단수로의 제한이 명시되지 않는 한, 복수가 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방된 비-제한적인 의미로 본원에서 사용된다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용되는 다른 용어 및 구 및 이의 변형도 제한과는 대조적으로 제한이 없는 것으로 해석되어야 한다. 전술한 것의 예와 같이, 용어 "예"는 논의되는 항목에 대한, 완전한 또는 제한적인 목록이 아닌, 예시를 제공하고 사용되는 것이며; "통상의", "기존의", "일반적인", "표준", "공지된" 및 유사한 의미의 용어와 같은 형용사는 기술되는 항목을 소정의 기간으로 또는 소정의 시간에 이용가능한 항목으로 제한하는 것으로 해석되지 말아야 하며, 오히려 현재 또는 미래의 임의의 시간에 이용가능하거나 알려질 수 있는 통상의, 기존의, 일반적인 또는 표준 기술을 포함하는 것으로 읽혀져야 한다. 유사하게, 본원이 당해 분야의 기술자에게 명백하거나 알려진 기술을 언급하는 경우, 이러한 기술은 현재 또는 미래의 임의의 시간에 숙련가에게 명백하거나 알려진 것들을

포함한다.

일부 예에서 "하나 이상", "적어도", "비제한적으로" 또는 기타 유사 구와 같은 확장 단어 및 구의 존재는, 이러한 확장 구가 부재할 수 있는 경우에 보다 한정된 경우가 의도되거나 요구된다는 것을 의미하도록 읽혀지지 말아야 한다. 본원을 읽은 후 당해 분야의 숙련자에게 명백해질 수 있는 바와 같이, 실증된 구현에 및 이들의 다양한 대안은 실증된 예에 구속됨이 없이 실시될 수 있다.

화학

용어 "알킬"은 완전히 포화된 지방족 탄화수소 그룹을 지칭한다. 알킬 모이어티는쇄 내에 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 그룹일 수 있다. 알킬 그룹의 예는, 비제한적으로, 메틸 (Me, 이는 또한 기호 "—"으로 구조적으로 묘사될 수 있다), 에틸 (Et), n-프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 (tBu), 펜틸, 이소펜틸, tert-펜틸, 헥실, 이소헥실, 및 당해 분야의 통상의 기술 및 본원에서 제공되는 교시에 비추어 앞서의 예시 중의 어느 하나와 동일한 것으로 여겨지는 그룹을 포함한다. 알킬 그룹은 임의로, 비제한적으로, 하이드록실, 알콕시, 티오알콕시, 아미노 및 아미노알킬을 포함하는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 상기 알케닐 모이어티의 E 및 Z 이성질체를 포함하는 임의로 치환되는 불포화된 지방족 모이어티를 지칭한다. 알케닐 라디칼의 예는 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 1,4-부타디에닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐 등을 포함한다.

용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 임의로 치환되는 불포화된 지방족 모이어티를 지칭하며 직쇄 및 측쇄 알키닐 그룹을 포함한다. 알키닐 라디칼의 예는 에티닐, 프로피닐, 부티닐 등을 포함한다.

용어 "할로알킬"은 수소가 할로젠으로 임의로 치환된쇄 내에 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹을 지칭한다. 할로알킬 그룹의 예는, 비제한적으로, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CF₂CF₃ 및 당해 분야의 통상의 기술 및 본원에서 제공되는 교시에 비추어 앞선 예 중 임의의 것과 동등한 것으로 여겨지는 다른 그룹을 포함한다.

용어 "알콕시"는 알킬 그룹을 분자의 나머지에 연결시키는 산소 원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 그룹을 포함한다. 알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, 부톡시, t-부톡시, 펜톡시 등을 포함한다. "아미노알킬", "티오알킬" 및 "설폰알킬"은 알콕시와 유사한 것으로서, 알콕시의 말단 산소 원자를 각각 NH (또는 NR), S 및 SO₂로 대체시킨다.

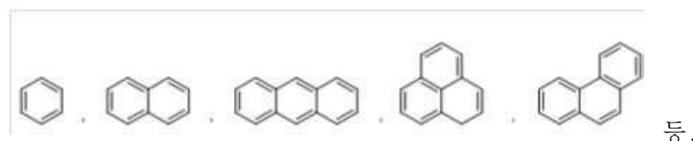
용어 "할로알콕시"는 수소를 할로젠으로 임의로 치환하는 알콕시 그룹을 지칭한다. 할로알콕시 그룹의 예는, 비제한적으로, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CH₂Cl, -OCH₂CF₂CF₃ 및 당해 분야의 통상의 기술 및 본원에서 제공되는 교시에 비추어 앞선 예 중 임의의 것과 동등한 것으로 여겨지는 다른 그룹을 포함한다.

용어 "아미노"는 -NH₂ 그룹을 지칭한다.

용어 "알킬아미노"는 -NRR' 그룹을 지칭하며, 여기서 R 및 R'는 독립적으로 수소 (그러나, R 및 R'가 모두 수소일 수는 없다), 알킬 및 아릴 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나; R 및 R'는 서로 함께 사이클릭 환 시스템을 형성할 수 있다. 아미노 그룹의 예는, 비제한적으로, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -N페닐(CH₃), -NH페닐, -N(CH₂CH₃)(CH₃) 등을 포함한다.

용어 "시아노"는 그룹 -CN을 지칭한다.

용어 "아릴"은 환당 3 내지 12개의 환 원자를 갖는 모노사이클릭, 또는 융합된 또는 스피로 폴리사이클릭인 방향족 카보사이클 (모두 탄소인 환 원자를 갖는 환 구조물)을 지칭한다. (아릴 그룹의 탄소 원자는 sp² 하이브리드화된다) 아릴 그룹의 설명적 예는 하기 모이어티를 포함한다:



당해 분야의 숙련가는 상기 열거되거나 실증된 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로아릴 그룹은 포괄적인 것이 아니며 이러한 정의된 용어의 범위 내에 속하는 추가의 종이 또한 선택될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

용어 "할로겐"은 염소, 불소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다. 용어 "할로"는 클로로, 플루오로, 브로모 또는 요오도를 나타낸다.

본원에서 사용되는 용어 "헤테로원자"는, 예를 들면, O (산소), S (황) 또는 N (질소)를 지칭한다.

용어 "치환된"은 특정한 그룹 또는 모이어티가 하나 이상의 치환기를 갖는다는 것을 의미한다. 용어 "치환된"이 구조 시스템을 기재하기 위해 사용되는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 치환은 시스템의 임의의 원자가-허용 위치에서 발생하는 것으로 여겨진다. 용어 "비치환된"은 특정 그룹이 치환기를 갖지 않는다는 것을 의미한다. 용어 "임의로 치환된"은 특정 그룹이 비치환되거나 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, -CN, -OH, -NO₂, -SO₂NH₂, -CONH₂, -CO₂H, -COH, 아미노, -(C₁₋₆ 알킬)아미노, 디(C₁₋₆알킬)아미노, -N₃, 시아네이트, 이소시아네이트, 티오시아네이트, 이소티오시아네이트, 아릴옥시 및 아릴티오를 포함하는 그룹 중에서 개별적으로 및 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다는 것을 의미한다. 특정 모이어티 또는 그룹이 임의의 특정한 치환기로 임의로 치환되거나 비치환되는 것으로 명시되지 않은 경우, 이러한 모이어티 또는 그룹은 비치환되는 것이 의도되는 것으로 이해된다.

식

본원에 주어진 임의의 식은 구조식뿐만 아니라 특정한 변화 또는 형태로 묘사된 구조를 갖는 화합물을 나타내고자 하는 것이다. 특히, 본원에 주어진 임의의 식을 갖는 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있어 상이한 거울상이성질체 형태로 존재한다. 일반식을 갖는 화합물의 모든 광학 이성질체 및 입체이성질체 및 이의 혼합물은 상기 식의 범위 내에 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 본원에 주어진 임의의 식은 라세미체, 하나 이상의 거울상이성질체 형태, 하나 이상의 부분입체이성질체, 하나 이상의 회전장애이성질체 형태 및 이의 혼합물을 나타내고자 한다. 또한, 특정 구조는 기하 이성질체 (즉, 시스 및 트랜스 이성질체)로서, 타우토머로서 또는 회전장애이성질체로서 존재할 수 있다.

기호  및  는 본원에서 나타내는 화학적 구조에서 동일한 공간적 배열을 의미하는 것으로 사용된다. 유사하게, 기호  및  는 본원에서 나타내는 화학적 구조에서 동일한 공간적 배열을 의미하는 것으로 사용된다.

화합물

본원에서 사용되는 바와 같이, "화합물"은 (a) 이러한 화합물의 실제로 인용된 형태 및 (b) 화합물이 명명될 때 존재하는 것으로 여겨지는 매질 중에서의 이러한 화합물의 임의의 형태 중 임의의 것을 지칭한다. 예를 들어, R-COOH와 같은 화합물에 대한 본원에서의 참조는, 예를 들어, R-COOH(s), R-COOH(sol) 및 R-COO-(sol) 중의 임의의 것에 대한 참조를 포함한다. 이러한 예에서, R-COOH(s)은, 예를 들어, 정제 또는 일부 다른 고형의 약제학적 조성물 또는 제제 중에 존재할 수 있으므로, 고형 화합물을 지칭하며; R-COOH(sol)은 용매 중 화합물의 해리된 형태를 지칭하며; R-COO-(sol)은, 해리된 형태가 R-COOH로부터, 이의 염으로부터 또는 고려되는 매질 중에서 해리시 R-COO-를 생성하는 임의의 다른 독립체로부터 유도되든 아니든 간에, 용매 중에서의 화합물의 해리된 형태, 예컨대 수성 환경에서의 화합물의 해리된 형태를 지칭한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "화학적 독립체"는 총괄적으로, 화합물의 유도체와 더불어, 염, 킬레이트, 용매화물, 이형태체, 비-공유 복합체, 대사물 및 전구약물을 포함하는 화합물을 지칭한다.

일 측면에서, 화학적 독립체는 화학식 (I)의 화합물, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 전구약물 및 화학식 (I)의 약제학적으로 허용되는 대사물로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 특정 측면에서, 화학적 독립체는 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (I)의 약제학적으로 허용되는 염이다.

또 다른 예에서, "식 R-COOH의 화합물에 독립체를 노출시키는"과 같은 표현은 노출이 발생하는 매질 중에 존재하는 화합물 R-COOH의 형태에 대한 이러한 독립체의 노출을 지칭한다. 또 다른 예에서, "독립체를 식 R-COOH의 화합물과 반응시키는"과 같은 표현은 (a) 이러한 독립체를 반응이 일어나는 매질 중에 존재하는 독립체의 화학적으로 관련된 형태로 (b) 반응이 일어나는 매질 중에 존재하는 화합물 R-COOH의 화학적으로 관련된 형태와 반

응시키는 것을 지칭한다. 이와 관련하여, 이러한 독립체가 예를 들어 수성 환경에 존재하는 경우, 화합물 R-COOH도 이러한 동일한 매질에 존재하는 것으로 이해되므로, 독립체는 R-COOH(aq) 및/또는 R-COO⁻(aq)와 같은 종에 노출되며, 여기서 (aq)는 화학 및 생화학에서의 통상적인 의미에 따라 "수성"을 나타낸다. 카복실산 작용 그룹은 이들 명명 예에서 선택된 것이나; 이러한 선택은 제한하려는 것이 아니라 단지 설명하기 위한 것이다. 비제한적으로 하이드록실, 염기성 질소 구성원, 예컨대 아민 중의 것 및 화합물을 포함하는 매질 중에서 공지된 방식에 따라 상호작용하거나 변환시키는 임의의 다른 그룹을 포함하는 다른 작용 그룹과 관련하여 유사한 예가 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 이러한 상호작용 및 변환은, 비제한적으로, 가수분해, 용매와, 수화, 양성자 첨가 및 탈양성자첨가를 포함하여, 해리, 화합, 타우토머화, 가용매분해를 포함한다. 소정의 매질 중에서의 이들 상호반응 및 변환은 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있으므로, 이와 관련한 추가의 예는 본원에서 제공되지 않는다.

또 다른 예에서, "쯔비터이온성" 화합물은 비록 명시적으로 쯔비터이온 형태로 명명되지 않더라도 쯔비터이온을 형성하는 것으로 알려진 화합물을 언급함으로써 본원에 포함된다. 쯔비터이온, 쯔비터이온들 및 이들의 동의어인 쯔비터이온성 화합물(들)과 같은 용어는 잘 알려진 표준 IUPAC-승인된 명칭이며 규정된 과학적 명칭의 표준 세트의 일부이다. 이와 관련하여, 쯔비터이온 명칭은 분자 독립체의 ChEBI (Chemical Entities of Biological Interest) 사전에 의해 명칭 확인 CHEBL27369으로 지정된다. 일반적으로 잘 알려진 바와 같이, 쯔비터이온 또는 쯔비터이온성 화합물은 상반대는 사인의 정규 단위 하전을 갖는 중성 화합물이다. 때때로, 이들 화합물들은 용어 "분자내 염(inner salts)"으로 지칭된다. 다른 공급원은 이들 화합물들을 "쌍극성 이온"으로 지칭하며, 후자는 다른 공급원에 의해 부적절한 명칭으로 여겨진다. 특정 예로써, 아미노에탄산 (아미노산 글리신)은 식 H₂NCH₂COOH을 갖고, 이는 일부 매질에서 (이 경우 중성 매질에서) 쯔비터이온 H₃NCH₂COO⁻의 형태로 존재한다.

이들 용어들의 공지되고 잘 확립된 의미에서의 쯔비터이온, 쯔비터이온성 화합물, 분자내 염 및 쌍극성 이온은, 하여간 당해 분야의 숙련자에게 의해 인식되는 바와 같이, 본 발명의 범위에 속한다. 당해 분야의 숙련자에게 의해 인정되는 모든 구현예를 명명할 필요가 없으므로, 본 발명의 화합물과 연관된 쯔비터이온성 화합물의 구조가 본원에 명시적으로 주어지지 않는다. 그러나, 이들은 본 발명의 구현예의 일부이다. 소정의 화합물의 다양한 형태를 이끄는 소정의 매질 중에서의 상호작용 및 전환이 당해 분야의 숙련자에게 알려져 있으므로, 이와 관련한 추가의 예는 제공되지 않는다.

동위원소가 기재된 화합물에 존재할 수 있다. 본원에 구체적이거나 일반적으로 기재되는 화합물에 존재하는 각각의 화학적 원소는 상기 원소의 임의의 동위원소를 포함할 수 있다. 본원에 주어진 임의의 식은 또한 화합물의 동위원소로 라벨링된 형태를 나타내고자 한다. 동위원소로 라벨링된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되는 것을 제외하고는 본원에 주어진 식에 의해 묘사되는 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물에 포함될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소, 예컨대 ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl 및 ¹²⁵I를 포함한다.

본원에 주어진 임의의 식을 지칭하는 경우, 명시된 변수에 대한 가능한 종의 리스트로부터 특정 모이어티의 선택은 다른 곳에서 나타나는 변수에 대한 종의 동일한 선택을 제한하려는 것이 아니다. 다시 말해서, 변수가 1회 이상 나타나는 경우, 명시된 리스트로부터의 종의 선택은, 달리 기재되지 않는 한, 식의 다른 곳에서의 동일 변수에 대한 종의 선택과 독립적이다.

치환기 용어에 대한 제1 예로써, 치환기 S¹_{example}가 S₁ 및 S₂ 중의 하나이고 치환기 S²_{example}가 S₃ 및 S₄ 중의 하나인 경우, 이들 배정은 선택 S¹_{example}이 S₁이고 S²_{example}가 S₃; S¹_{example}이 S₁이고 S²_{example}가 S₄; S¹_{example}이 S₂이고 S²_{example}가 S₃; S¹_{example}이 S₂ 이고 S²_{example}가 S₄; 및 이러한 선택 각각에 대한 등가물에 따라 주어지는 본 발명의 구현예를 지칭한다. 따라서, 보다 짧은 용어 "S¹_{example}은 S₁ 및 S₂ 중의 하나이고 S²_{example}는 S₃ 및 S₄ 중의 하나이다"는 간결하게 하기 위한 것이지 제한하려는 것이 아닌 것으로 본원에서 사용된다. 포괄적인 용어로 기재되는 치환기 용어에 대한 앞선 제1 예는 본원에서 기재되는 다양한 치환기 배정을 설명하려는 것이다. 치환기에 대한 본원에 주어진 앞선 방식은, 적용가능한 경우, 구성원, 예컨대 R¹, R³, R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, M, Y 및 Z 및 본원에서 사용되는 임의의 다른 일반적인 치환기 부호에도 연장된다.

또한, 하나 초과와 배정이 임의의 구성원 또는 치환기에 대해 주어지는 경우, 본 발명의 구현예는 독립적으로 취해지는 열거된 배정물로부터 만들어질 수 있는 다양한 그룹 및 이의 등가물을 포함한다. 치환기 용어에 대한

제2 예로써, 치환기 S_{example} 가 S_1 , S_2 및 S_3 중의 하나라고 본원에서 기재되는 경우, 리스트는 S_{example} 이 S_1 ; S_{example} 이 S_2 ; S_{example} 이 S_3 ; S_{example} 이 S_1 및 S_2 중 하나; S_{example} 이 S_1 및 S_3 중 하나; S_{example} 이 S_2 및 S_3 중 하나; S_{example} 이 S_1 , S_2 및 S_3 중 하나; 및 S_{example} 이 이들 선택 각각에 대한 임의의 등가물인 본 발명의 구현예를 지칭한다. 따라서, 보다 짧은 용어 " S_{example} 은 S_1 , S_2 및 S_3 중의 하나이다"는 간결하게 하기 위한 것이지 제한하려는 것이 아닌 것으로 본원에서 사용된다. 포괄적인 용어로 기재되는 치환기 용어에 대한 앞선 제2 예는 본원에서 기재되는 다양한 치환기 배정을 설명하려는 것이다. 치환기에 대한 본원에 주어진 앞선 방식은, 적용가능한 경우, 구성원, 예컨대 R^1 , R^3 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , M , Y 및 Z 및 본원에서 사용되는 임의의 다른 일반적인 치환기 부호에도 연장된다.

용어 " C_{i-j} " ($j > i$)는, 일 부류의 치환기에 적용되는 경우, i 및 j 를 포함하여 i 부터 j 까지의 탄소 구성원의 모든 수가 독립적으로 실현되는 본 발명의 구현예를 지칭하기 위한 것이다. 예로써, 용어 C_{1-3} 는 독립적으로 하나의 탄소 구성원을 갖는 구현예 (C_1), 2개의 탄소 구성원을 갖는 구현예 (C_2) 및 3개의 탄소 구성원을 갖는 구현예 (C_3)를 갖는다.

용어 C_{n-m} 알킬은 $m > n$ 이고 $n \leq N \leq m$ 를 만족시키는쇄 내 탄소 구성원의 총수 N 을 갖는 직쇄 또는 측쇄의 지방족쇄를 지칭한다.

본원에서 언급되는 임의의 이치환기는 하나 초과와 부착 가능성이 허용되는 경우 다양한 부착 가능성을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 이치환기 $-A-B-$ (여기서, $A \neq B$)에 대한 언급은 본원에서 제1 치환된 구성원에 부착된 A 및 제2 치환된 구성원에 부착된 B 를 갖는 이치환기를 지칭하며, 또한 제2 구성원에 부착된 A 및 제1 구성원에 부착된 B 를 갖는 이치환기도 지칭한다.

배정 및 명명에 대한 앞선 해석적 고려에 따라, 임의의 세트에 대한 본원에서의 명백한 언급은, 화학적으로 의미가 있는 경우 및 달리 지시되지 않는 한, 이러한 세트의 구현예에 대한 독립적 언급 및 명백히 언급되는 세트의 모든 가능한 서브세트 구현예에 대한 언급을 함축한다.

용어 "전구약물"은, 대상체에게 투여 후 가용매분해 또는 효소 절단과 같은 화학적 또는 생리학적 과정을 통해 또는 생리학적 조건 (예를 들어, 생리학적 pH에 도달시 전구약물은 화학식 (I)의 화합물로 전환된다) 하에서 생체내에서 화합물을 생성하는 지정된 화합물의 전구체를 의미한다.

"약제학적으로 허용되는 전구약물"은 바람직하게는 무독성이고, 생물학적으로 허용되고, 달리는 대상체에게 투여하기에 생물학적으로 적합한 전구약물이다. 적합한 전구약물 유도체의 선별 및 제조에 대한 설명적 절차는, 예를 들어, 문헌 ("Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985)에 기재된다.

"대사물"은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염의 신체 내 대사의 약리학적으로 활성인 생성물을 의미한다. 바람직하게는, 대사물은 신체 외부에 분리된 형태로 존재한다.

조성물

약제학적 조성물에서와 같이 용어 "조성물"은 활성 성분(들) 및 담체를 구성하는 불활성 성분(들) (약제학적으로 허용되는 부형제) 뿐만 아니라 임의의 2개 이상의 성분들의 조합, 착화 또는 응집으로부터, 또는 하나 이상의 성분들의 해리로부터, 또는 하나 이상의 성분들의 반응 또는 상호작용의 다른 유형으로부터 직접적으로나 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 혼합함으로써 제조되는 임의의 조성물을 포함한다.

본 발명의 조성물과 관련하여 사용되는 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용되는"은 동물 (예: 인간)에게 투여시 생리학적으로 허용가능하고 통상적으로 뜻밖의 반응을 생성하지 않는 조성물의 분자 독립체 및 다른 성분들을 지칭한다. 용어 "약제학적으로 허용되는"은 또한 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 동물 (예: 포유동물), 더욱 특별히, 인간에서 사용하기 위해 미국 약전 또는 다른 일반적으로 승인된 약전에 열거되는 것을 의미할 수 있다.

"약제학적으로 허용되는 부형제"는 무독성이고, 생물학적으로 허용되며, 달리 대상체에게 투여하기에 생물학적으로 적합한 물질, 예컨대 불활성 물질을 지칭하며, 약리학적 조성물에 첨가되거나 달리 부형제와 적합한 제제의 투여를 용이하게 하기 위해서 비히클, 담체 또는 희석제로서 사용된다. 부형제의 예는 탄산칼슘, 인산칼슘,

다양한 슈가 및 전분의 유형들, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 식물성 오일 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 적합한 약제학적 담체는 문헌 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005))에 기재된 것들을 포함한다.

"약제학적으로 허용되는 염"은 무독성이거나, 생물학적으로 허용되거나, 달리 대상체에게 투여하기에 생물학적으로 적합한 화학식 (I)의 화합물의 유리 산 또는 염기를 의미하도록 의도된다. 일반적으로 하기를 참조한다: G.S. Paulekuhn et al, Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database, J. Med. Chem. 2007, 50, 6665-6672; Berge et al, Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Set 1977, 66, 1-19; Stahl and Wermuth (eds), Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use: 2nd Revised Edition, Wiley-VCS, Zurich, Switzerland (2011). 약제학적으로 허용되는 염의 예는 약리학적으로 유효하고 과도한 독성, 자극 또는 알러지성 반응 없이 환자의 조작과의 접촉에 적합한 것들을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물은 충분히 산성인 그룹, 충분히 염기성인 그룹 또는 이 유형의 작용 그룹 모두를 가질 수 있어 다수의 무기 또는 유기 염기 및 무기 및 유기 산과 반응하여 약제학적으로 허용되는 염 염기 및 무기 및 유기 산을 형성하고 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다.

용어 "담체"는 화합물이 이와 함께 투여되는 아췌반트, 비히클 또는 부형제를 지칭한다. 본 발명의 바람직한 양태에서, 담체는 고체 담체이다. 적합한 약제학적 담체는 하기 문헌에 기재된 것들을 포함한다: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "복용 형태"는 투여량이 대상체 또는 환자에게 투여될 수 있는 형태이다. 약물은 일반적으로 비약효 제제를 포함하는 제형의 일부로서 투여된다. 복용 형태는 독특한 물리적 및 약제학적 특성을 갖는다. 복용 형태는, 예를 들어, 고체, 액체 또는 기체일 수 있다. "복용 형태"는, 예를 들어, 캡슐, 정제, 타원형 당의정, 겔 타원형 당의정 (젤라틴캡슐), 시럽, 액체 조성물, 분말, 농축된 분말, 액체와 혼합된 농축된 분말, 씹을 수 있는 형태, 삼킬 수 있는 형태, 용해가능한 형태, 발포제, 과립화된 형태 및 경구 액체 용액을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 복용 형태는 고체 복용 형태이고, 보다 구체적으로, 정제 또는 캡슐을 포함한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "불활성"은 기재된 조성물의 임의의 불활성 성분을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "불활성 성분"의 정의는 미국 식약청의 21 C.F.R. 201.3(b)(8)에서 정의되는 바와 같은 정의를 따르며, 이는 활성 성분 이외의 약물 제품의 임의의 성분이다.

방법 및 용도

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "장애"는 "질환" 또는 "병태"와 상호교환적으로 사용된다. 예를 들어, CNS 장애는 또한 CNS 질환 또는 CNS 병태를 의미한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "인지 손상"은 "인지 기능장애" 또는 "인지 결손"과 상호교환적으로 사용되며, 이들 모두 동일한 치료적 조치를 포함하는 것으로 간주된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료"는 "처리"와 상호교환적으로 사용되며, 하기를 포함한다:

- (i) 질환, 장애 또는 병태의 예방, 즉 질환, 장애 또는 병태를 얻고/얻거나 이에 노출되고/되거나 이에 취약하게 될 수는 있으나 이를 갖는 것으로 진단되지는 않을 수 있는, 질환, 장애 또는 병태를 갖는 것으로 진단된 또는 이러한 질환, 장애 또는 병태의 발생 위험이 있는 대상체에서 발생하는 질환, 장애 또는 병태의 발생을 감소시키고/시키거나 영향 및/또는 지속기간을 개선함;
- (ii) 질환, 장애 또는 병태의 억제, 즉 질환, 장애 또는 병태의 발병을 예방하거나 지연시키고; 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상을 이미 앓거나 갖는 대상체에서 질환, 장애 또는 병태의 추가의 발병 또는 진행을 예방하거나; 질환, 장애 또는 병태 악화의 위험을 감소시킴;
- (iii) 질환, 장애 또는 병태의 개선, 즉 질환, 장애 또는 병태, 또는 이의 하나 이상의 증상을 악화, 경감, 역전 또는 제거함.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량"은 "치료학적 유효량"과 상호교환적이며, 특정 질환, 병태 또는 본원에서 기재되는 장애를 치료하는데 효과적인 화합물 또는 조성물의 양 또는 용량을 의미하므로, "치료"는 목적하는 예방, 억제, 경감 또는 개선 효과를 생성하는 것을 포함한다. 본 발명에 따른 치료 방법에서, 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물의 "유효량"이 대상체 (예: 포유동물)에게 투여된다.

용어 "동물"은 "대상체"와 상호교환적이며, 척추동물, 특히, 포유동물, 더욱 특히, 인간일 수 있고, 임상 시험 또는 스크리닝 또는 활성 실험과 관련하여 실험 동물을 포함한다. 따라서, 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 이해될 수 있는 바와 같이, 본 발명의 조성물 및 방법은 임의의 척추동물, 특히, 포유동물, 더욱 특히, 인간에 대한 투여에 특히 적합하다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "대조 동물" 또는 "표준 동물"은 전사-의존적 기억 형성을 유도하기에 충분한 조건 하에서 훈련된 동물과 동일한 종 및 달리는 이에 필적하는 (예: 유사한 나이, 성)의 동물이다.

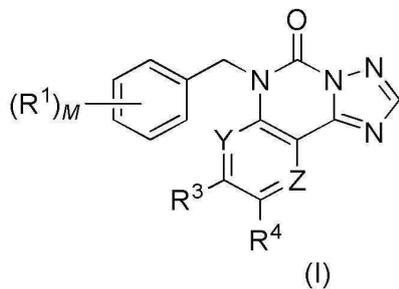
"증진시키다", "증진시키는" 또는 "증진"은 생화학적 또는 생리학적 작용 또는 효과를 증강시키거나, 개선시키거나 또는 표준에 비해 더욱 크거나 우수하게 하는 능력을 의미한다. 예를 들어, 장기간 기억 형성을 증진시키는 것은 동물 또는 대조군의 표준 장기간 기억 형성에 비해 동물에서 장기간 기억 형성을 증강시키거나 증가시키는 능력을 지칭한다. 그 결과, 장기간 기억 습득이 더욱 빠르고 우수하게 보유된다. 인지 작업능의 증진은 동물 또는 대조군에 의한 인지 표준 인지 작업능에 비해 동물에 의한 특정 인지 작업능을 증강 또는 개선하는 능력을 지칭한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "훈련 프로토콜" 또는 "훈련"은 "인지 훈련" 또는 "운동 훈련"을 지칭한다. 표현 "공동으로"는 본 발명의 화합물 또는 조성물이 인지 또는 운동 훈련 동안 CREB 경로 기능을 향상시킨다는 것을 의미한다.

이제, 본 발명의 구현예가 참조될 것이며, 이의 예가 첨부된 도면 및 실시예와 함께 설명되고 기재된다. 특정 구현예가 본원에 기재되지만, 기재된 구현예는 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다. 이와는 반대로, 본 기재는 첨부되는 특허청구범위에 의해 정의되는 바와 같이 본 발명의 범위에 포함될 수 있는 변형물, 개질물 및 등가물을 포함하고자 한다.

화합물

그것의 많은 구현예에서, 본 발명은 식 (I)의 화학적 독립체에 관한 것이다:



여기서:

Y 및 Z 각각은 독립적으로 -CH- 또는 -N-이고, 단, 적어도 하나의 Y 또는 Z 멤버는 -N-이고;

M은 0-5이고;

R¹ 각각은 H, 할로, -CN, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알키닐, -C₁₋₆할로알킬, -C₁₋₆티오알킬, -C₁₋₆티오할로알킬, -C₁₋₆알콕시, -C₁₋₆할로알콕시, -SO₂C₁₋₆알킬, 아릴, 피라졸, 및 2-옥소피롤리딘으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

2 개의 R¹ 멤버는 인접한 탄소 상에 있고, 이들이 부착되는 탄소와 함께, 1 이상의 산소 또는 질소 원자를 포함하는 5-6 멤버 포화된 또는 불포화된 모노사이클릭 고리계를 형성하고, 여기서 상기 고리계는 할로, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알콕시, 및 -C₁₋₆할로알콕시로부터 선택된 1 이상의 그룹으로 임의로 치환되고;

R³ 및 R⁴ 각각은 H, 할로, -CN, -OH, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆할로알킬, -C₁₋₆알케닐, -CH₂O-아릴, -C₁₋₆알콕시, -C₁₋₆할로알콕시, -C(O)CH₃, -CH(OH)(CF₃), -(CR¹⁰R¹¹)₀₋₃NR¹²R¹³, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 임의로 비치환되거나 -CH₃ 및 -OCH₃로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 각 멤버로 치환되고;

R^{10} 및 R^{11} 각각은 -H, -F, $-C_{1-6}$ 알킬, $-CF_3$, 및 -OH로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

R^{12} 및 R^{13} 각각은 -H, $-C_{1-6}$ 알킬, $-CO_2$ -벤질, $-C_{1-6}$ 알킬(아틸), $-C_{1-6}$ 알킬(헤테로사이클로알킬), 임의로 비치환된 또는 치환된 아틸, $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, 헤테로아틸, 및 헤테로사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

또는 R^{12} 및 R^{13} 은, 이들이 부착된 질소와 함께, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고; 그리고

여기서 상기 화학적 독립체는 식 (I)의 화합물, 식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 전구약물; 및 식 (I)의 화합물의 약제학적 활성 대사물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

식 (I)의 어떤 구현예에서, Y는 -N-이다.

식 (I)의 어떤 구현예에서, Z는 -N-이다.

식 (I)의 어떤 구현예에서, Y 및 Z는 -N-이다.

일부 구현예는 식 (I)의 화합물에 의하여 주어지고, 여기서 M은 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

일부 구현예는 식 (I)의 화합물에 의하여 주어지고, 여기서 M은 1, 2, 3 또는 4이다.

일부 구현예는 식 (I)의 화합물에 의하여 주어지고, 여기서 M은 1, 2, 또는 3이다.

식 (I)의 어떤 구현예에서, M은 1, 2, 3, 4, 또는 5이고, R^1 각각은 독립적으로 H, -Br, -Cl, -F, -I, -CN, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알키닐, $-SCH_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-C_{1-6}$ 알콕시, $-SCF_3$, $-SO_2CH_3$, 2-옥소피롤리딘, 및 피라졸이다.

식 (I)의 어떤 구현예에서, 2 개의 R^1 멤버는 인접한 탄소 상에 있고, 이들이 부착되는 탄소와 함께, 1-메틸-1H-피라졸 또는 디옥솔란로부터 선택된 융합된 5-원 고리를 형성한다.

이들 구현예들 중 일부에서, M은 1, 2, 3 또는 4이고, R^1 각각은 독립적으로 -Cl, -F 또는 $-C_{1-6}$ 알콕시이다.

일부 구현예는 식 (I)의 화합물에 의하여 주어지고, 여기서, Y는 -N-이고, R^3 은 -H, $-CH(OCH_3)_2$, $-CH_2O$ -페닐, 또는 $-(CR^{10,11})_{1-3}NR^{12,13}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{10} 및 R^{11} 각각은 H이고, R^{12} 는 H 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이고, R^{13} 은 페닐, 벤질, (3-메틸옥세탄-3-일)메틸, (테트라하이드로푸란-3-일)메틸 또는 사이클로프로필(메틸)로부터 선택된다.

이들 구현예들 중 일부에서, R^4 는 H 또는 $-CH_3$ 이고 R^3 은 $-(CR^{10,11})_{1-3}NR^{12,13}$ 이다.

일부 구현예는 식 (I)의 화합물에 의하여 주어지고, 여기서, R^3 은 $-(CR^{10,11})NR^{12,13}$ 이고, R^{10} 및 R^{11} 각각은 독립적으로 H, -OH, 또는 $-CH_3$ 이고, R^{12} 및 R^{13} 은, 이들이 부착된 질소와 함께 취해져서, 모폴린, (2S,6R)-2,6-디메틸모폴린, 4-(메틸설포닐)피페라진-1-일 또는 이소인돌린-2-일로부터 선택된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.

이들 구현예들 중 일부에서, R^3 은 $-(CR^{10,11})_{1-2}NR^{12,13}$ 이고, R^{10} 및 R^{11} 각각은 독립적으로 H, -OH, 또는 $-CH_3$ 이고, R^{12} 및 R^{13} 은, 이들이 부착된 질소와 함께 취해져서, 모폴린, (2S,6R)-2,6-디메틸모폴린 또는 4-(메틸설포닐)피페라진-1-일로부터 선택된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.

식 (I)의 어떤 구현예에서, R^3 은 H 또는 $-CH_3$ 이고 R^4 은 $-(CR^{10,11})_{1-3}NR^{12,13}$ 이다.

식 (I)의 어떤 구현예에서, R^3 은 -H, $-CH_3$ 이고, R^4 는 H, -Br, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알케닐, $-C(O)CH_3$, $-CH(OH)CF_3$, $-CH_2OCH_2OCH_3$, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 피리딜, 및 $-(CR^{10,11})_{1-3}NR^{12,13}$ 이고, R^{10} 및 R^{11} 각각은 독립적

으로 H, -CH₃, 또는 -OH이고, R¹² 및 R¹³ 각각은 독립적으로 -H, -C₁₋₆알킬, -CO₂-벤질, -CH(CH₃)페닐, 임의로 치환된 사이클로알킬, 및 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬이다.

이들 구현예들 중 일부에서, R³은 -H, -CH₃이고, R⁴은 -(CR¹⁰R¹¹)₁₋₃NR¹²R¹³이고, R¹⁰ 및 R¹¹ 각각은 독립적으로 -H, -F, -CH₃, -CF₃, 또는 -OH이고, R¹² 및 R¹³은, 이들이 부착된 질소와 함께 취해져서, (2R,5R)-2,5-디메틸모폴린, (2R,6S)-2,6-디메틸모폴린, (2S,5S)-2,5-디메틸모폴린, (2S,6R)-2,6-디메틸모폴린, (3S,5R)-2-메톡시에틸)피페라진, (4-((테트라하이드로푸란-3-일)메틸)피페라진), 1,4-옥사제판, 1-메틸-8-옥사-1,2-디아자스피로[4.5]데칸, 2,2-디메틸모폴린, 2,5-디메틸모폴린, 2-에틸모폴린, 2-메틸모폴린, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄, 3-(디메틸아미노)피롤리딘, 3,3-디메틸모폴린, 3,5-디메틸피페라진, 3-하이드록시아제티딘, 3-메틸-6-옥소피리다진-1(6H)-일, 3-메틸모폴린, 4-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페라진, 4-(메틸설포닐)피페라진, 4-(프로판-2-일)피페라진, 4-(테트라하이드로푸란-3-카보닐)피페라진, 4-아세틸-1,4-디아제판, 4-사이클로프로필피페라진, 4-메톡시피페리딘, 4-메틸-1,4-디아제판, 4-메틸-피페라진, 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄, 이소인돌린, 모폴린, N,N-디메틸피페라진-1-설포나미드, 피페라진, 피페리딘, 테트라하이드로-1H-옥사졸로[3,4-a]피라진-3(5H)-온, 및 티오모폴린으로부터 선택된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.

이들 구현예들 중 일부에서, R⁴는 모폴리노메틸, (3-메틸모폴리노)메틸, (2,6-디메틸모폴리노)메틸, ((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸, ((2R,6S)-2,6-디메틸모폴린-4-일)메틸, (4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸, 1-하이드록시-2-모폴리노에틸 또는 2-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)-1-하이드록시에틸이고, R³은 H 또는 -CH₃이다.

추가 구현예는 식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 전구약물, 및 식 (I)의 화합물의 약제학적 활성 대사물에 의해 제공된다.

어떤 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:

실시예 번호	화합물명
1	9-브로모-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
2	8-브로모-6-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
3	8-(디메톡시메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
4	9-브로모-6-(4-메톡시벤질)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온;
5	9-(3,4-디메톡시페닐)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
6	6-(4-메톡시벤질)-9-(6-메톡시피리딘-3-일)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
7	6-(4-메톡시벤질)-9-(2-메톡시피리딘-3-일)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
8	6-(4-메톡시벤질)-9-(3-메틸-6-옥소피리다진-1(6H)-일)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
9	9-(4-사이클로프로필페라진-1-일)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
10	9-(((1S,2S)-2-아미노사이클로헥실)아미노)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
11	6-(4-메톡시벤질)-9-(메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온;
12	9-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-6-(4-메톡시벤질)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온;

실시예 번호	화합물명
13	6-(4-메톡시벤질)-9-(4-(2-메톡시에틸)피레라진-1-일)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
14	9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
15	9-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
16	6-(4-메톡시벤질)-9-(메틸(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
17	9-(2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
18	9-(3-(디메틸아미노)프로필)(메틸)아미노)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
19	6-(4-메톡시벤질)-9-(4-(메틸설포닐)피레라진-1-일)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
20	벤질 (2-(6-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,6-디하이드로피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-9-일)에틸)카바메이트;
21	6-(4-메톡시벤질)-8-(모폴리노메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
22	6-(4-메톡시벤질)-9-(피페리딘-1-일메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
23	6-(4-메톡시벤질)-9-(티오모폴리노메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
24	6-(4-클로로벤질)-9-(모폴리노메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

실시예 번호	화합물명
25	6-(4-클로로벤질)-9-(피페리딘-1-일메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
26	6-(4-클로로벤질)-9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
27	9-(2-아미노에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
28	6-(4-메톡시벤질)-9-(2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)에틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
29	6-(4-메톡시벤질)-9-(2-((1-페닐에틸)아미노)에틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
30	6-(4-메톡시벤질)-9-비닐피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
31	6-(4-메톡시벤질)-9-((메톡시메톡시)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
32	9-(1-에톡시비닐)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
33	9-(하이드록시메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
34	9-(2-옥사-5-아자마이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
35	9-(디메틸아미노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
36	9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

실시예 번호	화합물명
37	6-(4-메톡시벤질)-9-((4-메틸피레라진-1-일)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
38	9-(3,3-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
39	9-(2,2-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
40	9-(2-에틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
41	9-(2,5-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
42	6-(4-메톡시벤질)-9-((2,2,6,6-테트라플루오로모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
43	9-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
44	6-(4-메톡시벤질)-9-((1-메틸-8-옥사-1,2-디아자스피로[4.5]테칸-2-일)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
45	6-(4-메톡시벤질)-9-((2-메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
46	6-(4-메톡시벤질)-9-(3-메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
47	9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프레리딘-5(6H)-온;
48	6-(4-메톡시벤질)-9-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

실시예 번호	화합물명
49	9-((1,4-옥사제환-4-일)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
50	9-((4-아세틸-1,4-디아제환-1-일)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
51	9-((사이클로헥실(메틸)아미노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
52	6-(4-메톡시벤질)-9-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
53	6-(4-메톡시벤질)-9-((메틸(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
54	6-(4-메톡시벤질)-9-((4-(2-메톡시에틸)피레라진-1-일)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
55	9-((이소프로필(2-메톡시에틸)아미노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
56	6-(4-메톡시벤질)-8-((4-메틸피레라진-1-일)메틸)피리도[2,3-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
57	6-(4-메톡시벤질)-8-(모폴리노메틸)피리도[2,3-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
58	6-(4-메톡시벤질)-8-(피페리딘-1-일메틸)피리도[2,3-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
59	6-(4-메톡시벤질)-8-(티오모폴리노메틸)피리도[2,3-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
60	8-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

실시예 번호	화합물명
61	6-(4-메톡시벤질)-9-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
62	7-((6-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,6-디하이드로피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-9-일)메틸)테트라하이드로-1H-옥사졸로[3,4-a]피라진-3(5H)-온;
63	9-((2S,5S)-2,5-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
64	9-((2R,5R)-2,5-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
65	6-(4-메톡시벤질)-9-(피레라진-1-일메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
66	9-((3S,5R)-3,5-디메틸피레라진-1-일)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
67	6-(4-메톡시벤질)-9-((4-((테트라하이드로푸란-3-일)메틸)피레라진-1-일)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
68	6-(4-메톡시벤질)-9-(4-(메틸설포닐)피레라진-1-일)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
69	4-((6-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,6-디하이드로피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-9-일)메틸)-N,N-디메틸피레라진 c-1-설포아미드;
70	6-(4-메톡시벤질)-9-((4-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피레라진-1-일)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
71	6-(4-메톡시벤질)-9-(4-(테트라하이드로푸란-3-카보닐)피레라진-1-일)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
72	6-(4-메톡시벤질)-9-(모폴리노메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

실시예 번호	화합물명
73	8-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
74	6-(4-메톡시벤질)-8-(((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
75	6-(4-메톡시벤질)-8-(메틸((테트라하이드로푸란-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
76	8-(사이클로프로필(메틸)아미노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
77	6-(4-메톡시벤질)-8-(4-(메틸설포닐)피레라진-1-일)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
78	8-(벤질아미노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
79	6-(4-메톡시벤질)-8-(페닐아미노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
80	8-(이소인돌인-2-일메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
81	9-아세틸-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
82	9-(1-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
83	9-(1-하이드록시-2-모폴리노에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
84	9-(2-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)-1-하이드록시에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

실시예 번호	화합물명
85	9-(1-플루오로-2-모폴리노에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
86	9-(2-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)-1-플루오로에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
87	6-(4-메톡시벤질)-9-(2,2,2-트리플루오로-1-하이드록시에틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
88	6-(4-메톡시벤질)-9-(2,2,2-트리플루오로-1-모폴리노에틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
89	9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-(트리플루오로메톡시)벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
90	9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-플루오로-3-메틸벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
91	9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-플루오로벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
92	9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(3-플루오로-4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
93	9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2-플루오로-4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
94	6-(3-브로모-4-플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
95	4-(9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-5-옥소피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-6(5H)-일)메틸)벤조니트릴;
96	6-(4-(tert-부틸)벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

실시예 번호	화합물명
97	3-((9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-5-옥소피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-6(5H)-일)메틸)벤조니트릴;
98	9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-(메틸설포닐)벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
99	9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2-메틸벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
100	9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(3-아이오도벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
101	6-(3,5-디플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
102	6-(2-브로모-4-메톡시벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
103	6-(2,6-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
104	9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-((1-메틸-1H-이미다졸-6-일)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
105	6-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
106	6-(4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
107	6-(3,5-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
108	6-(2,3-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

실시예 번호	화학물명
109	9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2-((트리플루오로메틸)티오)벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
110	6-(3-클로로-4-플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
111	6-(3,4-디클로로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
112	6-(2-클로로-4-메톡시벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
113	6-(2-(디플루오로메톡시)벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
114	6-(4-클로로-3-플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
115	6-(3-클로로-5-플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
116	9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
117	9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-에톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
118	6-(3,4-디플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
119	9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-(메틸티오)벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
120	6-(2-클로로-4-(메틸설포닐)벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

실시예 번호	화합물명
121	6-(4-메톡시벤질)-8-(페녹시메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
122	6-(2,3-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-(4-이소프로필피페라진-1-일)메틸피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
123	6-(2,3-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-(피페리딘-1-일메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
124	9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2,4,5-트리플루오로벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
125	9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-이소프로필벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
126	6-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
127	9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-에톡시-3,5-디플루오로벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
128	9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-에틸벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
129	9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-아이오도벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
130	6-(3,4-디메톡시벤질)-9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
131	6-(3-클로로-5-플루오로-4-메톡시벤질)-9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
132	9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시-3-메틸벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

실시예 번호	화학물명
133	9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(3-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
134	6-(2,5-디플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
135	6-(2,4-디플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
136	9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
137	9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-플루오로-3-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
138	9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2-플루오로-4-메틸벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
139	6-(2-클로로-4,5-디플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
140	6-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
141	9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(3,4,5-tri 메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
142	6-(2,4-디클로로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
143	6-(2,4-디클로로-5-플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
144	6-(2-클로로-4-플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

실시예 번호	화학물명
145	6-(4-클로로-2-플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2- e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
146	9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4- 메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
147	6-(4-클로로-2,6-디플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2- e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
148	9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-플루오로-3,5-디메틸벤질)피리도[3,2- e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
149	9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2,3,4-트리플루오로벤질)피리도[3,2- e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
150	6-(2,3-디클로로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2- e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
151	6-(2,3-디플루오로-4-메틸벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2- e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
152	6-(4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)벤질)-9-(((2R,6S)-2,6- 디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
153	6-(3,5-디메톡시벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2- e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
154	6-(3-클로로-4-에톡시-5-플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6- 디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
155	9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-에톡시-2,3-디플루오로벤질)피리도[3,2- e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
156	9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(3,4,5-트리플루오로벤질)피리도[3,2- e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;

실시예 번호	화합물명
157	6-벤질-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
158	6-(3,4-디메틸벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
159	6-(2,4-디메틸벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
160	9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-메틸벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
161	6-(벤조[d][1,3]디옥소 1-5-일메틸)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
162	6-(4-메톡시벤질)-9-(모폴리노메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온;
163	6-(4-메톡시벤질)-9-((2-메틸모폴리노)메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온;
164	6-(4-메톡시벤질)-9-(피페리딘-1-일메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온;
165	6-(4-메톡시벤질)-9-(4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온;
166	9-((4-아세틸피페라진-1-일)메틸)-6-(4-메톡시벤질)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온;
167	9-(1,4-옥사제판-4-일)메틸)-6-(2,3-디플루오로-4-메톡시벤질)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온;
168	6-(2,3-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-(3-메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온; 및

실시예 번호	화합물명
169	6-(2,3-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-(3-하이드록시아세티딘-1-일)메틸)피리도[3,2-c][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.

동위원소로-라벨링된 화합물

본 발명은 또한 화학식 I에 인용되는 화합물과 동일하나 하나 이상의 원자가 자연계에서 보통 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 동위원소로 라벨링된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물로 편입될 수 있는 동위원소의 예는 ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ³⁶Cl, ¹⁸F, ²H, ³H, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S 및 ^{99m}Tc을 포함하는 탄소, 염소, 불소, 수소, 요오드, 질소, 산소, 인, 황, 및 테크네튬의 동위원소를 포함한다.

전술된 동위원소 또는 다른 원자의 다른 동위원소를 포함하는 본 발명의 화합물 (및 이러한 화합물의 유도체, 예컨대 약제학적으로 허용되는 염 및 전구약물)은 본 발명의 범위에 속한다. 본 발명의 동위원소적으로 라벨링된 화합물은 약물 및 기질 조직 분포 및 표적물 점유 검정에 유용하다. 예를 들어, 동위원소적으로 라벨링된 화합물은 본원에서 더욱 논의되는 바와 같이 단일 광자 방출 전산화단층촬영법 (single photon emission computed tomography: SPECT) 및 양전자 방출 단층촬영 (positron emission tomography: PET)에 특히 유용하다.

유도체

본 발명은 또한 비제한적으로 염, 용매화물, 이형체 또는 결정 형태/다형체를 포함하는 화학식 (I)의 화학적 독립체의 유도체를 제공한다. 특정 측면에서, 화학적 독립체의 유도체는 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.

염

따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I)로 나타내어지는 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 이러한 염을 사용하는 방법을 포함한다.

약제학적으로 허용되는 염의 예는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 모노하이드로전-포스페이트, 디하이드로전포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 아세테이트, 보레이트, 니트레이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 우베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디나이트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 설포네이트, 자일렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, γ -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 메탄-설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 베실레이트, 메실레이트 및 만델레이트를 포함한다.

화학식 (I)의 화합물이 염기성 질소를 포함하는 경우, 원하는 약제학적으로 허용되는 염은 당해 분야에서 이용 가능한 임의의 적당한 방법, 예를 들어, 유리 염기의 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 설파산, 질산, 붕산, 인산 등으로의 처리 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 페닐아세트산, 프로피온산, 스테아르산, 락트산, 아스코르브산, 말레산, 하이드록시말레산, 이세티온산, 석신산, 발레르산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 올레산, 팔미트산, 라우르산, 피라노시딘산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파-하이드록시산, 예컨대 만델산, 시트르산, 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산, 글루타르산 또는 글루탐산, 방향족 산, 예컨대 벤조산, 2- 아세톡시벤조산, 나프토산, 또는 신남산, 설펜산, 예컨대 라우릴설펜산, p-톨루엔설펜산, 메탄설펜산, 에탄설펜산, 산의 임의의 적합한 양립가능한 혼합물, 예컨대 본원에서 예로서 주어지는 것 및 당해 기술의 통상의 수준에 비추어 동등 또는 허용가능한 대체물로서 고려되는 임의의 다른 산 및 이의 혼합물로의 처리에 의해 제조될 수 있다.

화학식 (I)의 화합물이 산, 예컨대 카복실산 또는 설펜산인 경우, 원하는 약제학적으로 허용되는 염은 임의의 적합한 방법, 예를 들어, 유리산의 무기 또는 유기 염기, 예컨대 아민 (일차, 2차 또는 3차), 알칼리 금속 하이드록사이드, 알칼리 토금속 하이드록사이드, 염기의 임의의 양립가능한 혼합물, 예컨대 본원에서 예로써 주어지는 것들 및 당해 기술의 통상의 수준에 비추어 동등 또는 허용가능한 대체물로서 고려되는 임의의 다른 염기 및 이의 혼합물로의 처리에 의해 제조될 수 있다. 적합한 염의 실증적 예는 아미노산, 예컨대 N-메틸-O-글루카민, 라이신, 콜린, 글리신 및 아르기닌, 암모니아, 카보네이트, 바이카보네이트, 일차, 2차, 및 3차 아민, 및 고리형 아민, 예컨대 트로메타민, 벤질아민, 피롤리딘, 피페리딘, 모폴린 및 피페라진으로부터 유도되는 유기염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유도되는 무기염을 포함한다.

용매화물

다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 용매화물 및 본 발명의 방법에서 이러한 용매화물의 용도를 제공한다. 화학식 (I)의 특정 화합물 또는 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 용매화물로서 수득될 수 있다. 일부 구현예에서, 용매는 물이고, 용매화물은 수화물이다.

더욱 특별하게는, 용매화물은, 용액 중에서 또는 고체 또는 결정 형태로서, 본 발명의 화합물의 하나 이상의 용매와의 상호작용 또는 복합체로부터 형성되는 것들을 포함한다. 이러한 용매 분자는 수용체에게 무해한 것으로 알려진 약제학적 분야에서 일반적으로 사용되는 것들, 예를 들어, 물, 에탄올, 에틸렌 글리콜 등이다. 다른 용매, 예컨대 MeOH, 메틸 *t*-부틸 에테르, EtOAc, (S)-프로필렌 글리콜, (R)-프로필렌 글리콜, 1,4-부틴-디올 등이 보다 바람직한 용매화물의 제조시 중간 용매화물로서 사용될 수 있다. 수화물은 하나 이상의 물 분자를 포함시켜 형성되는 화합물을 포함한다.

이형체 및 결정 형태/다형체

다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 이형체 및 결정 형태 및 본 발명의 방법에서의 이들 유도

체의 용도를 제공한다. 이형태체는 입체형태 이성질체의 구조물이다. 입체형태 이성질체는 동일한 구조식을 가지나 회전 결합 주위 원자의 입체형태 (이형태체)가 상이한 분자의 현상이다.

다형체는 동일한 화학식을 가지나 고체 상태 또는 결정 구조가 상이한 조성물이다. 본 발명의 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 결정 형태로 수득되었다. 또한, 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염의 특정 결정 형태는 공동-결정으로서 수득될 수 있다. 다른 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 결정 형태의 혼합물, 다형체 형태 또는 무정형 형태로서 수개의 다형체 형태 중의 하나로 수득될 수 있다.

전구약물

본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물의 전구약물 및 본 발명의 방법, 특히 치료 방법에서 이러한 약제학적으로 허용되는 전구약물의 용도에 관한 것이다. 예시적 전구약물은 화학식 (I)의 화합물의 유리아미노, 하이드록시 또는 카복실산 그룹에 아마이드 또는 에스테르 결합을 통해 공유 결합된, 아미노산 잔기 또는 2개 이상 (예를 들어, 2개, 3개 또는 4개)의 아미노산 잔기의 폴리펩타이드 쇄를 갖는 화합물을 포함한다. 아미노산 잔기의 예는 통상 3문자로 지정되는 20개의 천연 발생 아미노산뿐만 아니라 4- 하이드록시프롤린, 하이드록시리신, 데모신, 이소데모신, 3-메틸히스티딘, 노르발린, 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 설폰을 포함한다.

추가적 전구약물 유형은, 예를 들어, 화학식 (I)의 구조물의 유리 카복실 그룹을 아마이드 또는 알킬 에스테르로 유도체화함으로써 생성될 수 있다. 아마이드의 예는 암모니아, 일차 C₁₋₆알킬 아민 및 2차 디(C₁₋₆알킬) 아민으로부터 유도되는 것들을 포함한다. 이차 아민은 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 환 모이어티를 포함한다. 아마이드의 예는 암모니아, C₁₋₃알킬 일차 아민 및 디(C₁₋₂알킬)아민으로부터 유도되는 것들을 포함한다. 본 발명의 에스테르의 예는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆사이클로알킬, 페닐 및 페닐(C₁₋₆알킬) 에스테르를 포함한다. 바람직한 에스테르는 메틸 에스테르를 포함한다. 전구약물은 또한 문헌 (Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115-130)에 개괄되어 있는 바와 같은 절차에 따라 헤미석시네이트, 포스페이트 에스테르, 디메틸아미노아세테이트 및 포스포릴옥시메틸옥시카보닐을 포함하는 그룹을 사용하여 유리 하이드록시 그룹을 유도체화함으로써 제조될 수 있다.

하이드록시 및 아미노 그룹의 카바메이트 유도체도 또한 전구약물을 생성할 수 있다. 하이드록시 그룹의 카보네이트 유도체, 설포네이트 에스테르 및 설페이트 에스테르도 전구약물을 제공할 수 있다. 아실 그룹이 하나 이상의 에테르, 아민 또는 카복실산 작용기로 임의로 치환된 알킬 에스테르일 수 있거나 아실 그룹이 상술된 바와 같은 아미노산 에스테르인, 하이드록시 그룹의 (아실옥시)메틸 및 (아실옥시)에틸 에테르로의 유도체화도 전구약물을 생성하는데 유용하다. 이러한 유형의 전구약물은 문헌 (Robinson et al., *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10-18)에 기재되어 있는 바와 같이 제조될 수 있다. 유리 아민도 또한 아마이드, 설포아미드 또는 포스포아미드로 유도체화될 수 있다. 이들 전구약물 모이어티 모두가 에테르, 아민 및 카복실산 작용기를 포함하는 그룹을 포함할 수 있다.

전구약물은 공지되거나 당해 분야에서 이용가능한 일반적인 기술을 이용하여 측정될 수 있다 (예를 들어, Bundgard (ed.), 1985, *Design of prodrugs*, Elsevier; Krogsgaard-Larsen et al., (eds.), 1991, *Design and Application of Prodrugs*, Harwood Academic Publishers).

대사물

본 발명은 또한 본원에서 정의되는 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 대사물 및 이의 염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 치료 방법을 포함하는 본 발명의 방법에서 이러한 대사물 및 이의 염의 용도에 관한 것이다.

화합물의 대사물은 공지되거나 당해 분야에서 이용가능한 일반적인 기술을 이용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 분리된 대사물은 효소적으로 및 합성적으로 생성될 수 있다 (예를 들어, Bertolini et al, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 201 1-2016; Shan et al, *J. Pharm. Sci.* 1997, 86, 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; and Bodor, *Adv Drug Res.* 1984, 73, 224-231).

조성물

일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적 조성물을 제조하기 위해 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 활성 성분과 병용하여 사용될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 (a) 본

발명에 따른 적어도 하나의 활성제의 유효량; 및 (b) 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.

제형 및 투여

본 발명에 따른 화합물의 투여에 적합한 다수의 제형을 제조하기 위한 절차를 기재하는 다수의 표준 참고문헌이 이용가능하다. 잠재적인 제형 및 제제의 예가, 예를 들어, 문헌 (the Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (최신판); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) 최신판, Marcel Dekker, Inc. 출판; Remington's Pharmaceutical Sciences (Osol, ed.), 1980, 1553-1593)에 포함되어 있다.

임의의 적합한 투여 경로가 동물, 특히, 인간에게 본 발명의 화합물의 효과적인 복용량을 제공하는데 이용될 수 있다. 예를 들어, 구강, 직장, 국소, 장관외, 안구, 폐, 코 등이 사용될 수 있다. 복용 형태는 정제, 트로키, 분산물, 서스펜션, 용액, 캡슐, 크림, 연고, 에어로졸 등을 포함한다.

적합한 담체, 희석제 및 부형제는 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있으며, 탄수화물, 왁스, 수용성 및/또는 팽윤성 폴리머, 친수성 또는 소수성 물질, 젤라틴, 오일, 용매, 물 등과 같은 물질을 포함한다. 사용되는 특정 담체, 희석제 또는 부형제는 본 발명의 화합물이 적용되는 수단 및 목적에 의존적일 것이다. 용매는 일반적으로 당해 분야의 숙련가에게 의해 동물에게 투여되는데 안전한 것으로 인정되는 (GRAS) 용매에 기초하여 선택된다. 일반적으로, 안전한 용매는 무독성의 수성 용매, 예컨대 물 및 수용성이거나 수중 혼화성인 다른 무독성 용매이다. 적합한 수성 용매는 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 (예: PEG400, PEG300) 등 및 그의 혼합물을 포함한다. 제형은 또한 하나 이상의 완충제, 안정제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁 화제, 보존제, 항산화제, 불투명제, 활제, 가공 조제, 착색제, 감미제, 방향제, 풍미제 및 약물 (즉, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물)의 세련된 제시를 제공하거나 약제학적 생성물 (즉, 약제)의 제조를 돕는 다른 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.

제형은 통상의 용해 및 혼합 절차를 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 벌크 약물 물질 (즉, 본 발명의 화합물) 또는 이 화합물의 안정화된 형태 (예: 사이클로덱스트린 유도체 또는 다른 공지된 착화제와의 착물)은 상기 기재된 하나 이상의 부형제의 존재 하에서 적합한 용매 중에 용해된다. 본 발명의 화합물은 전형적으로 용이하게 통제가가능하고 적절한 약물 복용량을 제공하기 위한 약제학적 복용 형태로 제형화된다.

적용을 위한 약제학적 조성물 (또는 제형)은 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 유통을 위한 제품은 이에 놓여진 적합한 형태의 약제학적 제형을 갖는 용기를 포함한다. 적합한 용기는 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있으며, 병 (플라스틱 및 유리), 샷세트, 앰풀, 플라스틱 백, 금속 실린더 등과 같은 물질을 포함한다. 용기는 또한 포장 내용물에 대한 무분별한 접근을 방지하기 위한 쉽게 조작할 수 없는 조립을 포함할 수 있다. 또한, 용기는 용기의 내용물을 기재하는 라벨을 이에 둔다. 라벨은 또한 적합한 경고를 포함할 수 있다.

본 발명은 약제학적으로 허용되는 비히클, 예컨대 불활성 희석제 또는 동화가능한 식용 담체와 함께, 예를 들어, 경구적으로 전신 투여될 수 있다. 이들은 경질 또는 연질 쉘 젤라틴 캡슐에 둘러싸일 수 있거나, 정제로 압착될 수 있거나, 환자의 식사 음식과 함께 직접적으로 포함될 수 있다. 경구 치료 투여를 위해, 활성 화합물은 하나 이상의 부형제와 배합되고 섭취가능한 정제, 구강 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 적어도 0.1%의 활성 화합물을 포함해야 한다. 조성물 및 제제의 백분율은 물론 변화될 수 있고, 편리하게는 소정의 단위 복용 형태의 약 2 내지 약 60% 일 수 있다. 이러한 치료학적으로 유용한 조성물 중의 활성 화합물의 양은 효과적인 복용 수준이 달성되는 양이다.

정제, 트로키, 알약, 캡슐 등은 또한 하기를 포함할 수 있다: 결합제, 예컨대 트라가칸쓰검, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 디칼슘 포스페이트; 붕해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등; 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트; 및 감미제, 예컨대 수크로오스, 푸룩토오스, 락토오스 또는 아스파르트암 또는 풍미제, 예컨대 박하, 윈터그린의 오일, 또는 체리 풍미제가 첨가될 수 있다. 단위 복용 형태가 캡슐인 경우, 이는 상기 유형의 물질에 추가하여 액체 담체, 예컨대 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다. 다양한 다른 물질들이 코팅물로서 또는 달리 고체 단위 복용 형태의 물리적 형태를 변화시키기 위해서 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제, 알약 또는 캡슐은 젤라틴, 왁스, 셀락 또는 슈가 등으로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭시르는 활성 화합물, 감미제로서 수크로오스 또는 푸룩토오스, 보존제로서 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 풍미제, 예컨대 체리 또는 오렌지 풍미제를 포함할 수 있다. 물론, 임의의 단위 복용 형태를 제조하는데 사용되는 다른 물질은 약제학적으로 허용되고 사용되는 양에서 실질적으로 무독성이어야 한다. 또한, 활성 화합물은 지속-방출 제제 및 디바이스로 포함될 수 있다.

활성 화합물은 또한 주입 또는 주사에 의해 정맥내로 또는 복강내로 투여될 수 있다. 활성 화합물 또는 이의 염의 용액은 물 중에 임의로 무독성 계면활성제와 함께 혼합하여 제조될 수 있다. 분산물은 또한 글리세롤, 액체 폴리에테렌 글리콜, 트리아세틴 및 이의 혼합물 중에 및 오일 중에 제조될 수 있다. 저장 및 사용의 보통 조건 하에서, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위한 보존제를 포함한다.

주사 또는 주입에 적합한 약제학적 복용 형태는 임의로 리포솜에 캡슐된 멸균 주사가능 또는 주입가능 용액 또는 분산액의 즉석 제제에 적응된 활성 성분을 포함하는 멸균 수성 용액 또는 분산물 또는 멸균 분말을 포함할 수 있다. 모든 경우에, 궁극적인 복용 형태는 제조 및 저장 조건 하에서 멸균되고 유동적이며 안정해야 한다. 액체 담체 또는 비히클은, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에올 (예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 식물성 오일, 무독성 글리세릴 에스테르 및 이의 적합한 혼합물을 포함하는 용매 또는 액체 분산 매질일 수 있다. 적합한 유체성은, 예를 들어, 리포솜의 형성에 의해, 분산물의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해 또는 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용 방지는 다양한 항세균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 발생될 수 있다. 많은 경우에, 등장제, 예를 들어, 슈가, 완충제 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가능 조성물의 장기간 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물 중에 사용함으로써 발생될 수 있다.

멸균 주사가능 용액은 전형적으로 활성 화합물을 필요량으로 적합한 용매 중에 요구되는 바와 같이 다양한 상기 열거된 다른 성분과 함께 포함시킨 후 필터 살균함으로써 제조된다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 일반적인 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조 기술이며, 이는 활성 성분과 미리 멸균-여과된 용액 중에 존재하는 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말을 생산한다.

국소 투여를 위해, 본 발명의 화합물은 순수한 형태로, 즉 이들이 액체인 경우, 적용될 수 있다. 그러나, 일반적으로 고체 또는 액체일 수 있는 피부학적으로 허용되는 담체와 함께 조성물 또는 제형으로서 피부에 투여하는 것이 바람직할 것이다.

유용한 고체 담체는 미분된 고체, 예컨대 탈크, 점토, 미세결정성 셀룰로오스, 실리카, 알루미늄 등을 포함한다. 유용한 액체 담체는, 본 발명의 화합물이 유효한 수준으로 임의로 무독성 계면활성제와 함께 용해되거나 분산될 수 있는, 물, 알코올 또는 글리콜 또는 수-알코올/글리콜 블렌드를 포함한다. 아췌반트, 예컨대 방향제 및 추가의 향미생물체를 가해 소정의 용도를 위한 특성을 최적화시킬 수 있다. 생성된 액체 조성물은 흡수 패드로부터 적용되거나, 붕대 및 다른 드레싱을 스며들게 하는데 사용되거나, 펌프형 또는 에어로졸 분무기를 사용하여 병에 걸린 부위에 분무될 수 있다.

증점제, 예컨대 합성 폴리머, 지방산, 지방산 염 및 에스테르, 지방 알코올, 변형된 셀룰로오스 또는 개질된 미네랄 물질은 또한 액체 담체와 함께 사용자의 피부에 직접적으로 적용하기 위한 퍼질 수 있는 페이스트, 젤, 연고, 비누 등을 형성하는데 사용될 수 있다.

복용량

화학식 (I)의 화합물의 유용한 복용량은 시험관내 활성 및 동물 모델에서의 생체내 활성을 비교함으로써 결정될 수 있다. 마우스 및 다른 동물, 인간에서의 유효 복용량의 추정 방법은 당해 분야에 알려져 있다. 화학식 (I)의 화합물의 유용한 복용량은 시험관내 활성 및 동물 모델에서의 생체내 활성을 비교함으로써 결정될 수 있다. 마우스 및 다른 동물, 인간에서의 유효 복용량의 추정 방법은 당해 분야에 알려져 있다 (예: U.S. Pat. No. 4,938,949).

본 발명의 치료 방법에서 투여될 최적 복용량은 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있고, 사용시의 특정 조성, 제제의 강도, 투여 모드 및 시간 및 질환 또는 병태의 진전을 포함하는 다수 요인에 의존적일 것이다. 추가의 요인은 치료되는 대상체의 특성, 예컨대 나이, 체중, 성별 및 식사를 포함할 수 있다.

그러나, 일반적으로, 적합한 용량은 약 0.01 내지 약 100 mg/kg, 더 구체적으로 약 0.1 내지 약 100 mg/kg, 예컨대 10 내지 약 75 mg/kg의 체중/일, 3 내지 약 50 mg/kg의 수송자 체중/일, 0.5 내지 90 mg/kg/일, 또는 1 내지 60 mg/kg/일 (또는 임의의 다른 값 또는 그 안에 있는 값들의 범위)의 범위 내일 것이다. 화합물은 편리하게는 단위 복용 형태로 투여된다; 예를 들어, 단위 복용 형태당 약 1 내지 1000 mg, 특히 약 10 내지 750 mg, 더욱 특히, 약 50 내지 500 mg의 활성 성분을 포함한다.

바람직하게는, 활성 성분은 약 0.5 내지 약 75 μM, 바람직하게는, 약 1 내지 50 μM, 더욱 바람직하게는, 약

2 내지 약 30 μ M의 활성 화합물의 피크 혈장 농도를 달성하도록 투여되어야 한다. 이는, 예를 들어, 임의로 염수 중의 활성 성분 0.05 내지 5% 용액의 정맥내 주사에 의해 달성되거나, 약 1 내지 100 mg의 활성 성분을 포함하는 볼러스로서 경구 투여될 수 있다. 바람직한 혈액 수준은 약 0.01 내지 5.0 mg/kg/hr을 제공하기 위한 연속 주입에 의해 또는 약 0.4 내지 15 mg/kg의 활성 성분(들)을 포함하는 간헐적 주입에 의해 유지될 수 있다.

목적하는 용량은 편리하게는 단일 용량으로 제시되거나 적절한 간격으로, 예를 들어, 1일 2, 3, 4회 이상의 서브-용량으로 투여되는 분할 용량으로 제시될 수 있다. 서브-용량 자체는, 예를 들어, 본 발명의 조성물 및 방법에 따라 사용되는 다수의 일시적으로 구별되는 투여로 더욱 분할될 수 있다.

본 발명의 활성제의 유효량 및 유효 용량은 통상적인 방법, 예컨대 모델링, 용량 단계적 확대 연구 또는 임상 시험에 의해 통상적인 요인, 예를 들어, 투여 또는 약물 전달의 모드 또는 경로, 제제의 약동학, 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 경과, 대상체의 이전 또는 진행중인 치료, 대상체의 건강 상태 및 약물에 대한 반응 및 치료 의사의 판단을 고려하여 확인될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 적어도 0.1%의 활성 화합물을 포함해야 한다. 조성물 및 제제의 백분율은 물론 변화될 수 있으며, 편리하게는 소정의 단위 복용 형태에 대해 2 내지 약 60%의 중량일 수 있다. 이러한 치료학적으로 유용한 조성물 중의 활성 화합물의 양은 유효 용량 수준이 달성되도록 하는 양이다. 예시적 용량은 단일 또는 분할 복용량 단위 (예: BID, TID, QID) 중 약 0.001 내지 약 200 mg의 활성제/kg의 대상체 체중/일, 바람직하게는 약 0.05 내지 100 mg/kg/일, 또는 약 1 내지 35 mg/kg/일, 또는 약 0.1 내지 10 mg/kg/일의 범위 내이다. 70kg 인간에 대해, 적절한 복용량의 예시적 범위는 1 내지 200 mg/일 또는 약 5 내지 50 mg/일이다.

방법 및 용도

동위원소적으로 라벨링된 화합물의 사용

일 측면에서, 본 발명은 (i) 대사 연구 (바람직하게는 14 C 사용), 반응 동력학 연구 (예를 들어, 2 H 또는 3 H 사용); (ii) 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 포함하는 검출 또는 이미징 기술 [예컨대, 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 전산화단층촬영법 (SPECT)]; 또는 (iii) 환자의 방사선 치료시 본 발명의 동위원소적으로 라벨링된 화합물 및 전구약물을 사용하는 방법을 제공한다.

본 발명의 동위원소적으로 라벨링된 화합물 및 전구약물은 일반적으로 비-동위원소적으로 라벨링된 시약을 쉽게 이용가능한 동위원소적으로 라벨링된 시약으로 대체함으로써 하기에 기재되는 반응식 또는 실시예 및 제조에 기재된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다. 18 F 또는 11 C 라벨링된 화합물은 PET에 특히 바람직할 수 있고, I^{123} 라벨링된 화합물은 SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있다. 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, 2 H)를 사용한 추가의 치환은 보다 큰 대사적 안정성, 예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 필요 용량 감소에서 비롯되는 특정한 치료 이점을 제공할 수 있다.

치료 방법

전반적 사항

본 발명은 PDE1, 보다 구체적으로는 PDE1B를 억제함으로써 동물에서 질환, 병태 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 일반적으로 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 염의 치료학적 유효량을 장애 또는 질환을 치료하기 위해 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 PDE1, 구체적으로는 PDE1B를 억제함으로써 질환, 병태 또는 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어 본원에서 기재되는 바와 같은 화합물의 용도를 제공한다.

본 발명의 화합물에 의해 치료될 수있는 PDE1-관련 징후는, 비제한적으로, 신경계 장애, 심혈관 장애, 대사성 질환, 위장관 및 간 질환, 암 장애, 혈액학적 장애, 폐 및 혈관 질환, 신경학적 장애 및 비뇨기 장애를 포함한다.

PDE1-관련 징후는 또한 PDE1, 보다 구체적으로는 PDE1B에 의해 매개되는 이상 또는 조절이상 신호전달 경로를 포함하는 질환 (예: 파킨슨병 또는 코카인 중독)을 포함한다. 이러한 PDE1-관련된 신호전달은, 바람직하게는 신경계에서, 비제한적으로, 산화질소, 나트륨이노 펩타이드 (예: ANP, BNP, CNP), 도파민, 노르아드레날린, 뉴로텐신, 콜레스티스토키닌 (CCK), 혈관활성 장관 펩타이드 (VIP), 세로토닌, 글루타메이트 (예: NMDA 수용체, AMPA 수용체), GABA, 아세틸콜린, 아데노신 (예: A2A 수용체), 칸나비노이드, 나트륨이노 펩타이드 (예: ANP, BNP, CNP), 및 엔도르핀을 수반하는 경로를 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 PDE1, 구체적으로는 PDE1B에 의해

매개되는 이상 또는 조절이상 신호전달 경로를 포함하는 장애를 치료하는데 유용하다. 특정 측면에서, 이들은 도파민 신호전달의 변경으로 특징지어지는 장애를 치료하는데 유용하다. 예를 들어, 문헌 (Nishi and Snyder, 2010, J Pharmacol. Sci. 114, 6-16)을 참조한다.

CNS 장애

본 발명은 유효량의 본원에서의 화합물 또는 조성물을 CNS 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 CNS 장애를 치료하는 방법에서의 본원에서의 화합물 또는 조성물의 용도를 포함한다. 보다 구체적으로, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 CNS 장애와 연관된 인지 손상을 치료하기 위한 방법에 사용될 수 있다.

본 발명의 범위 내의 CNS 장애는, 비제한적으로, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 주의력 결핍 장애 (ADD), 주의력 결핍 과다반응 장애 (ADHD), 신경퇴행성 장애, 뚜렛 증후군, 틱장애, 레슈-니한 질환, 통증, 긴장이상, 물질 또는 약물 남용, 태아알코올증후군, 정신분열증, 분열정동 장애, 우울증, 정동 장애, 조울 장애, 강박 장애, 섭식 장애, 공황 장애, 불안 장애, 편두통, 간대성근경련, 월경전 증후군, 외상후 스트레스 증후군, 카르시노이드 증후군, 뇌졸중, 간질, 수면 또는 24시간 주기 리듬 장애, 성적 장애, 스트레스 장애, 고혈압, 및 신경계 암을 포함한다.

특정 구현예에서, CNA 장애는 헌팅턴병, 정신분열증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 정신분열증, 경증-인지 손상 및 ADHD이다.

다른 구현예에서, CNS 장애는 물질 또는 약물 남용 또는 태아알코올증후군이다.

일 측면에서, 본 발명의 화합물은 신경세포 가소성 - 다수의 CNS 장애에서 손상되는 뇌의 필수적 특성 - 을 개선하는데 유용하다. PDE1 활성을 억제함으로써 본 발명의 화합물은 cAMP 반응 요소 결합 단백질 (CREB)을 포함하여 종국적으로는 전사 인자를 활성화시키는 신호전달 캐스케이드를 촉발하는 Ca²⁺ 및 cAMP/cGMP 수준을 상승시킬 수 있다. CREB 활성화는 이어서 신경세포 가소성-관련 유전자, 신경친화성 인자, 및 신경보호 분자의 발현을 증가시킬 수 있으며, - 이는 결국 발생할 신경세포 가소성에 필요한 기능적 및 형태적 변화를 촉진시킬 수 있다. 예를 들어, 문헌 (Tully et al, 2003, Nat. Rev. Drug. Discov. 2, 267-277; Alberini, 2009, Physiol. Rev. 89, 121-145)을 참조한다.

보다 일반적으로, PDE1을 수반하는 경로를 포함한 사이클릭 뉴클레오타이드 신호전달 경로는 신경 기능 및 가소성의 중요한 조절자이며, 이들 경로의 변경은 뇌의 다양한 장애에 연루되어 있다. 예를 들어, 알츠하이머병에서, 아밀로이드-β 단백질의 축적은 CREB 인산화를 감소시켜 인진 결손을 초래한다는 증거가 있다 (Vitolo et al, 2002, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 99, 13217-13221). 실제로, cAMP를 증가시키기 위한 약리학적 방법은 알츠하이머 모델에서 신경세포 가소성 및 LTP를 회복시킬 수 있다 (Vitolo et al, 2002, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 99, 13217-13221). 유사하게, 사이클릭 뉴클레오타이드를 통해 신호를 보내는 도파민 D1 및 다양한 세로토닌 수용체의 세포내 신호전달이 우울증, 정신분열증 및 인지 장애를 포함하는 다양한 장애에서 결함이 있는 것으로 알려져 있다. 또한, 변화된 cAMP/cGMP 수준은 파킨슨병과 연관되며, PDE1B 활성은 파킨슨 모델에서 증가된다 (Sancesario et al, 2004, Eur. J. Neurosci. 20, 989-1000). 또한, (세포 죽음과 연결되었던) 칼슘 수준의 만성적 상승은 알츠하이머병 뿐만 아니라 다른 신경퇴행성 질환, 예컨대 파킨슨병 및 헌팅턴병에 연루된다. 칼슘 신호전달은 PDE1 기능을 조절할 수 있으므로, 본 발명의 억제제는 이러한 장애를 치료하는데 유용하다.

인지 손상

특정 구현예에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 신경학적 장애와 연관된 인지 손상을 치료하기 위한 방법에 사용된다. 본 발명의 목적 상, 용어 "인지 손상"은 본원 전반에 걸쳐 "인지 장애", "인지 기능장애", "인지 결핍" 및 "인지 곤란"과 상호교환적으로 사용되며, 이들 모두 유사한 치료적 징후를 포함하는 것으로 간주된다.

특정 구현예에서, 본 발명은 CNS 장애와 연관된 인지 결핍, 예컨대 기억 형성을 해치는 인지 손상을 치료하는데 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하는 것에 의거하는 다양한 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 인지 장애를 치료하기 위한 인지 훈련 프로토콜로 투여된다. 특정 측면에서, 인지 결핍은 치매 및 신경퇴행성 장애, 진행성 CNS 질환, 정신 장애, 발달 및 유전적 병태, 나이-연관된 기억 손상 및 학습 장애를 포함하는 그룹 중 하나 이상으로부터 선택되는 CNS 장애와 연관된다.

인지 장애는 사회적 및 직업적 기능을 상당히 손상시켜 영향받은 개체의 삶의 자율성 및 질에 악영향을 줄 수

있다. 추정된 4백만 내지 5백만 미국인 (전체 연령의 약 2% 및 65세 이상에서 15%)이 인지 손상의 일부 형태 및 범위를 갖는다 (Abrams et al, Merck Manual of Geriatrics, Whitehouse Station (NJ), Medical Services (1995)).

인지 장애는 인지, 즉 지식을 얻고 보유하며 사용하는 일반적 과정에서의 문제를 반영한다. 따라서, 인지 장애는 인지 기능, 예컨대 집중, 지각, 주의력, 정보 처리, 학습, 기억 및/또는 언어의 손상을 포함할 수 있다. 인지 장애는 또한 신체 기술, 예컨대 동작 및 협동을 포함하는 정신운동 학습의 손상; 미세 동작 기술, 예컨대 정교한 기구 또는 도구를 사용하는 능력의 파괴; 및 총체적 운동 기술, 예컨대 댄스, 음악 또는 경기 능력에서 유도되는 기술의 결핍을 포함할 수 있다.

인지 장애는 또한 목표-지향적 행동의 계획 및 실행의 기본이 되는 능력을 포함하는 실행 기능의 손상을 포함할 수 있다. 이러한 능력은 유연성, 즉 적합한 정신 모드에 대해 빠른 스위칭을 위한 능력; 패턴 인식에 기초된 예상 및 예측; 논리 및 문제-해결; 의사 결정; 작업 기억, 즉 실시간으로 내적으로 (또는 외적으로) 유도되는 정보를 보유하고 다루는 능력; 우수한 수행을 위해 자신의 감정을 인식하고 조절하는 능력을 포함한 감성 자기-조절; 서열분석, 예컨대 복잡한 행동을 관리할 수 있는 단위로 나누고 이들을 바른 순서로 우선순서를 매기는 능력; 및 자기-억제, 즉 주의 산만 및 내적 충동을 견디는 능력을 포함한다.

인지 장애는 일반적으로 CNS 장애 (또한 CNS 병태 또는 CNS 질환으로도 지칭됨)과 연관되어 발생한다. 이러한 CNS 장애는, 비제한적으로, 하기 범위 (서로 배타적이지 않음)를 포함한다:

- (1) 치매, 예컨대 알츠하이머병과 연관된 치매, 파킨슨병; 헌팅턴병, 피크병, 크로이츠펠트-야콥, ALS, AIDS 치매, 및 다른 신경퇴행성 장애; 뿐만 아니라 신경계와 연루된 진행성 질환, 예컨대 다발성 경화증과 연관된 인지 장애;
- (2) 정동 장애 (기분 장애), 예컨대 우울증 및 양극성 장애; 정신병적 장애, 예컨대 정신분열증 및 망상 장애; 및 신경증적 및 불안 장애, 예컨대 공포증, 공황 장애, 강박 장애, 범불안 장애, 섭식 장애, 및 외상후 스트레스 장애를 포함하는 정신 장애;
- (3) 인지 기능을 해치는 발달 및 유전적 병태, 예컨대 자폐증 스펙트럼 장애; 태아 알코올 스펙트럼 장애 (FASD); 루빈스타인-타이비 증후군, 다운 증후군, 및 정신 지체의 다른 형태; 및 신경계가 연루된 진행성 장애, 예컨대 다발성 경화증;
- (4) 인지 기능의 외상-의존적 상실, 예컨대 뇌 외상으로부터 발생하는 기억, 언어 또는 운동 기술의 손상; 두부 외상; 뇌혈관 장애, 예컨대 뇌졸중, 허혈, 저산소증, 및 바이러스성 감염 (예를 들면, 뇌염); 흡분독성; 발작; 및 알코올 남용;
- (5) 경증 인지 손상 (MCI)에서와 같이 인지 감퇴의 초기 단계에서 환자에게 영향을 끼치는 것들을 포함하는 나이 연관된 기억 손상; 및
- (6) 학습 장애, 예컨대 지각 핸디캡, 난독증 및 주의력 결핍 장애.

일부 경우에서, 인지 손상은 CNS 장애의 직접적인 결과일 수 있다. 예를 들어, 말하기 및 언어의 손상은 언어상 실증과 같이 말하기 및 언어를 조절하는 뇌 영역을 손상시키는 졸중 또는 두부-손상의 직접적인 결과일 수 있다.

다른 경우에, 인지 손상은 발달 증후군, CNS 장애 또는 유전적 증후군과 연관될 수 있다. 예를 들어, 이러한 손상은 정신분열증 또는 파킨슨 질환과 연관된 인지 결핍, 또는 자폐증 또는 정신 지체를 동반하는 실행 조절 결핍을 포함한다.

또 다른 경우에서, 이러한 손상은 CNS 기능을 해치는 진행성 질환, 예컨대 다발성 경화증 (MS)로부터 발생할 수 있다. MS 환자의 약 절반이 인지 기능에 문제, 예컨대 느린 생각, 감소된 집중 및 손상된 기억을 경험할 것이다. 이러한 문제는, 비록 일부 경우에는 매우 초기에 나타나지만 (그렇지 않으면 질환 발병시 나타나지만), 통상적으로 MS 과정에서 후기에 나타난다.

증강된 인지 훈련

일부 구현예에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 이러한 훈련의 효율을 개선하기 위해서 인지 훈련과 공동으로 투여된다. 표현 "공동으로"는 본 발명의 화합물 또는 조성물이 인지 훈련 동안 CREB 경로 기능을 증진시킨다는 것을 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "인지 훈련"은 "훈련 프로토콜", "훈련" 및 "인지 훈련 프

로토콜"과 교환가능하다.

훈련 프로토콜

인지 훈련 프로토콜 및 기본 원리는 당해 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 하기 문헌을 참조한다: U.S. Pat. No. 7,868,015 (and references cited therein); Klingberg et al, 2005, J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 44, 177-186; Belleville et al., 2006, Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 22, 486-499; Jaeggi et al., 2008, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105, 6829-6833; Lustig et al., 2009, Neuropsychol. Rev. 19, 504-522; Park and Reuter-Lorenz, 2009, Ann. Rev. Psych. 60, 173-196; Chein et al, 2010, Psychon. Bull. Rev. 17, 193-199; Klingberg, 2010, Trends Cogn. Sci. 14, 317-324; Owen et al, 2010, Nature 465, 775-778; Jaeggi et al, 2011, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 108, 10081-10086.

인지 훈련 프로토콜은 기억, 집중 및 주의력, 지각, 학습, 계획, 서열분석, 및 판단을 포함하는 다수의 인지 범위에 관한 것이다. 인지 훈련 프로그램의 기초가 되는 하나 이상의 프로토콜 (또는 모듈)이 대상체에게 제공될 수 있다.

일부 구현예에서, 프로토콜은 앓는 대상체들에서 인지 손상을 치료 또는 재활치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 프로토콜은 이전 기술 및 인지 기능을 재건하고자 하는 회복 또는 교정일 수 있거나, 신경학적 질환에 기인한 인지 감퇴를 지연시키거나 늦추는데 초점을 맞출 수 있다. 다른 프로토콜은 관련 및 비관련된 인지 도메인의 기능을 증진시킴으로써 인지 결핍에 적응하는 수단을 제공하는 보상적인 것일 수 있다. 다른 구현예에서, 프로토콜은 달리는 건강한 개체에서 특정 기술 또는 인지 기능을 개선하는데 이용될 수 있다. 예를 들어, 인지 훈련 프로그램은 일반적으로 노화를 동반하는 인지 감퇴를 지연시키거나 방지시키는데 초점을 맞춘 모듈을 포함할 수 있으며; 본원에서 이 프로그램은 인지 건강을 유지하거나 개선하도록 고안된다.

일반적으로, 인지 훈련 프로토콜 (또는 모듈)은 과정-특이적이거나 기술에 기초될 수 있는 일 세트의 구별되는 훈련을 포함한다:

과정-특이적 훈련은 특정한 인지 도메인, 예컨대 주의력, 기억, 언어, 또는 실행 기능을 개선하는데 초점을 맞춘다. 본원에서 인지 훈련의 목표는 훈련된 활동으로부터 동일한 인지 기능 또는 도메인과 연관된 비훈련 활동으로 옮겨지는 일반적인 개선을 얻는 것이다. 예를 들어, 청각 인지 훈련 프로토콜은 손상된 청각 주의력을 갖는 학생을 훈련하는데 이용될 수 있다. 훈련의 마지막에, 학생은 수업에서 제시되는 언어적 정보에 주의를 기울이고 집중함으로써 숙제를 기록하고 마치는 것을 기억하는 증가된 능력으로 드러나는 청각 주의력에 전반적인 개선을 보여야 한다. 유사하게, 인지 훈련 프로토콜은, 자폐성 대상체가 식사를 만들거나 방을 청소하거나 아침에 등교를 준비하는 것과 같은 활동을 마치도록 지시를 하는 것을 금지하는, 자폐성 대상체에서의 손상된 실행 기능에 관한 것일 수 있다. 인지 훈련은 대상체가 그의 관심에 집중하도록 함으로써 이러한 활동에 필요한 과제 의 순서를 마치도록 한다.

기술-기초 인지 훈련은 특정 활동 또는 능력의 수행을 개선하는 것을 목표로 한다. 본원에서 인지 훈련의 목표는 기술 또는 능력의 전반적 개선을 달성하는 것이다. 예를 들어, 훈련 프로토콜은 새로운 언어를 학습하거나, 악기를 연주하거나 기억을 개선하는데 초점을 맞출 수 있다. 이러한 프로토콜에서의 상이한 훈련은 기술의 기초를 이루는 핵심 성분에 초점을 둘 것이다. 예를 들어, 기억을 증가시키기 위한 모듈은 사실의 인식 및 이용에 관한 과제 및 명백한 지식 규칙의 습득 및 이해를 포함할 수 있다.

일부 인지 재활치료 프로그램은 분리된 인지 기능을 표적하거나 다중 기능을 동시에 표적하는 단일 전략 (예를 들어, 컴퓨터-조력된 인지 훈련)에 의존할 수 있다. 예를 들어, CogState 시험 방법은 주의력, 기억 및 실행 기능 뿐만 아니라 언어나 사회적-정서 인지의 기초가 되는 인지 도메인의 기선 및 변화를 측정할 수 있는 컴퓨터화된 인지 과업의 맞춤형 제작 범위를 포함한다. 예를 들어, 문헌 (Yoshida et al, 2011, PLoS ONE 6, e20469; Frederickson et al, 2010, Neuroepidemiology 34, 65-75)을 참조한다. 다른 인지 재활치료 프로그램은 통합 또는 학문간 접근을 이용할 수 있다. 인지 훈련 프로그램은 컴퓨터 게임, 휴대용 게임 디바이스, 상호작용 운동을 포함할 수 있으며, 피드백 및 적응성 모델을 사용할 수 있다.

증대제

인지 훈련은 일반적으로 목적하는 이점을 달성하기 위해 다수의 훈련 기간을 요구한다. 이는 고비용이고 시간 소모적이어서, 환자의 순응 및 시간 경과에 따른 인내의 실세계 이점의 실현을 그만두게 할 수 있다.

인지 훈련의 효율은 인지 훈련과 공동으로 특정 제제 (증대제로서 알려짐)를 투여함으로써 개선될 수 있다. 이

러한 증대체는 CREB 경로 기능을 증진시키는 능력을 갖는다. 보다 특히, 이러한 방법 (증대된 인지 훈련 또는 ACT로 알려짐)은 인지 훈련 단독에 의해 수득되는 개선과 비교하여 인지 기능의 수행을 증진시키는데 필요한 훈련 기간의 수를 줄일 수 있다. 예를 들어, 문헌 (U.S. 7,868,015; U.S. 7,947,731; U.S. 2008/0051437)을 참조한다.

특정 구현예에서, 상기 방법은 (a) 인지 손상이 인지 결핍과 연관된 인지 기능을 갖는 대상체 동물에 의한 수행 개선을 달성하기에 충분한 조건 하에서 인지 결핍의 치료를 필요로 하는 대상체에게 인지 훈련을 제공하는 단계; (b) 상기 인지 훈련과 공동으로 동물에게 본 발명의 화합물 또는 조성물을 투여하는 단계; 단계 (a) 및 (b)를 1회 이상 반복하는 단계; 및 (d) 인지 훈련 단독으로 생성되는 수행의 개선에 비해 수행 개선을 생성하기에 충분한 훈련 기간의 수를 감소시키는 단계를 포함한다.

보다 일반적으로, 본 발명의 화합물 및 조성물은 뇌에서 인지 기능을 조절하고자 하는 임의의 정신치료 접근법과 공동으로 사용될 수 있으며, 이로써 기간의 수 - 따라서 이점을 달성하는데 필요한 시간 - 를 감소시킴으로써 이러한 치료의 효능을 증진시킨다.

특정 측면에서, 이들 방법으로 치료되는 인지 결핍은 기억 손상, 더욱 특히, 장기간 기억 결함이거나 이를 포함한다. 자기장 기억 (LTM)은 일반적으로 2개의 주요한 생물학적 특성을 포함한다. 첫째, 장기간 기억 형성은 새로운 단백질 합성을 필요로 한다. 둘째, 이는 cAMP-반응적 전사를 수반하며, cAMP-반응 요소 결합 단백질 (CREB) 패밀리 전사 인자를 통해 매개된다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 동물에서 기억 형성, 보다 특히, 전사-의존적 기억을 증진시키는데 유용하다.

행동 검정

문맥적 조건화, 일시적 조건화 및 목적물 인지 검정을 포함하는 다수의 행동 검정이 기억 형성을 증진시키기 위한 후보 화합물의 능력을 평가하는데 이용가능하다. (생물학적 실시예를 참조한다). 기억을 평가하기 위한 적합한 훈련 프로토콜의 다른 비제한적 예는 다중 훈련 기간, 간격을 둔 훈련 기간, 단일 또는 다수의 시도를 갖는 문맥적 공포 훈련, 단일 또는 다수의 시도를 갖는 흔적 공포 조건화, 문맥적 기억 일반, 일시적 기억, 공간적 기억, 일화적 기억, 수동적인 회피 기억, 적극적 회피 기억, 식품 선호 기억, 조건부 맛 회피 및 사회적 인식 기억을 포함하거나 이와 관련된 것들을 포함한다.

훈련 프로토콜은 또한 당해 분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 이들 훈련 프로토콜은 제한 없이 해마-, 피질 및/또는 편도 (amygdale)-의존적 기억 형성 또는 인지 수행의 평가와 관련될 수 있다.

심혈관 장애

PDE1 효소 및 사이클릭 뉴클레오타이드는 고혈압 및 심근경색을 포함하는 많은 혈관 장애의 기초가 되는 병리학 적 과정의 주요한 매개자로서 부상하고 있다. 예를 들어, PDE1은 Ca²⁺ 와 사이클릭 뉴클레오타이드 신호전달 사이의 누화 (cross-talk)를 수반하는 기작을 통해 심근세포 비대를 조절하는데 역할을 하는 것으로 보인다. 예를 들어, 문헌 (Miller et al, 2011, Basic Res. Cardiol. 106, 1023-1039; Miller et al, 2009, Circ. Res. 105, 956-964)을 참조한다. 또한, PDE1 효소는 인간 심근에서 cAMP- 및 cGMP-가수분해 활성의 대부분을 구성하므로, 심부전에 연루되는 신호전달 경로를 조절하는데 이들이 연루되었음을 보여준다.

따라서, 본 발명은 유효량의 화합물 또는 조성물을 심혈관 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 심혈관 장애 치료 방법에서 본원에서의 화합물 또는 조성물의 용도를 포함한다.

본 발명의 범위 내의 심혈관 질환은, 비제한적으로, 협심증, 관상동맥 질환, 고혈압, 울혈성 심장기능상실, 심근경색증, 심장 허혈성 질환, 심방 및 심실 부정맥, 고혈압 혈관 질환, 말초혈관 질환 및 죽상동맥경화증을 포함한다.

일부 구현예에서, 본 발명에 따라 심혈관 장애를 치료하는 방법은 대상체의 심장 근육의 임의의 부분에서 cGMP 농도, cAMP 농도 또는 이들 모두를 증가시키는 것을 포함하며, 상기 방법은 본원에 기재되는 화합물 또는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 동물에서 심박수 또는 혈압을 낮추는데 유용할 수 있다.

신장 장애

PDE1 억제제는 진행성 신장 질환에 대한 부상하는 치료제이다. 예를 들어, 문헌 (Cheng et al, 2007, Soc.

Exp. Biol. Med. 232, 38-51)을 참조한다. 이러한 발견과 일치하게 최근 연구들은 cAMP 및 cGMP가 세포분화, 염증 및 세포의 기질 합성을 조절하는 경로를 포함하여 신장 질환의 발달 및 진행에 연루되는 다양한 신호전달 경로를 조절한다고 지적한다. 예를 들어, 문헌 (Wang et al, 2010, Kidney Int. 77. 129-140)을 참조한다.

따라서, 본 발명은 유효량의 화합물 또는 조성물을 신장 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 신장 장애 치료 방법에 화합물 또는 조성물을 제공한다. 특정 측면에서, 신장 장애는 신장 동맥 협착증, 신우신염, 사구체신염, 신장 종양, 다낭성 신장 질환, 신장 손상 및 신장에 대한 방사선으로부터 야기된 손상을 포함하는 그룹 중 하나 이상으로부터 선택된다.

혈액학적 장애

PDE1B는 백혈구 (말초 혈액), 골수 기질 세포, 골수 CD33+ 세포, 제대혈 CD34+ 세포, 중성구 제대혈, 중성구 말초 혈액, 비장, 비장 간경변증을 포함하는 혈액학적 시스템에서 고도로 발현된다. 따라서, 본 발명은 본원에서의 화합물 또는 조성물을 혈액학적 장애의 치료가 필요한 환자에게 본원에서의 화합물 또는 조성물을 투여함을 포함하는 혈액학적 장애의 치료 방법을 포함한다. 본 발명의 범위 내의 혈액학적 질환은, 비제한적으로, 빈혈, 골수증식성 장애, 출혈성 장애, 백혈구감소증, 호산구성 장애, 백혈병, 림프종, 형질 세포 이혼화증 및 비장 장애를 포함하는 혈액 및 이의 구성 성분들의 장애를 포함한다.

위장 및 간 질환

PDE1B는 질병에 걸린 (예: 암) 위 조직과 건강한 위 조직 사이, 질병에 걸린 회장 조직 (예: 암) 대 건강한 회장 조직, 질병에 걸린 간 (간경변) 대 건강한 간에서 차등적 발현을 나타낸다. 따라서, 본 발명은 위장 장애의 치료가 필요한 환자에게 본원에서의 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 위장 장애 치료 방법을 포함한다. 본 발명의 범위 내의 위장 질환은, 비제한적으로, 식도, 위, 십이지장, 췌장, 창자 및 간 장애를 포함한다.

암 장애

PDE1B는 위, 회장, 난소, 유방 및 신장의 종양을 포함하는 다양한 암 조직에서 고도로 발현될 뿐만 아니라 암성 위, 회장, 폐, 난소, 유방 및 신장과 건강한 위, 회장, 난소, 유방 및 신장 사이에서도 차등 발현을 나타낸다. 따라서, 본 발명은 암 장애의 치료가 필요한 환자에게 본원에서의 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 암 장애 치료 방법을 포함한다. 본 발명의 범위 내의 암 장애는, 비제한적으로, 위, 회장, 난소, 유방 및 신장의 암을 포함하여 신생물, 이형성증, 과다형성 및 신생물을 포함한다.

신경퇴행성 장애

본 발명은 신경세포 퇴행을 초래하는 손상 또는 질환의 효과를 치료하는 방법 또는 신경발생 또는 신경돌기 증식을 촉진하는 방법을 제공한다. 이들 방법들은 상기 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 본원 발명의 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 PDE1 억제제는 신경돌기 증식 및 신경발생을 촉진한다.

대안적으로, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 줄기 세포 또는 신경세포 전구체 세포가 신경세포 퇴행 부위의 이식에 의해 환자에게 투여되기 전에 상기 세포를 치료하는데 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 방법은 신경 줄기세포, 신경 전구체 세포 및/또는 분화된 신경 세포를 포함하는 조성물이 질환 또는 병태를 치료하기 위해 개체에게 후속적으로 투여될 수 있도록 신경발생 또는 신경돌기 증식을 생체외에서 화합물로 조절하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 방법은 신경 줄기 세포 또는 신경 전구체 세포를 본 발명의 하나 이상의 화합물과 접촉시켜 신경돌기 증식을 조절하고, 상기 세포를 치료가 필요한 환자에게 이식하는 단계를 포함한다. 줄기 및 전구체 세포를 이식하는 방법은 당해 분야에 알려져 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 방법은 손상되거나 기능이상인 뉴우런을 직접적으로 대체하거나 보충함으로써 질환 또는 병태의 치료를 가능하게 한다.

신경발생을 촉진하는 본 발명의 방법은 중추신경계 (CNS)의 세포 재생에 관여되고 모든 유형의 CNS 세포를 포함한다.

하나의 구현예에서, 본 발명의 방법은 일차 신경계 손상, 예를 들어, 폐쇄된 두부 손상 및 둔상, 예컨대 위험한 스포츠에 참여함으로써 초래되는 손상 및 둔상, 관통 외상, 예컨대 총상, 출혈성 뇌졸중, 허혈성 뇌졸중, 녹내장, 뇌 허혈, 또는 종양 절제와 가튼 수술에 의해 초래되는 손상을 치료하는데 이용되거나, 심지어 이러한 손상 또는 신경퇴행성 질환, 예컨대 하기에서 논의되는 질환의 치료를 증진 또는 가속시키기 위해 신경 재생을 촉진

시킬 수 있다. 또한, 상기 방법은 퇴행성 과정을 초래하는 질환 또는 장애를 치료하는데 이용될 수 있다.

또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 달리 일차 신경계 손상에 잇따를 수 있는 이차 퇴화를 억제하는데 사용된다.

본 발명의 화합물은 당뇨병성 신경병증, 근위축 측삭 경화증 (ALS)을 포함하는 중추 또는 말초 신경계의 다양한 질환 또는 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 비제한적으로, 포르피린증, 급성 감각 신경병증, 만성 실조성 신경병증, 다양한 약물 및 독소의 합병증, 아밀로이드 다발성신경병증, 부신척수신경병증, 거대 축색돌기 신경병증을 포함하는 말초 신경 손상 및 말초 또는 국소화된 신경병증이 이러한 방법으로 치료될 수 있다.

또한, 화합물은 수술후 치료, 예컨대 CNS로부터 종양의 제거 및 CNS 상의 다른 형태의 수술을 위해 사용될 수 있다. 화합물은 또한 척추 외상 치료를 위해 사용될 수 있다.

실시예

본 개시내용은 하기의 비-제한적인 예에 의해 추가로 실증될 것이다. 이들 실시예는 단지 예시적인 것으로 이해되고, 본 발명의 범위를 제한하는 것이 해석되어서는 안 되고 부가된 청구항들에 의해 규정된 바와 같이 해석된다.

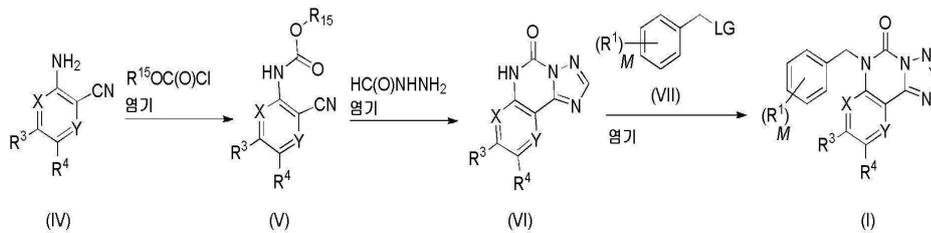
예비 실시예

본 발명의 방법에서 유용한 예시적인 화합물은 아래의 그의 일반적인 제조 및 따르는 구체적인 예의 설명적인 합성 도식에 대한 참고로 이제 기재될 것이다.

합성 도식

당해분야의 숙련가는, 본원의 다양한 화합물을 얻기 위해, 개시 물질은 적당하게 선택될 수 있고 이로써 결국 원하는 치환기가 적절한 때 보호 유무와 함께 반응 도식을 통해 수행되어 원하는 생성물을 얻을 수 있다는 것을 인식할 것이다. 대안적으로, 결국 원하는 치환기 대신에, 반응 도식을 통해 수행될 수 있고 적절할 때 원하는 치환기로 대체될 수 있는 적당한 그룹을 이용하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 달리 구체화되지 않으면, 변수는 식 (I)을 참조하여 상기에서 규정된 바와 같다. 반응은 -78 °C와 용매의 환류 온도 사이에서 수행될 수 있다. 반응은 종래의 가열 또는 마이크로웨이브 가열을 이용하여 가열될 수 있다. 반응은 용매의 정상 환류 온도 초과와 밀봉된 압력에서 또한 수행될 수 있다

도식 1

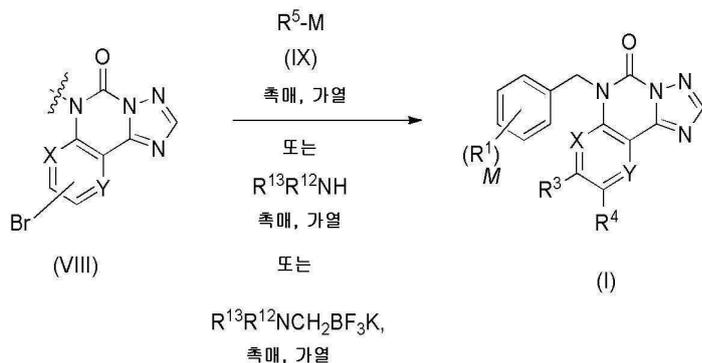


도식 1에 따르면, 식 (IV)의 시판되거나 합성적으로 접근가능한 화합물은 염기 예컨대 피리딘, 디나트륨 카보네이트, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드, 등, 용매 예컨대 THF, DCM, DCE, 또는 그의 혼합물에서, -78 °C 내지 실온 범위의 온도에서, 12 내지 24 시간의 기간 동안에 시약 예컨대 식 R¹⁵OC(O)Cl (여기서 R¹⁵은 -CH₃ 또는 -CH₂CH₃이다)의 클로로포르메이트 등으로 알콕시포르미라되어, 식 (V)의 카바메이트를 제공한다. 식 (V)의 카바메이트는, 포르밀하이드라진과 함께, 염기 예컨대 트리-*n*-프로필아민, 용매 예컨대 2-메톡시에탄올에서, 1-메틸피롤리딘은, 등, 실온 내지 130 °C 범위의 온도에서, 12 내지 30 시간의 기간 동안에 가열될 때, 식 (VI)의 트리아졸로피리미닌 화합물을 얻는다. 식 (I)의 화합물은 염기 예컨대 K₂CO₃, NaH, 등, 적당한 용매 예컨대 DMF에서, 1-메틸피롤리딘은, 등, 실온 내지 60 °C 범위의 온도에서, 12 내지 30 시간의 기간 동안에 식 (VII) (여기서 LG는 이탈 그룹 예컨대 -Cl, -Br, -O-SO₂CH₃, 등이다)의 적당한 친전자체와의 반응으로 식 (VI)의 트리아졸로피리미닌 화합물로부터 제조된다.

식 (IV) (여기서 R⁴은 -(CR¹⁰R¹¹)₁₋₃NR¹²R¹³이다)의 화합물은 시판되는 2-아미노-5-브로모니코티노니트릴과 합성적

으로 접근가능한 아미노메틸(트리플루오로보레이트)와의 반응으로 제조된다.

도식 2



도식 2에 따르면, 식 (VIII)의 브로모 화합물은, 용매 예컨대 DME, ACN, 톨루엔, EtOH, H₂O, 또는 그의 혼합물에서, 염기 예컨대, NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, 등의 존재 하에서, 그리고 유기전이금속 촉매 예컨대 Pd₂(dba)₃, Pd(dppf)₂, Pd(PPh₃)₄, 등 상에서, 종래의 또는 마이크로웨이브 가열을 사용하여, 80 내지 120 °C 범위의 온도에서 식 (VIII)의 브로모 화합물과 식 (IX) (여기서 R⁵는 아릴 또는 헤테로아릴이고, M은 붕소이다)의 시판되거나 합성적으로 접근가능한 보론산 또는 에스테르와의 반응으로 팔라듐 또는 구리 촉매 커플링 조건 하에서, 예를 들면, 스즈키 반응 조건 하에서 반응되어 식 (I) (여기서 R³ 또는 R⁴는 아릴 또는 헤테로아릴이다)의 화합물을 제공한다.

식 (VIII)의 브로모 화합물은, 용매 예컨대 톨루엔, 디옥산 등에서, 80 내지 120 °C 범위의 온도에서 16 시간의 기간 동안에 알킬, 또는 알킬닐 유기금속 시약 예컨대 트리부틸(비닐)스탄난, 등, 팔라듐 촉매 예컨대 Pd(PPh₃)₄와의 반응으로 스틸 조건 하에서 반응되어 비닐 식 (I) (여기서 R³ 또는 R⁴는 -CH=CH₂, -CH₂OCH₂OCH₃, 및 -(CH₂)(OCH₂CH₃)이다)의 화합물을 제공한다. 이용될 수 있는 비닐유기금속 시약의 다른 예는 칼륨 트리플루오로(비닐)보레이트, 유기아연 및 유기마그네슘 시약이다.

스즈키 및 스틸 조건에 추가하여, 당해기술에서 공지된 다른 커플링 반응은 예를 들면, 유기아연, 유기마그네슘, 시약 등과의 반응에 이용될 수 있다.

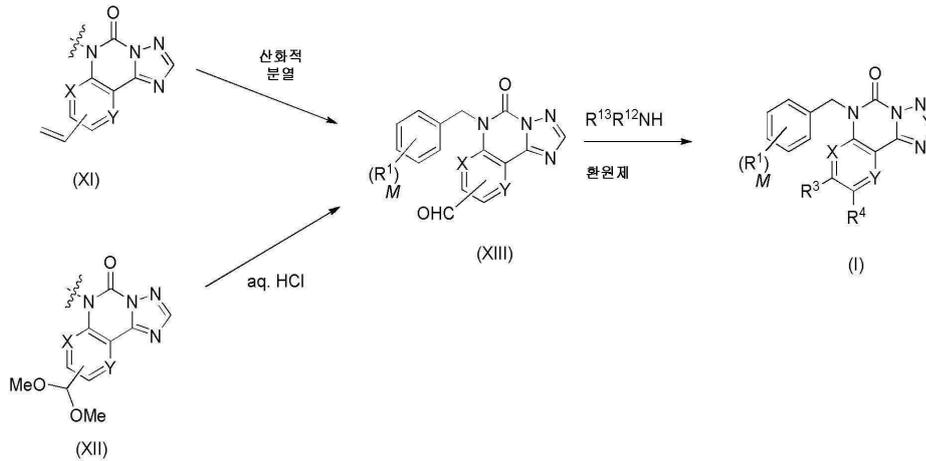
식 (VIII)의 브로모 화합물은, 용매 예컨대 디옥산에서, 종래의 또는 마이크로웨이브 가열을 사용하여, 80 내지 120 °C 범위의 온도에서, 10-16 시간 동안에, 예를 들면, 헤테로아릴 예컨대 비제한적으로 6-메틸피리다진-3(2H)-온, CuI, 첨가물 예컨대 트랜스-1,2-디아미노사이클로헥산, 염기 예컨대 Cs₂CO₃, 등과의 반응으로 구리 커플링 조건 하에서 반응되어 식 (I) (여기서 R³ 또는 R⁴는 헤테로아릴이다)의 화합물을 제공한다.

대안적으로, 식 (VIII)의 브로모 화합물은, 예를 들면, 용매 예컨대 톨루엔에서, 종래의 또는 마이크로웨이브 가열을 이용하여, 80 내지 120 °C 범위의 온도에서, 10 내지 18 시간의 기간 동안에, 식 -NHR¹²R¹³의 아민, Pd(OAc)₂, 리간드 예컨대 BINAP, 염기 예컨대 Cs₂CO₃, 등과의 반응으로 팔라듐 커플링 조건 하에서 반응되어 식 (I)의 화합물을 제공한다.

용매 예컨대 톨루엔, 1,4-디옥산, DMF, DMA에서, 80 내지 120 °C 범위의 온도에서, 10-16 시간 동안에, 식 (VIII)의 브로모 화합물과, 식 R¹²R¹³NCH₂BF₃K의 아미노메틸(트리플루오로보레이트), 촉매 예컨대 PdCl₂(dppf)-DCM, Pd(PPh₃)₄, 2-디사이클로헥실포스포노-2,4,6-트리이소프로필바이페닐, Pd(OAc)₂, 등, 염기 예컨대 Cs₂CO₃, K₂CO₃, *t*-BuOK, K₃PO₄과의 추가의 교차-커플링 반응으로 식 (I)의 화합물을 제공한다.

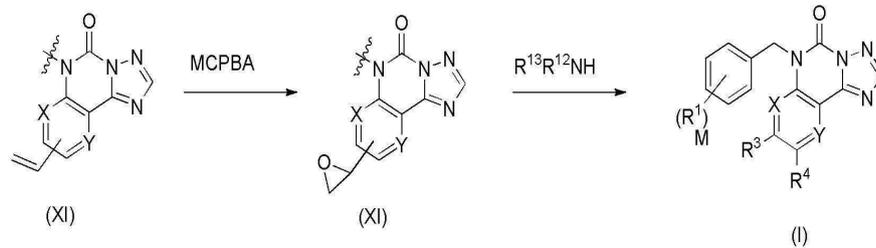
유사하게, 도식 2에서 묘사된 전환은 브롬으로 치환될 때 도식 1의 중간체 (IV), (V) 또는 (VI)에 대해 수행될 수 있고, 수득한 생성물은 기재된 순서로 수행된다.

도식 3



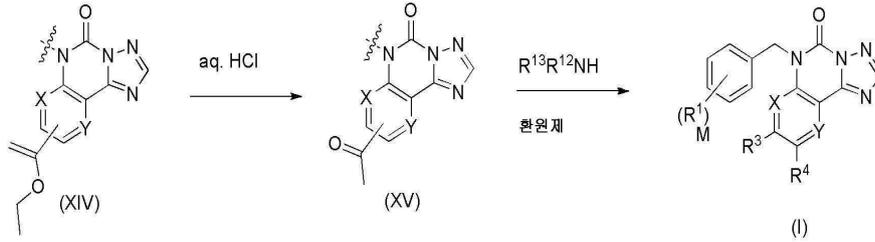
도식 3에 따르면, 식 (XI)의 비닐 화합물은 물-THF에서, 40 내지 60 °C 범위의 온도에서, 2 내지 4 시간의 기간 동안에 적당한 산화적 절단 방법, 예를 들면, 오스뮴(VIII) 옥사이드, 나트륨 퍼아이오데이트를 사용하여 식 (XIII)의 알데하이드로 산화된다. 식 (XIII)의 알데하이드는 적절한 산 예컨대, 수성 HCl과 함께, 실온 내지 100 °C 범위의 온도에서, 4 내지 24 시간의 기간 동안에 가열하여 식 (XII)의 아세트알로부터 또한 제조된다. 식 (VIII)의 브로모 화합물의 직접적인 가열, 일산화탄소, 팔라듐 촉매와 함께, 압력 하의 가열로 식 (XIII)의 알데하이드 화합물을 제공할 수 있다. 환원제 예컨대 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , 또는 NaCNBH_3 의 존재에서, 용매 예컨대 DCE, DCM, 메탄올, 또는 그의 혼합물에서, 당해분야의 숙련가에게 공지된 방법을 사용하여, 예를 들면, 식 (XIII)의 화합물을 임의의 첨가물 예컨대 적절한 루이스산의 아세트산과 함께 식 $\text{HNR}^{12}\text{R}^{13}$ 의 적당한 아민과 반응 시켜서 식 (XIII)의 알데하이드 화합물의 환원성 아미노화로 식 (I) (여기서 R^3 또는 R^4 은 $-\text{CH}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 이다)의 화합물을 제공한다.

도식 4



식 (XI)의 비닐 화합물은, 용매 예컨대 DCM에서, 10 내지 30 °C 범위의 온도에서, 12 내지 18 시간의 기간 동안에 당해분야의 숙련가에게 공지된 에폭사이드 형성 조건 예를 들면, *m*-CPBA와의 반응 하에서 반응된다. 용매 예컨대 MeOH에서 식 $\text{R}^{13}\text{R}^{12}\text{NH}$ 의 질소 친핵체들에 의한 개환으로, 식 (I) (여기서 R^3 또는 R^4 은 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 이고, 여기서 R^{10} 또는 R^{11} 은 $-\text{OH}$ 또는 H 이다)의 화합물의 β -아미노-알코올을 제공한다. 불소화제 예컨대 DAST에 의한 식 (I) (여기서 R^3 또는 R^4 은 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 이고, R^{10} 또는 R^{11} 은 $-\text{OH}$ 또는 H 이다)의 알코올의 처리로, 식 (I) (여기서 R^3 또는 R^4 은 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 이고, 여기서 R^{10} 또는 R^{11} 은 $-\text{F}$ 또는 H 이다)의 화합물을 얻는다.

도식 5



도식 5에 따르면, 식 (XIV)의 비닐 에테르 화합물은 용매 예컨대 디옥산에서, 2 내지 8 시간의 기간 동안에, 산 예컨대 수성 HCl로 가수분해되어 식 (XV)의 아세틸 화합물을 제공한다. 이전에 기재된 바와 같이 당해분야의 숙련자에게 공지된 방법을 사용하는 식 (XV)의 아세틸 화합물의 환원성 아미노화로 식 (I) (여기서 R³ 또는 R⁴은 -CR¹⁰R¹¹NR¹²R¹³이고, R¹⁰ 또는 R¹¹은 -CH₃이다)의 화합물을 제공한다.

상기 도식에서, 여기서 식 (I)의 화합물은 보호 그룹, 예컨대 tert-부톡시카보닐 (BOC), 메톡시메틸 (MOM) 에테르, 또는 벤질 그룹을 함유한다. 보호 그룹은 당해분야의 숙련자에게 공지된 탈보호 조건에 의해 제거된다. 예를 들면, tert-부톡시카보닐 그룹은 (순수한 또는 용매 예컨대 CH₂Cl₂에서) 유기산 예컨대 TFA 또는 (용매 예컨대 1,4-디옥산, 에테르, 메탄올, 이소프로판올, 또는 포름산, 또는 그의 혼합물에서) 무기산 예컨대 HCl을 실온 내지 60 °C 범위의 온도에서 사용하여 제거된다.

식 (I)의 화합물은 당해분야의 숙련자에게 공지된 방법을 사용하여 그의 상응하는 염으로 전환될 수 있다. 예를 들면, 식 (I)의 화합물은 용매 예컨대 Et₂O, DCM, THF, 또는 MeOH에서 TFA, HCl, 말레산, 또는 시트르산으로 처리되어 상응하는 염 형태를 제공할 수 있다.

상기 기재된 도식에 따라 제조된 화합물은, 거울상-, 부분입체-, 또는 레지오특이적 합성에 의해, 또는 분해능에 의해 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 레지오이성질체로서 수득될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물이 적어도 하나의 키랄 중심을 갖는 경우, 따라서 거울상이성질체로서 존재할 수 있다. 화합물이 2 이상의 키랄 중심을 보유하는 경우, 추가로 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 모든 그와 같은 이성질체 및 그의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 상기 도식에 따라 제조된 화합물은 대안적으로 라세미 (1:1)로서 수득되거나 혼합물의 비-라세미 (1:1 아님) 혼합물은 부분입체이성질체 또는 레지오이성질체로서 수득될 수 있다. 거울상이성질체의 라세미 및 비-라세미 혼합물이 수득되는 경우, 단일 거울상이성질체는 당해분야의 숙련자에게 공지된 하기와 같은 종래의 분리 방법을 단리될 수 있다: 키랄 크로마토그래피, 재결정화, 부분입체이성질체 염 형성, 부분입체이성질체 첨가생성물로의 유도체화, 생체변환, 또는 효소 전환. 레지오이성질체 또는 부분입체이성질체 혼합물이 수득되는 경우, 단일 이성질체 종래의 방법 예컨대 크로마토그래피 또는 결정화를 사용하여 분리될 수 있다.

하기 실시예는 본 발명 및 다양한 바람직한 구현예를 추가로 설명하기 위해 제공된다.

실시예

화학:

하기 실시예에서 기재되는 화합물 및 상응하는 분석 자료를 수득함에 있어, 달리 지시되지 않는 한, 하기 실험 및 분석 프로토콜을 따른다.

달리 기재되지 않는 한, 반응 혼합물은 질소 환경 하에 실온 (rt)에서 자성을 이용하여 교반하였다. 용액을 "건조"시키는 경우, 일반적으로 건조제, 예컨대 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 혼합물, 용액 및 추출물이 "농축"되는 경우, 전형적으로 감압 하에 회전 증발기 상에서 농축시켰다.

마이크로웨이브 조사 조건 하에서의 반응은 액티브트 (Activent) 마이크로웨이브 반응 장비를 갖는 모델 번호 909150의 CEM Discover-SP 또는 바이오테이지 이니시에이터 (Biotage Initiator) 모델 번호 355302에서 수행하였다.

정상 섬광 컬럼 크로마토그래피 (FCC)는 패키징되거나 프리패킹된 카트리지를 사용하고 지시된 용매로 용출시키면

서 실리카 겔 (SiO₂) 상에서 수행하였다.

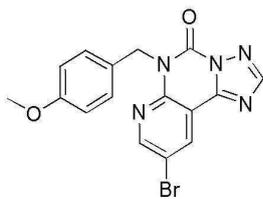
LC/MS는 워터스 (Waters) 2695 분리 유니트, 2487 이중 흡광도 검출기, ESI 프로브가 구비된 마이크로매스 (Micromass) ZQ, 또는 PDA e를 갖춘 워터스 Acquity™ 초고성능 LC (UPLC) 및 SQ 검출기 상에서 수행하였다.

제조용 (preparative) HPLC는 시마주 (Shimadzu) SIL-10AP 시스템 상에서 워터스 선파이어 (SunFire) OBD 30 mm x 100 mm X 2.5 μm (입자 크기) C¹⁸ 컬럼을 사용하고 물 중의 10-100% 아세트니트릴의 15분 구배 및 2개의 상 모두에 개질제로서 첨가되는 0.05% 트리플루오로아세트산을 사용하여 수행하였다. 용출 프로파일은 254 및 220 nm에서 UV로 모니터링되었다.

핵자기공명 (NMR) 스펙트럼은 베리안 (Varian) 400 MHz 또는 브루커 (Bruker) 400 MHz NMR에서 획득되었다. 샘플은 중수소화된 아세톤 ((CD₃)₂CO), 클로로포름 (CDCl₃), 메탄올-d₄ (CD₃OD) 또는 디메틸 설피록사이드-d₆ (DMSO-d₆) 중에서 분석되었다. CDCl₃ 샘플에 대해, ¹H에 대한 7.26에서의 잔류 중심 공명 피크가 ¹H NMR 스펙트럼을 위한 화학적 쉬프트 배정에 사용되었다. CD₃OD에 대해, ¹H에 대한 3.31에서의 잔류 중심 공명 피크가 화학적 쉬프트 배정에 사용되었으며, DMSO-d₆에 대해, ¹H에 대한 2.50 ppm에서의 잔류 중심 공명 피크가 화학적 쉬프트 배정에 사용되었다. 하기 ¹H NMR 자료에 대한 포맷은 테트라메틸실란 참조물 다운필드로 ppm의 화학적 쉬프트 (다중도, Hz의 커플링 상수 J, 인테그레이션)이다.

화학명은 ChemDraw Ultra 12.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) 또는 ChemAxon을 사용하여 생성하였다.

실시예 1. 9-브로모-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



단계 A. 메틸 5-브로모-3-시아노피리딘-2-일카바메이트. THF (1.0 N, 22 mL, 22 mmol) 중 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드를 THF (30 mL) 중 2-아미노-5-브로모피리딘-3-카보닐리드 (2.0 g, 10 mmol)의 교반된 용액에 -78 °C에서 부가했다. 혼합물을 -78 °C에서 30 분 동안 교반했다. 메틸 클로로포르메이트 (1.06 g, 11.1 mmol)을 부가하고 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 빙욕에서 냉각하고 포화된 수성 암모늄 클로라이드 (50 mL)로 켜졌다. 수성 층을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하고 the 조합된 유기 층들을 염수 (2 x 50 mL)로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압 하에서 농축했다. 정제 (LC, 석유 에테르 중 10% EtOAc)로 표제 화합물 (1.43 g, 63%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.85 (s, 3H), 7.45 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H). [M-H] = 254.0.

단계 B: 9-브로모피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온. 포르말 하이드라진 (60 mg, 1.0 mmol)을 1-메틸피롤리디논 (5 mL) 중 메틸 5-브로모-3-시아노피리딘-2-일카바메이트 (255 mg, 1.0 mmol)의 용액에 부가했다. 수득한 혼합물을 120 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 빙수 (20 mL)에 부었다. 수득한 고형물을 여과로 분리하고, 물 및 헥산으로 세정하고 진공하에서 건조하여 표제 화합물 (160 mg, 60%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 13.00 (br s, 1H). [M+H] = 266.3.

단계 C. 9-브로모-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온. 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠 (3.10 mL, 22.9 mmol)을 1-메틸피롤리디논 (60 mL) 중 9-브로모피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온 (3.02 g, 11.35 mmol) 및 탄산칼륨 (4.71 g, 34.1 mmol)의 교반된 용액에 부가했다. 혼합물을 40 °C에서 14 시간 동안 가열했다. 혼합물을 여과하고, 수득한 고형물을 DCM으로 자유로이 세정했다. 조합된 유기 층들을 진공 하에서 농축하고 잔여물을 EtOAc (40 mL)로 분쇄하여 표제 화합물 (3.07 g, 70%)을 갈색 분말로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (s, 3H), 5.72 (s, 2H), 6.83 (d, J = 8.66

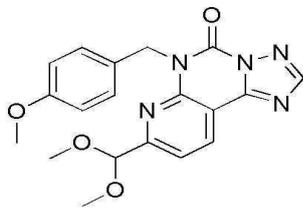
Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 2.38$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 2.38$ Hz, 1H). [M+H] = 386.1.

실시예 2. 8-브로모-6-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



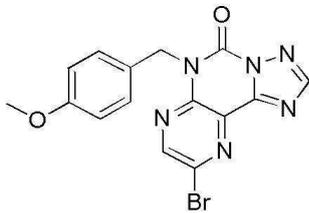
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (br s, 3H), 5.52 (br s, 2H), 6.91 (d, $J = 8.16$ Hz, 2H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.95 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H). [M+H] = 386.

실시예 3. 8-(디메톡시메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



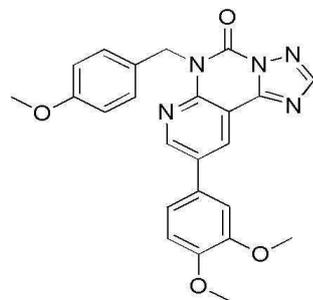
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.46 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 5.50 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 6.78-6.88 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 2.01$ Hz, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 8.03$ Hz, 1H). [M+H] = 382.2.

실시예 4. 9-브로모-6-(4-메톡시벤질)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.77 (s, 3H), 5.68 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.81 (s, 1H). [M+H] = 387.

실시예 5. 9-(3,4-디메톡시페닐)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.

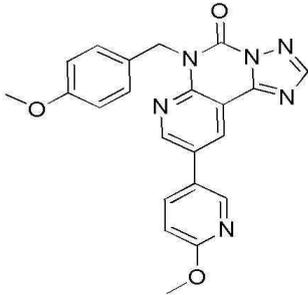


9-(3,4-디메톡시페닐)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온. 9-브로모-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온 (실시예 1, 75 mg, 0.19 mmol), 3,4-디메톡시페닐보론산 (75 mg, 0.41 mmol), 칼륨 포스페이트 (104 mg, 0.49 mmol) 및 DME (3 mL)을 조합하고 질소로 10 분 동안 고품을 일으켰다. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13 mg, 0.01 mmol)을 부가하고 혼합물을 2 시간 동안 120 °C에 서 마이크로웨이브에서 가열했다. 정제 (HPLC, 10-80% ACN-물)로 표제 화합물 (6 mg, 7%)을 백색 고형물로서 얻

었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.76 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.78 (s, 2H), 6.83-6.84 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 6.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.62-7.64 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 444.2$.

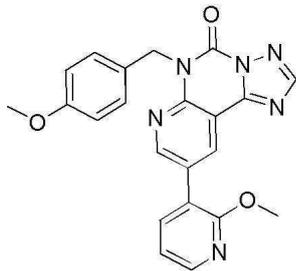
실시예 6 및 7은 적절한 개시 물질 및 시약 치환으로, 실시예 5와 유사한 방식으로 만들어졌다.

실시예 6. 6-(4-메톡시벤질)-9-(6-메톡시피리딘-3-일)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



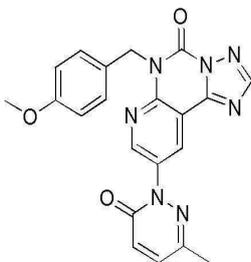
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.70 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.63 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 8.26 (dd, $J = 7.0, 2.1$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.14 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 415.1$.

실시예 7. 6-(4-메톡시벤질)-9-(2-메톡시피리딘-3-일)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.71 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.62 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J = 5.9, 4.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 8.02 (dd, $J = 5.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 4.0, 1.5$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 415.1$.

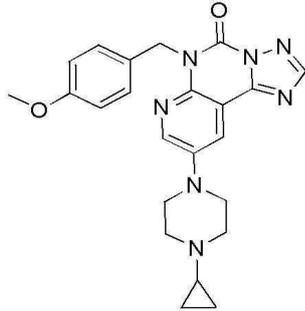
실시예 8. 6-(4-메톡시벤질)-9-(3-메틸-6-옥소피리다진-1(6H)-일)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



6-(4-메톡시벤질)-9-(3-메틸-6-옥소피리다진-1(6H)-일)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온. 9-브로모-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온 (실시예 1, 75 mg, 0.19 mmol), 6-메틸피리다진-3(2H)-온 (43 mg, 0.39 mmol), 구리(I) 아이오다이드 (44 mg, 0.23 mmol), 디옥산 (3 mL), 트랜스-1,2-디아미노사이클로hex산 (0.030 mL, 0.25 mmol) 및 Cs_2CO_3 (152 mg, 0.47 mmol)을 조합

하고 120 °C에서 12 시간 동안 마이크로웨이브에서 가열했다. 혼합물을 여과하고, (HPLC, 10-80% ACN-물)로 정제하여 표제 화합물 (9 mg, 11%)을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.44 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.77 (s, 2H), 6.81-6.83 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60-7.61 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.99 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 9.25 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H). [M+H] = 416.1.

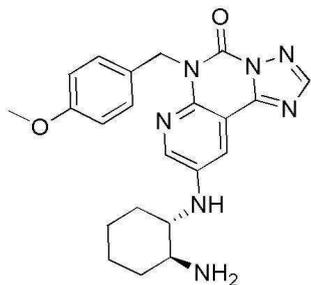
실시예 9. 9-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



9-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온. 9-브로모-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온 (실시예 1, 63 mg, 0.16 mmol) 및 1-사이클로프로필피페라진 (103 mg, 0.82 mmol)을 톨루엔 (2 mL)에서 용해시키고 BINAP (41 mg, 0.07 mmol), Cs₂CO₃ (159 mg, 0.49 mmol) 및 Pd(OAc)₂ (7 mg, 0.03 mmol)을 부가하면서 질소로 혼합물에 거품을 일으켰다. 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 질소의 스트림 하에서 농축하고 잔여물을 DMF에서 취하고 여과했다. 정제 (분취 HPLC, 물 중 10-70% ACN)로 표제 화합물 (25 mg, 27%)을 황색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.84-1.00 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 3.01 Hz, 2H), 2.01 (s, 2H), 2.35-2.51 (m, 1H), 3.50 (s, 4H), 3.61 (br s, 4H), 3.76 (s, 3H), 5.70 (s, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 2.89 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.89 Hz, 1H). [M+H] = 432.2.

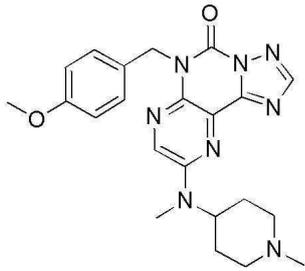
실시예 10 내지 19는 적절한 개시 물질 및 시약 치환으로, 실시예 9와 유사한 방식으로 만들어졌다.

실시예 10. 9-(((1S,2S)-2-아미노사이클로헥실)아미노)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



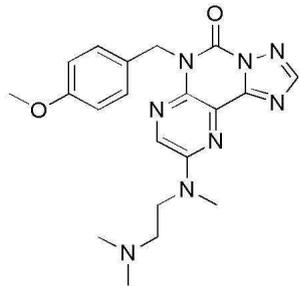
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.45 (m, 4H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 6.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.83-6.86 (m, 2H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (br s, 3H), 8.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H). [M+H] = 420.2.

실시예 11. 6-(4-메톡시벤질)-9-(메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온.



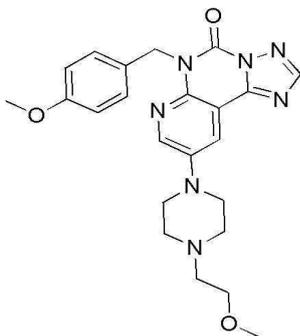
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.92 (d, $J = 13.30$ Hz, 2H), 2.40-2.58 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.03 (br s, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 11.80$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 5.18 (tt, $J = 12.25, 3.75$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.43 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 435.3$.

실시예 12. 9-((2-(디에틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-6-(4-메톡시벤질)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온.



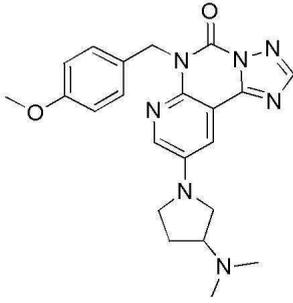
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.02 (s, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.40 (t, $J = 6.15$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.18 (t, $J = 6.15$ Hz, 2H), 5.65 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 12.76 (br s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 409.2$.

실시예 13. 6-(4-메톡시벤질)-9-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



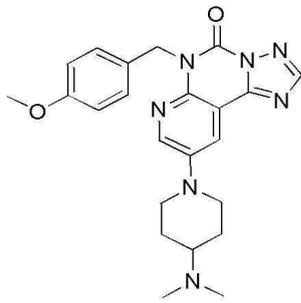
^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 3.29-3.35 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.64 (br s, 8H), 3.77 (s, 3H), 3.81-3.87 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.41$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J = 2.89$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 2.76$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 450.3$.

실시예 14. 9-(3-(디에틸아미노)피롤리딘-1-일)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



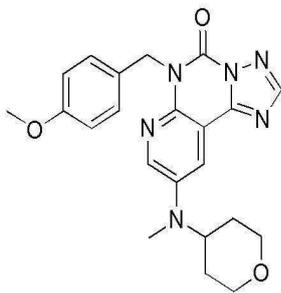
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 2.58 (d, $J = 8.03$ Hz, 2H), 2.91 (s, 6H), 3.45-3.59 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.78-3.95 (m, 3H), 5.71 (s, 2H), 6.82 (d, $J = 8.41$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 3.01$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 2.63$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 420.2$.

실시예 15. 9-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



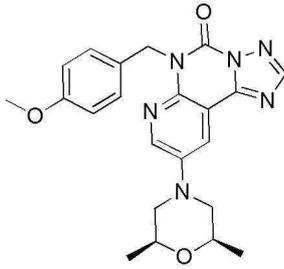
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.90-2.08 (m, 2H), 2.27 (d, $J = 9.91$ Hz, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.96 (t, $J = 12.11$ Hz, 2H), 3.25-3.38 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.94 (d, $J = 11.92$ Hz, 2H), 5.71 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J = 2.89$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 2.89$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 434.3$.

실시예 16. 6-(4-메톡시벤질)-9-(메틸(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



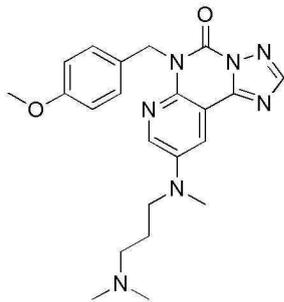
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.54 (d, $J = 11.67$ Hz, 2H), 1.64-1.81 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.86 (dd, $J = 11.04, 4.02$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J = 11.42$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 6.78 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 3.01$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 3.14$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 421.1$.

실시예 17. 9-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



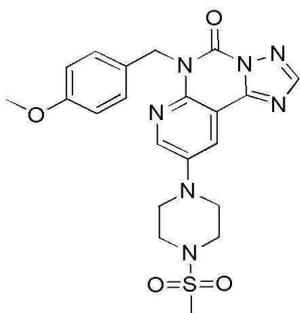
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.11 (d, *J* = 6.15 Hz, 6H), 2.33 (t, *J* = 10.98 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.73 (d, *J* = 11.80 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 2.76 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.76 Hz, 1H). [M+H] = 421.1.

실시예 18. 9-((3-(디메틸아미노)프로필)(메틸)아미노)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.



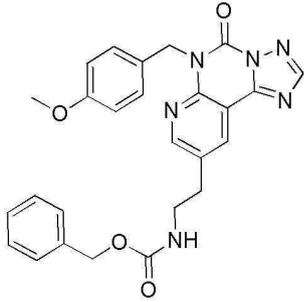
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.93 (dt, *J* = 15.12, 7.37 Hz, 2H), 2.79 (d, *J* = 4.14 Hz, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.10-3.19 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 2.89 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.89 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.43 (br s, 1H). [M+H] = 422.2.

실시예 19. 6-(4-메톡시벤질)-9-(4-(메틸설폴로닐)피페라진-1-일)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.88 (s, 3H), 3.23 (d, *J* = 5.27 Hz, 4H), 3.34-3.43 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 2.89 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.89 Hz, 1H). [M+H] = 470.1.

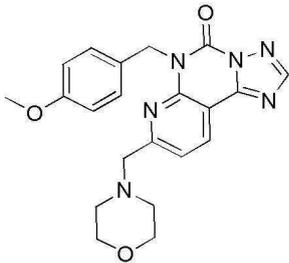
실시예 20. 벤질 (2-(6-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,6-디하이드로피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-9-일)에틸)카바메이트.



벤질 2-(6-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,6-디하이드로피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-9-일)에틸카바메이트. 9-브로모-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온 (실시예 1, 30 mg, 0.078 mol), 칼륨 (2-(벤질옥시카보닐아미노)에틸)트리플루오로보레이트 (30 mg, 0.11 mol), Cs₂CO₃ (122 mg, 0.38 mmol), PdCl₂(dppf)-DCM (5 mg, 0.01 mol), 톨루엔 (0.75 mL) 및 탈가스된 물 (0.25 mL)을 순서대로 부가했다. 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 가열하고, 질소의 스트림 하에서 농축했다. 조 잔여물을 DMF (1.5 mL)에서 취하고, 여과하고 (HPLC, 물 중 0-85% ACN)로 정제하여 표제 화합물 (6 mg, 12%)을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.92 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.35-3.36 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 6.83-6.85 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 4.4, 4.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H). [M+H] = 485.2.

실시예 21 내지 26은 적절한 개시 물질 및 시약 치환으로, 실시예 9와 유사한 방식으로 만들어졌다.

실시예 21. 6-(4-메톡시벤질)-8-(모폴리노메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.

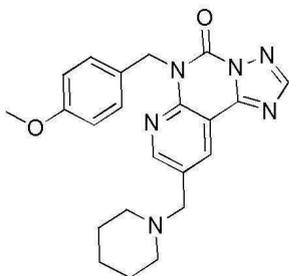


¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.62-3.20 (m, 6H), 3.71 (s, 3H), 4.05-3.90 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.87-6.84 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.86-8.40 (m, 2H), 10.15 (br s, 1H). [M+H] = 407.2.

실시예

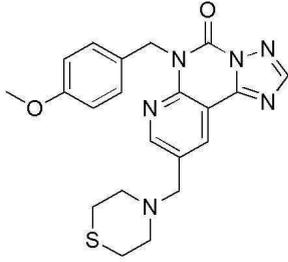
22.

6-(4-메톡시벤질)-9-(피페리딘-1-일메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.98 (br s, 6H), 2.57-2.93 (m, 2H), 3.56-3.72 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 6.85 (d, J = 8.66 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.66 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.97 (s, 1H). [M+H] = 405.3.

실시예 23. 6-(4-메톡시벤질)-9-(티오모폴리노메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.03 (br s, 4H), 3.47 (br s, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.84 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 2.01$ Hz, 1H), 8.93 (d, $J = 2.13$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 423.2$.

실시예 24. 6-(4-클로로벤질)-9-(모폴리노메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.

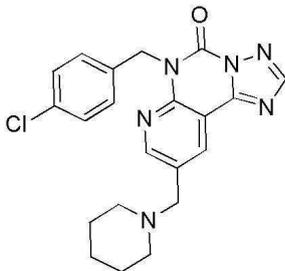


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.54 (br s, 3H), 4.04 (t, $J = 4.45$ Hz, 4H), 4.41 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 7.30 (d, $J = 8.78$ Hz, 5H), 7.54-7.68 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.97 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 411.1$.

실시예

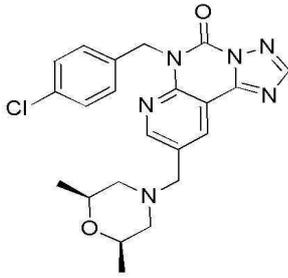
25.

6-(4-클로로벤질)-9-(피페리딘-1-일메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



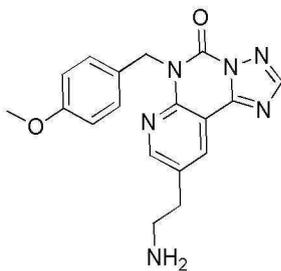
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.96 (br s, 3H), 2.01-2.24 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 11.73$ Hz, 2H), 3.55 (br s, 3H), 3.68 (d, $J = 11.04$ Hz, 3H), 4.38 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 7.31 (d, $J = 8.41$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.41$ Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 1.88$ Hz, 1H), 9.04 (d, $J = 1.76$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 409.1$.

실시예 26. 6-(4-클로로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (d, *J* = 6.27 Hz, 6H), 2.50 (t, *J* = 11.11 Hz, 2H), 3.48 (d, *J* = 11.29 Hz, 2H), 4.14 (dd, *J* = 10.16, 5.90 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 1.63 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H). [M+H] = 439.2.

실시예 27. 9-(2-아미노에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.



단계 A. *tert*-부틸 2-(6-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,6-디하이드로피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-9-일)에틸카바메이트. 표제 화합물은 적절한 개시 물질 및 시약 치환으로, 실시예 20과 유사한 방식으로 만들어졌다.

단계 B. 9-(2-아미노에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온. *tert*-부틸 2-(6-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,6-디하이드로피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-9-일)에틸카바메이트 (6 mg, 0.011 mmol)을 DCM (2 mL) 및 2,2,2-트리플루오로아세트산 (2 mL)로 처리하고, 1 시간 동안 교반하고 진공 하에서 농축했다. 잔여물을 클로로포름 (3 mL)에서 현탁시키고 농축하고 메탄올 (3 mL)에서 용해시키고 다시 농축하여 4 mg (12%)의 표제 화합물의 TFA 염을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.05 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.59 (s, 2H), 6.84-6.87 (m, 2H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.83-7.86 (m, 3H), 8.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H). [M+H] = 351.2.

실시예 28. 6-(4-메톡시벤질)-9-(2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)에틸)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.

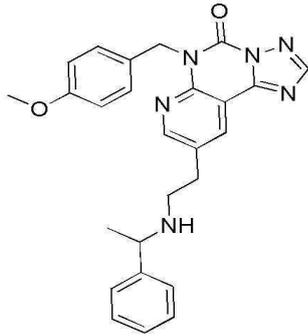


6-(4-메톡시벤질)-9-(2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)에틸)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온. 9-(2-아미노에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온 (실시예 27, 38 mg, 0.11 mmol), DCM (1 mL), 메탄올 (0.5 mL), 테트라하이드로-4H-피란-4-온 (65 mg, 0.65 mmol), 및 TEA (18 μl, 0.13 mmol)을 조합하고 20 분 동안 교반했다. 나트륨 시아노보로하이드라이드 (24 mg, 0.38 mmol)을 부가하고 혼합물을 18 시간 동안 교반했다. 물 (0.1 mL)을 부가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반

하고, 그 다음 질소의 스트림 하에서 농축했다. 잔여물을 DMF에서 취하고, 여과하고 HPLC로 정제하여 표제 화합물의 트리플루오로아세트산 염 (24 mg, 40%)을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.54 (qd, *J* = 9.8, 6.1 Hz, 2H), 1.97 (dd, *J* = 9.9, 3.5 Hz, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 3.39-3.29 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 3.92 (dd, *J* = 9.1, 3.2 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 6.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.71 (br s, 2H), 8.73 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H). [M+H] = 435.3.

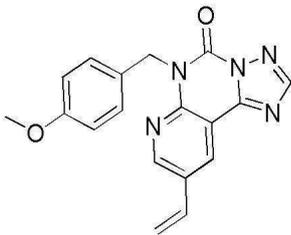
실시예 29는 적절한 개시 물질 및 시약 치환으로, 실시예 28과 유사한 방식으로 만들어졌다.

실시예 29. 6-(4-메톡시벤질)-9-(2-((1-페닐에틸)아미노)에틸)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.58 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 3.31-3.06 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 4.43 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 6.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.51-7.40 (m, 5H), 8.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.97 (br s, 1H), 9.11 (br s, 1H). [M+H] = 455.2.

실시예 30. 6-(4-메톡시벤질)-9-비닐피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.



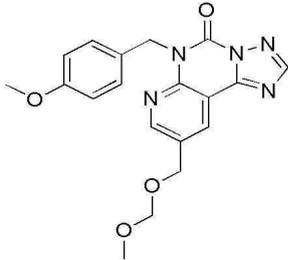
방법 A. 6-(4-메톡시벤질)-9-비닐피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온. 9-브로모-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온 (실시예 1, 500 mg, 1.29 mmol), 트리부틸(비닐)스탄난 (0.45 mL, 1.6 mmol), 톨루엔 (5 mL) 및 테트라키스(트리페닐포스포라닐)-팔라듐 (33 mg, 0.03 mmol)을 조합하고 100 °C에서 16 시간 동안 가열했다. 혼합물을 DCM 세정과 함께 CELITE®을 통해 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 정제 (FCC, 10-100% EtOAc/헥산)로 표제 화합물 (398 mg, 92%)을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.76 (s, 3H), 5.52 (d, *J* = 11.04 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.98 (d, *J* = 17.69 Hz, 1H), 6.77-6.86 (m, 3H), 7.56-7.67 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.38 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.38 Hz, 1H). [M+H] = 334.1.

방법 B. 6-(4-메톡시벤질)-9-비닐피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온. 9-브로모-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온 (실시예 1, 2.00 g, 5.18 mmol), 칼륨 트리플루오로(비닐)보레이트 (1.51 g, 11.3 mmol), 부탄-1-올 (20 mL), TEA (1.05 mL, 7.53 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)-DCM 복합물 (0.31 g, 0.38 mmol)을 조합하고 100 °C에서 20 시간 동안 가열했다. 혼합물을 냉각하고, 감압 하에서 농축했다. 조 생성물을 DCM (120 mL)에서 용해시키고, 물 (50 mL), 및 염수 (50 mL)로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축했다. 조 잔여물을 EtOAc (15 mL)로 분쇄하고, 여과하고, 차가운 EtOAc로 세정하고 흡인 건조하여 표제 화합물 (1.09 g, 63%)을 황색 분말로

서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.76 (s, 3H), 5.52 (d, $J = 10.92$ Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.98 (d, $J = 17.57$ Hz, 1H), 6.75-6.88 (m, 3H), 7.60 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 2.13$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 334.1$.

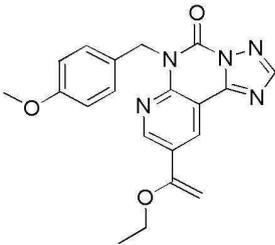
실시예 31 및 32는 적절한 개시 물질 및 시약 치환으로, 실시예 30, 방법 A와 유사한 방식으로 만들어졌다.

실시예 31. 6-(4-메톡시벤질)-9-((메톡시메톡시)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



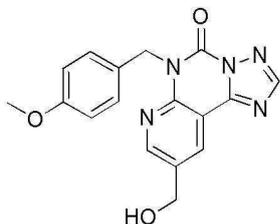
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.45 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 6.78-6.87 (m, 2H), 7.57-7.67 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 382.1$.

실시예 32. 9-(1-에톡시비닐)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



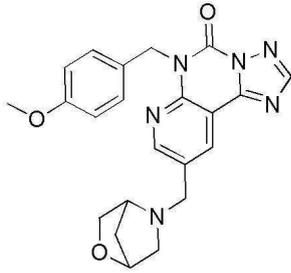
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (t, $J = 6.96$ Hz, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.00 (q, $J = 6.94$ Hz, 2H), 4.41 (d, $J = 3.14$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 3.14$ Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 2.13$ Hz, 1H), 9.04 (d, $J = 2.01$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 378.2$.

실시예 33. 9-(하이드록시메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



9-(하이드록시메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온. A 서스펜션 of 6-(4-메톡시벤질)-9-((메톡시메톡시)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온 (실시예 31, 40 mg, 0.10 mmol), 메탄올 (0.80 mL) 및 5 N 염산 (0.40 mL)을 50 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 DCM (1 mL)로 추출하고, 15% 수성 수산화나트륨으로 pH 14로 염기성화하고 DCM (2 mL)로 추출했다, 조합된 DCM 추출물을 감압 하에서 농축했다. 정제 (HPLC, 10-90% ACN-물)로 표제 화합물 (21 mg, 59%)을 백색 분말로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.69 (s, 3H), 4.69 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 5.54 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 6.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 8.58 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 338.1$.

실시예 34. 9-(2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.

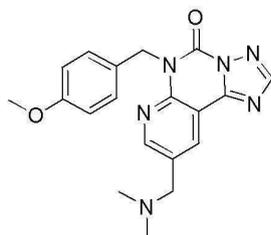


단계 A: 6-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,6-디하이드로피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-9-카르보알데하이드. 6-(4-메톡시벤질)-9-비닐피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온 (실시예 30, 3.96 g, 11.9 mmol)을 THF (80 mL)에서 현탁시키고 히팅 건으로 가열하여 용해에 영향을 주었다. 유사하게, 나트륨 피아이오데이트 (5.84 g, 27.3 mmol)을 물 (40 mL)에서 사열하여 용해에 영향을 주었다. 상기 용액을 격렬한 교반과 함께 조합했다. 교반된 혼합물이 여전히 40 °C에 있는 동안, *tert*-부탄올 (2.90 mL, 2.5%, 0.30 mmol) 중 오스뎀(VIII) 옥사이드를 부가하고 혼합물을 격렬하게 4 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (300 mL)로 희석하고 EtOAc (3 x 150 mL) 및 DCM (3 x 150 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 건조시키고 (MgSO₄), 농축하여 표제 화합물 (4.13 g, 99%)을 흑색 고형물로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (s, 3H), 5.80 (s, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 9.10 (d, *J* = 2.13 Hz, 1H), 9.26 (d, *J* = 2.13 Hz, 1H), 10.21 (s, 1H). [M+H] = 336.2.

단계 B: 9-(2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온. 6-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,6-디하이드로피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-9-카르보알데하이드 (49 mg, 0.15 mmol), 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 (49 mg, 0.36 mmol), ACN (1 mL), TEA (0.051 mL, 0.37 mmol) 및 아세트산 (0.040 mL, 0.69 mmol)을 조합하고 10 분 동안 교반했다. 나트륨 시아노보로하이드라이드 (18 mg, 0.29 mmol)을 부가하고 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 메탄올로 희석하고, 여과하고, 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (35 mg, 45%)을 트리플루오로아세트산 염으로서 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.25 (d, *J* = 11.42 Hz, 1H), 2.43 (br s, 1H), 3.44-3.63 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.91 (d, *J* = 10.42 Hz, 1H), 4.37-4.53 (m, 3H), 4.56-4.65 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 6.76-6.91 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.78 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.08 (s, 1H). [M+H] = 419.2.

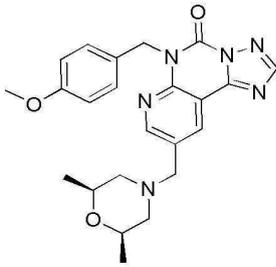
실시예 35 내지 64는 적절한 개시 물질 및 시약 치환으로, 실시예 34와 유사한 방식으로 만들어졌다.

실시예 35. 9-((디메틸아미노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



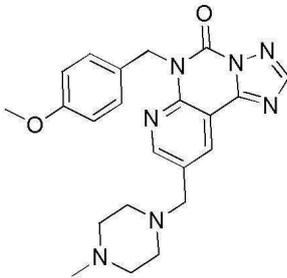
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.80 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.89 (br s, 1H). [M+H] = 365.2.

실시예 36. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



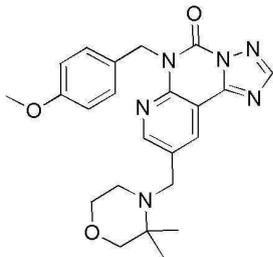
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (d, $J = 6.27$ Hz, 6H), 2.39-2.52 (m, 2H), 3.35 (d, $J = 11.42$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.31 (br s, 2H), 4.34-4.45 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H), 9.34 (d, $J = 2.13$ Hz, 1H), 13.90 (br s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 435.3$.

실시예 37. 6-(4-메톡시벤질)-9-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



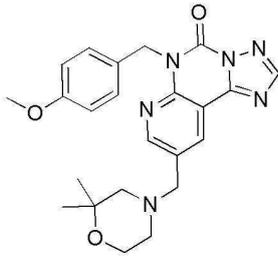
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.89 (s, 2H), 3.11 (br s, 3H), 3.40 (br s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.95 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.53$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.41$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.76 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 420.2$.

실시예 38. 9-((3,3-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



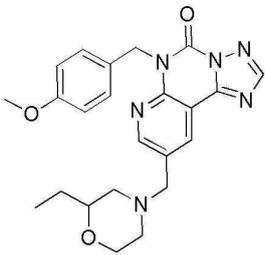
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.65 (s, 6H), 3.12 (br s, 2H), 3.23-3.73 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 4.00 (br s, 2H), 5.73 (s, 2H), 6.75-6.90 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 1.88$ Hz, 1H), 9.03 (d, $J = 2.01$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 435.3$.

실시예 39. 9-((2,2-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



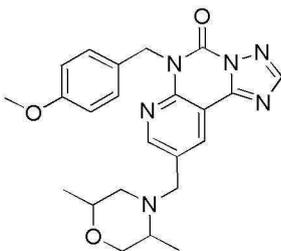
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (br s, 6H), 3.22-3.68 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.93-4.18 (m, 2H), 4.41 (br s, 2H), 5.74 (s, 2H), 6.74-6.91 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 2.13$ Hz, 1H), 9.05 (d, $J = 2.01$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 435.2$.

실시예 40. 9-((2-에틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 7.47$ Hz, 3H), 1.42-1.63 (m, 2H), 2.58 (t, $J = 11.17$ Hz, 1H), 2.80-3.02 (m, 1H), 3.50 (dd, $J = 19.95, 11.04$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.81-3.95 (m, 1H), 3.99-4.16 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 5.74 (s, 2H), 6.76-6.91 (m, 2H), 7.51-7.68 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H), 9.05 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 435.2$.

실시예 41. 9-((2,5-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



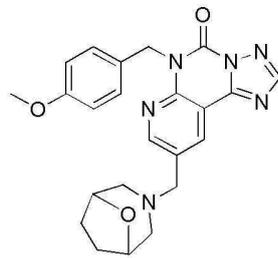
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (d, $J = 6.27$ Hz, 3H), 1.55 (d, $J = 6.65$ Hz, 3H), 2.80 (t, $J = 10.98$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 12.05$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 6.40$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 14.56$ Hz, 1H), 3.74-3.83 (m, 4H), 4.05-4.18 (m, 1H), 4.23-4.36 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 6.78-6.92 (m, 2H), 7.55-7.70 (m, 2H), 8.32-8.46 (m, 1H), 8.85 (d, $J = 2.13$ Hz, 1H), 9.13 (d, $J = 2.01$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 435.2$.

실시예 42. 6-(4-메톡시벤질)-9-((2,2,6,6-테트라플루오로모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



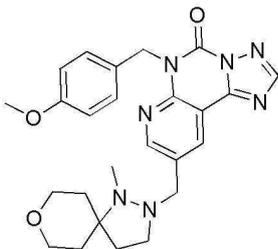
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.08 (t, $J = 8.16$ Hz, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 6.79–6.89 (m, 2H), 7.57–7.67 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 479.1$.

실시예 43. 9-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



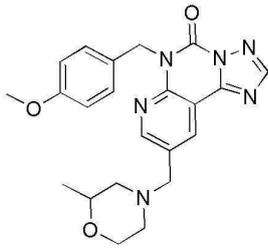
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.07–2.14 (m, 2H), 2.34–2.39 (m, 2H), 3.09 (dd, $J = 11.98, 2.70$ Hz, 2H), 3.48 (d, $J = 11.67$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.53 (br s, 2H), 5.74 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 2.13$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 433.3$.

실시예 44. 6-(4-메톡시벤질)-9-((1-메틸-8-옥사-1,2-디아자스피로[4.5]데칸-2-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



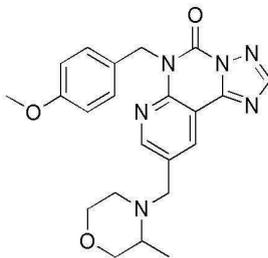
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.93 (br s, 2H), 2.06 (td, $J = 12.36, 4.89$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J = 7.34$ Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.34 (t, $J = 7.47$ Hz, 2H), 3.42–3.53 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.10 (dd, $J = 11.61, 4.71$ Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.76–6.90 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 2.13$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 2.13$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 476.3$.

실시예 45. 6-(4-메톡시벤질)-9-((2-메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



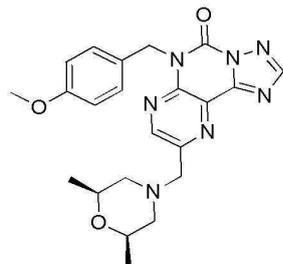
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (d, $J = 6.27$ Hz, 3H), 2.55 (t, $J = 11.11$ Hz, 1H), 2.90 (td, $J = 11.26$, 4.58 Hz, 1H), 3.41-3.57 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.97-4.14 (m, 3H), 4.28-4.44 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.01 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 421.2$.

실시예 46. 6-(4-메톡시벤질)-9-((3-메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.63 (d, $J = 6.53$ Hz, 3H), 3.28 (d, $J = 11.80$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.82-4.20 (m, 6H), 5.74 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 1.76$ Hz, 1H), 9.03 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 421.3$.

실시예 47. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온.



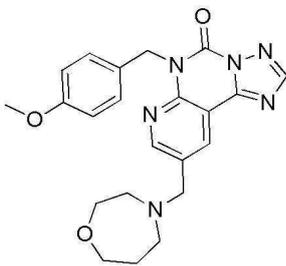
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (d, $J = 6.15$ Hz, 6H), 2.68 (t, $J = 10.98$ Hz, 2H), 3.57 (d, $J = 11.42$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.00 (dd, $J = 9.85$, 6.09 Hz, 2H), 4.53 (br s, 2H), 5.69 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 8.41$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.41$ Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 9.11 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 436.2$.

실시예 48. 6-(4-메톡시벤질)-9-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



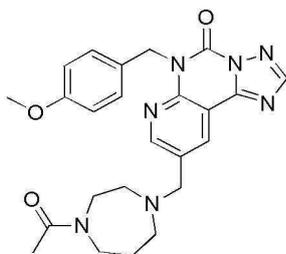
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.92-2.20 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.85-3.75 (m, 11H), 4.11-4.46 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 6.87 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.41$ Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.72-8.88 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 434.2$.

실시예 49. 9-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



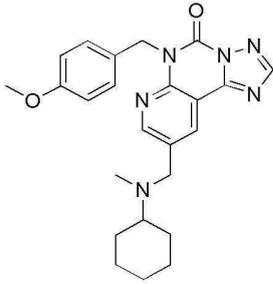
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.02-2.19 (m, 2H), 3.21-3.49 (m, 4H), 3.51-3.79 (m, 13H), 4.58-4.72 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 6.88 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.94 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 421.2$.

실시예 50. 9-((4-아세틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



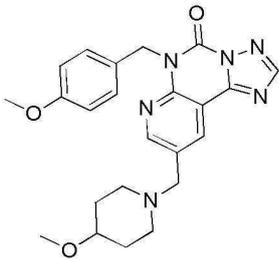
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.00-2.22 (m, 5H), 3.05-3.67 (m, 8H), 3.72 (s, 3H), 4.53-4.72 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 6.88 (d, $J = 8.41$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.41$ Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.91 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 462.3$.

실시예 51. 9-((사이클로헥실(메틸)아미노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



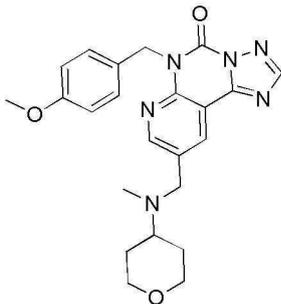
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.10-1.72 (m, 6H), 1.81-1.96 (m, 2H), 1.99-2.21 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 3H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.38-4.73 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 6.87 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.94 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 433.3$.

실시예 52. 6-(4-메톡시벤질)-9-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



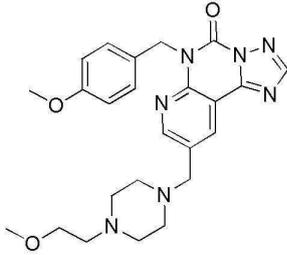
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.42-1.59 (m, 1H), 1.72-1.86 (m, 1H), 1.98-2.09 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.99-3.21 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 3H), 3.35-3.52 (m, 2H), 3.53-3.61 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.50-4.61 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 6.87 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.83-8.92 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 435.2$.

실시예 53. 6-(4-메톡시벤질)-9-((메틸(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



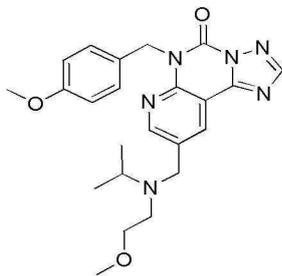
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.74-1.92 (m, 2H), 1.98-2.12 (m, 2H), 2.64-2.71 (m, 3H), 3.32-3.44 (m, 2H), 3.59-3.81 (m, 4H), 3.99-4.10 (m, 2H), 4.37-4.49 (m, 1H), 4.69-4.79 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 6.87 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.95 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 435.2$.

실시예 54. 6-(4-메톡시벤질)-9-((4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



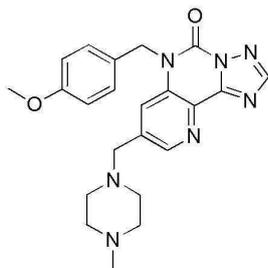
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.54-2.75 (m, 2H), 2.86-3.21 (m, 4H), 3.26-3.33 (m, 5H), 3.35-3.55 (m, 2H), 3.65 (t, $J = 4.71$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.85-3.94 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.87 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.41$ Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.64-8.67 (m, 1H), 8.75-8.78 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 464.3$.

실시예 55. 9-((이소프로필(2-메톡시에틸)아미노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



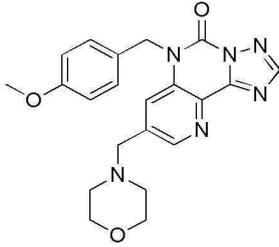
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.27-1.47 (m, 6H), 3.14-3.20 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.41-3.56 (m, 4H), 3.72 (s, 4H), 4.48-4.67 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 6.87 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.97 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 437.2$.

실시예 56. 6-(4-메톡시벤질)-8-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리도[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.79 (s, 5H), 2.93 (br s, 3H), 3.55 (d, $J = 10.29$ Hz, 30H), 3.75 (s, 6H), 3.78 (s, 5H), 3.99 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 6.92 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.64 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 420.2$.

실시예 57. 6-(4-메톡시벤질)-8-(모폴리노메틸)피리도[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.

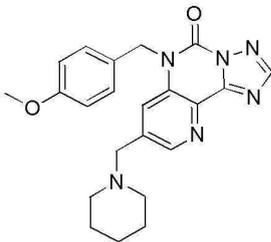


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.99 (br s, 4H), 3.74 (s, 4H), 3.76-4.06 (m, 12H), 4.41 (br s, 2H), 5.57 (s, 2H), 6.90 (d, J = 8.66 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.66 Hz, 2H), 8.22 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.77 (s, 1H). [M+H] = 407.2.

실시예

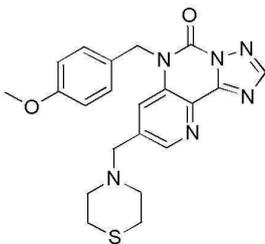
58.

6-(4-메톡시벤질)-8-(피페리딘-1-일메틸)피리도[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



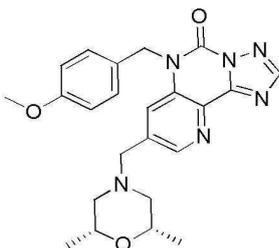
^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1.91 (br s, 2H), 2.14 (br s, 2H), 2.65 (br s, 2H), 2.77-3.00 (m, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 6.89 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.16 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H). [M+H] = 405.2.

실시예 59. 6-(4-메톡시벤질)-8-(티오모폴리노메틸)피리도[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



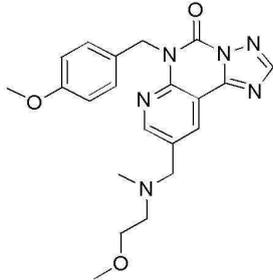
^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 2.91 (br s, 4H), 3.20 (br s, 4H), 3.67 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 6.77 (d, J = 8.66 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 8.41 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.52 (s, 1H). [M+H] = 423.2.

실시예 60. 8-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.10 (d, *J* = 6.27 Hz, 6H), 2.28 (t, *J* = 11.23 Hz, 2H), 3.16 (d, *J* = 11.42 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.85-4.02 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.53 (s, 1H). [M+H]⁺ = 435.3.

실시예 61. 6-(4-메톡시벤질)-9-(((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)메틸)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.

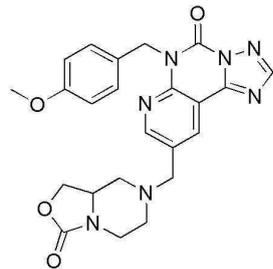


¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.79 (s, 3H), 3.33 (s, 5H), 3.72 (s, 5H), 4.44-4.71 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.85-8.90 (m, 1H), 8.91-8.96 (m, 1H). [M+H]⁺ = 409.2.

실시예

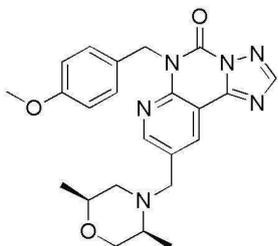
62.

7-((6-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,6-다하이드로피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-9-일)메틸)테트라하이드로-1H-옥사졸로[3,4-*a*]피라진-3(5H)-온.



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.90-3.44 (m, 4H), 3.65-3.82 (m, 5H), 3.91-4.49 (m, 5H), 5.61 (s, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.70-8.88 (m, 2H). [M+H]⁺ = 462.2.

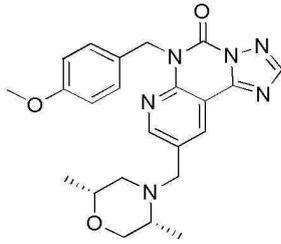
실시예 63. 9-(((2S,5S)-2,5-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (m, 6H), 2.36 (br s, 2H), 2.84 (br s, 1H), 3.61-3.74 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.82 (br s, 1H), 5.75 (s, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H). [M+H]⁺ = 435.3.

실시예 64. 9-(((2R,5R)-2,5-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피

리미딘-5(6H)-온.

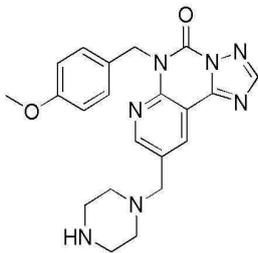


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (m, 6H), 2.36 (br s, 2H), 2.83 (br s, 1H), 3.60-3.74 (m, 3H), 3.77 (s, 4H), 3.83 (d, *J* = 9.41 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.74 (br s, 1H). [M+H] = 435.3.

실시예

65.

6-(4-메톡시벤질)-9-(피페라진-1-일메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.

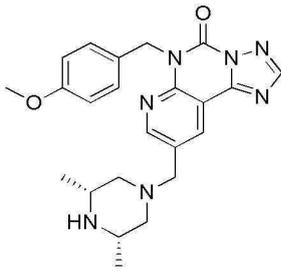


단계 A. *tert*-부틸 4-((6-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,6-디하이드로피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-9-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트. 9-브로모-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온 (실시예 1, 562.00 mg; 1.46 mmol), 칼륨 ((4-(*tert*-부톡시카보닐)피페라진-1-일)메틸)트리플루오로보레이트 (568.00 mg; 1.86 mmol), 디사이클로헥실(2',4',6'-트리소프로필바이페닐-2-일)포스핀 (60.00 mg; 0.13 mmol), Pd(OAc)₂ (30.00 mg; 0.13 mmol), Cs₂CO₃ (1.76 g; 5.40 mmol), 및 탈가스된 디옥산-물 (9:1; 10 mL)을 그 순서로 조합하고 80 °C에서 4 일 동안 가열했다. 혼합물 감압 하에서 농축했다. 정제 (FCC, SiO₂, 20-100% EtOAc/헥산)로 표제 화합물 (216 mg, 29%)을 얻었다.

단계 B. 6-(4-메톡시벤질)-9-(피페라진-1-일메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온. *tert*-부틸 4-((6-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,6-디하이드로피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-9-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트 (216 mg, .427 mmol)을 DCM (3.00 mL) 및 2,2,2-트리플루오로아세트산 (3.00 mL)에서 1 시간 동안 교반하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물 (227.00 mg; 30.03 %)을 얻었다. 이러한 물질의 부분 (35 mg)을 분취 HPLC (10-70% ACN/물)로 정제하여 표제 화합물 (19.00 mg; 2.51 %)을 백색 분말로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 및 DMSO-*d*₆) δ 2.74 (br s, 4H), 3.11 (br s, 4H), 3.65 (d, *J* = 2.01 Hz, 3H), 3.96 (br s, 2H), 5.62 (s, 2H), 6.71 (dd, *J* = 8.72, 1.95 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J* = 8.66, 1.88 Hz, 2H), 8.25 (d, *J* = 2.01 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.58-8.71 (m, 1H), 9.84 (br s, 1H). [M+H] = 406.2.

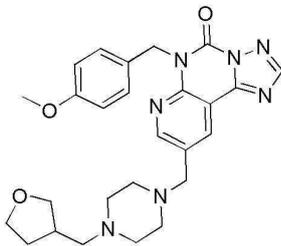
실시예 66은 적절한 개시 물질 및 시약 치환으로, 실시예 65와 유사한 방식으로 만들어졌다.

실시예 66. 9-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



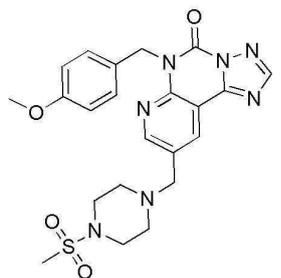
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.18 (d, $J = 6.53$ Hz, 6H), 2.12 (t, $J = 11.80$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J = 10.29$ Hz, 2H), 3.34 (br s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.81 (br s, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.87 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 8.21 (d, $J = 8.53$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 2.13$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 2.13$ Hz, 1H), 8.95 (br s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 434.2$.

실시예 67. 6-(4-메톡시벤질)-9-((4-((THF-3-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



표제 화합물을 실시예 34, 단계 B 와 유사한 방식으로 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 및 $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.68 (dd, $J = 12.49, 6.96$ Hz, 1H), 2.13 (d, $J = 6.02$ Hz, 1H), 2.69 (d, $J = 6.27$ Hz, 1H), 2.80-3.07 (m, 6H), 3.19-3.52 (m, 2H), 3.57-3.73 (m, 3H), 3.59-3.70 (m, 2H), 3.70-3.82 (m, 2H), 3.88 (t, $J = 7.47$ Hz, 1H), 3.99-4.67 (m, 7H), 5.63 (s, 2H), 6.72 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.41$ Hz, 2H), 8.15-8.31 (m, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.63 (br s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 490.3$.

실시예 68. 6-(4-메톡시벤질)-9-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



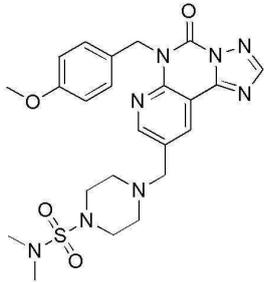
6-(4-메톡시벤질)-9-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온. 6-(4-메톡시벤질)-9-(피페라진-1-일메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온 (실시예 65, 34 mg, 0.09 mmol), ACN (1 mL), TEA (75 μl , 0.53 mmol), 및 메탄 설포닐 클로라이드 (50 mg, 0.44 mmol)을 조합하고 혼합물을 4 시간 동안 교반했다. 반응을 C^{18} 의 플러그를 통해 여과했다. 정제 (HPLC, 물 중 10-70% ACN)로 표제 화합물 (17 mg, 33%)을 백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 및 $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.48 (d, $J = 1.63$ Hz, 2H), 2.76 (d, $J = 2.26$ Hz, 3H), 3.09 (br s, 4H), 3.54 (br s, 4H), 3.65 (d, $J = 2.51$ Hz, 3H), 4.21 (br s, 2H), 5.63 (d, $J = 1.76$ Hz, 2H), 6.72 (dd, $J = 8.78, 2.26$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 8.66, 2.38$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 2.38$ Hz, 1H), 8.85 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 484.2$.

실시예 69 내지 71는 적절한 개시 물질 및 시약 치환으로, 실시예 68과 유사한 방식으로 만들어졌다.

실시예

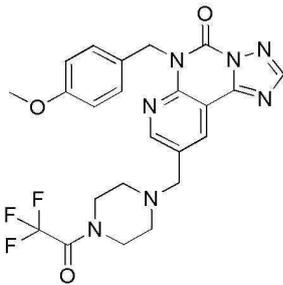
69.

4-((6-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,6-디하이드로피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-9-일)메틸)-N,N-디메틸피페라진-1-설포나미드.



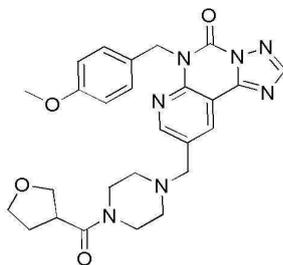
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 및 DMSO-*d*₆) δ 2.70 (d, *J* = 2.64 Hz, 6H), 3.13 (br s, 4H), 3.40-3.59 (m, 4H), 3.63 (d, *J* = 2.76 Hz, 3H), 4.32 (br s, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.69 (dd, *J* = 8.72, 2.45 Hz, 2H), 7.39-7.59 (m, 2H), 8.24 (d, *J* = 2.89 Hz, 1H), 8.93 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H). [M+H] = 513.2.

실시예 70. 6-(4-메톡시벤질)-9-((4-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페라진-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



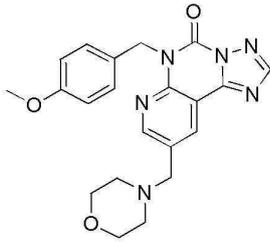
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 및 DMSO-*d*₆) δ 2.94 (br s, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.80 (br s, 4H), 4.07 (br s, 2H), 5.61 (s, 2H), 6.61-6.78 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H). [M+H] = 502.2.

실시예 71. 6-(4-메톡시벤질)-9-((4-(THF-3-카보닐)피페라진-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 및 DMSO-*d*₆) δ 1.89-2.20 (m, 2H), 2.88-3.25 (m, 5H), 3.36-3.64 (m, 4H), 3.68 (d, *J* = 0.88 Hz, 3H), 3.72-3.95 (m, 4H), 4.26 (br s, 2H), 5.65 (br s, 2H), 6.74 (d, *J* = 7.78 Hz, 2H), 7.50 (d, =7.65 Hz, 2H), 8.28 (d, *J* = 1.00 Hz, 1H), 8.88 (br s, 1H), 9.09 (br s, 1H). [M+H] = 504.3.

실시예 72. 6-(4-메톡시벤질)-9-(모폴리노메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.

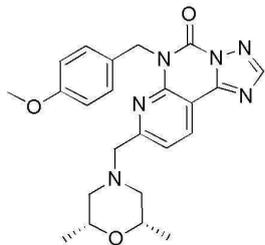


단계 A: 6-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,6-디하이드로피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-8-카브알데하이드. 8-(디메톡시메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온 (실시예 3, 682 mg, 1.79 mmol), THF (20 mL), 물 (5 mL) 및 12 N 염산 (3 mL)을 조합하고 실온에서 20 시간 동안 교반했다. 혼합물을 분말화된 중탄산나트륨으로 pH 8로 서서히 중화시켰다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고 EtOAc (3 X 20 mL)로 추출했다. 조합된 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 농축하여 표제 화합물 (516 mg, 77%)을 황색 폼으로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 사용했다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.73-3.81 (m, 3H), 5.83, (s, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 7.78 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 7.91 Hz, 1H), 10.22 (s, 1H). [M+H] = 336.1.

단계 B: 6-(4-메톡시벤질)-8-(모폴리노메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온. 표제 화합물을 실시예 34, 단계 B 에서 기재된 바와 같이 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.47 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.79-3.82 (m, 2H), 3.87 (br s, 4H), 4.41 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 9.29 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 7.91 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 7.91 Hz, 1H). [M+H] = 407.2.

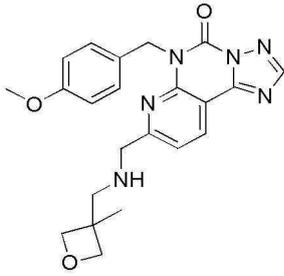
실시예 73 내지 80은 적절한 개시 물질 및 시약 치환으로, 실시예 72와 유사한 방식으로 만들어졌다.

실시예 73. 8-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



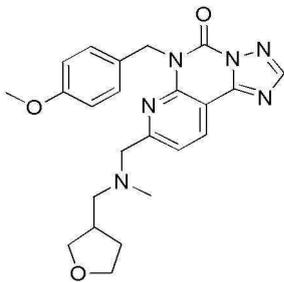
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (d, *J* = 6.27 Hz, 6H), 2.43 (t, *J* = 11.04 Hz, 2H), 3.38 (d, *J* = 11.67 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.02 (dd, *J* = 10.23, 6.34 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.78 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 7.91 Hz, 1H). [M+H] = 435.3.

실시예 74. 6-(4-메톡시벤질)-8-((((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.32-4.40 (m, 4H), 4.56 (s, 3H), 5.81 (s, 2H), 6.80 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 7.91$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 7.91$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 421.2$.

실시예 75. 6-(4-메톡시벤질)-8-((메틸((THF-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



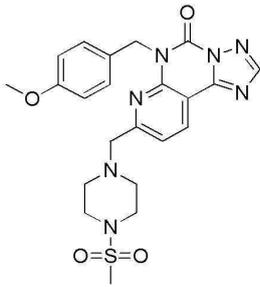
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.54-1.69 (m, 1H), 2.06-2.30 (m, 2H), 2.69 (dt, $J = 14.09, 6.95$ Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.10 (br s, 2H), 3.39 (dd, $J = 8.91, 6.15$ Hz, 1H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.81-3.87 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 8.85, 7.22$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 7.91$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 7.91$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 435.3$.

실시예 76. 8-((사이클로프로필(메틸)아미노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



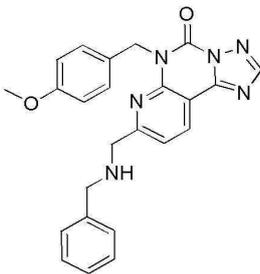
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.67 (d, $J = 6.53$ Hz, 2H), 1.23 (d, $J = 3.01$ Hz, 2H), 2.42 (tt, $J = 7.29, 3.75$ Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 5.74 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 7.78$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 7.91$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 391.2$.

실시예 77. 6-(4-메톡시벤질)-8-((4-(메틸설포닐)피롤라진-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



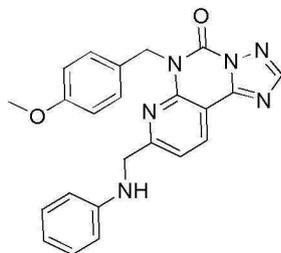
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.87 (s, 3H), 3.15 (br s, 4H), 3.53 (br s, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 6.85 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.03$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 7.91$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 484.2$.

실시예 78. 8-((벤질아미노)메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



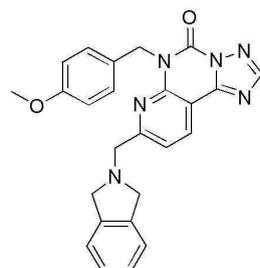
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.62 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 6.67 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 7.19-7.38 (m, 10H), 8.24-8.35 (m, 1H), 8.57-8.65 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 427.3$.

실시예 79. 6-(4-메톡시벤질)-8-((페닐아미노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



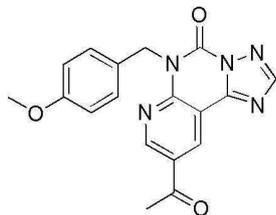
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.67 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 6.63 (d, $J = 8.03$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.53$ Hz, 3H), 6.75-6.82 (m, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 8.22-8.34 (m, 1H), 8.45-8.57 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 413.2$.

실시예 80. 8-(이소인돌린-2-일메틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



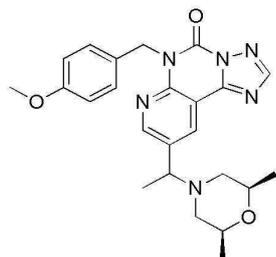
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.68 (s, 3H), 4.46 (br s, 3H), 4.64 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 7.03-7.13 (m, 2H), 7.18 (s, 4H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.47-7.56 (m, 1H), 8.28-8.41 (m, 1H), 8.60-8.71 (m, 1H). [M+H] = 439.2.

실시예 81. 9-아세틸-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



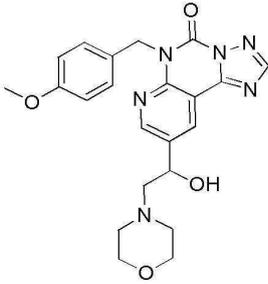
9-아세틸-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온. 9-(1-에톡시비닐)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온 (실시예 32, 147 mg, 0.39 mmol)을 디옥산 (6 mL) 및 6 N 염산 (3 mL)에서 현탁시키고 4 시간 동안 교반했다. 혼합물을 1 N 수산화나트륨으로 pH 11로 염기성화하고 DCM (3 X 15 mL)로 추출했다. 조합된 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 농축하여 122 mg (90%)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.73 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.79 (s, 2H), 6.78-6.89 (m, 2H), 7.56-7.66 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 9.13 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H), 9.35 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H). [M+H] = 350.2.

실시예 82. 9-(1-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



9-(1-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온. 9-아세틸-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온 (실시예 81, 67 mg, 0.19 mmol), (2S,6R)-2,6-디메틸모폴린 (0.060 mL, 0.49 mmol), ACN (1 mL) 및 아세트산 (0.020 mL, 0.35 mmol)을 조합하고 10 분 동안 교반했다. 나트륨 시아노보로하이드라이드 (18 mg, 0.29 mmol)을 추가하고 혼합물을 3 일 동안 50 °C에서 교반했다. 혼합물을 여과했다. 정제 (HPLC, 물 중 10-65% ACN)로 표제 화합물 (26 mg, 23%)을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (d, *J* = 6.27 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.27 Hz, 3H), 1.92 (d, *J* = 7.03 Hz, 3H), 2.34 (td, *J* = 11.01, 2.32 Hz, 2H), 3.32 (d, *J* = 11.42 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 11.42 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.12 (d, *J* = 7.03 Hz, 2H), 4.54 (q, *J* = 6.86 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.95 (s, 1H). [M+H] = 449.3.

실시예 83. 9-(1-하이드록시-2-모폴리노에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.

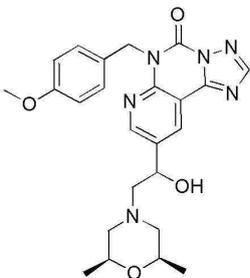


단계 A. 6-(4-메톡시벤질)-9-(옥시란-2-일)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온. 3-클로로퍼벤조산 (139 mg, 0.62 mmol)을 DCM (1.3 mL) 중 6-(4-메톡시벤질)-9-비닐피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온 (실시예 30, 138 mg, 0.41 mmol)의 교반된 용액에 부가하고 혼합물을 18 시간 동안 교반했다. 포화된 중탄산나트륨 (3 mL)을 반응 혼합물에 부가하고 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 DCM (5 mL)로 희석하고, 유기 층을 분리된, 건조시키고 (MgSO₄), 및 진공 하에서 농축하여 표제 화합물 (118 mg, 82%)을 황색 반-고형물로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다.

9-(1-하이드록시-2-모폴리노에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온. 6-(4-메톡시벤질)-9-(옥시란-2-일)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온 (118 mg, 0.337 mmol)을 모폴린 (0.50 mL)으로 처리하고 16 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 진공 하에서 농축하고, DMSO에서 재용해시키고, 여과했다. 정제 (HPLC, 물 중 20 내지 80% 아세트오니트릴로 용출)로 표제 화합물 (63 mg, 26%)을 TFA 염으로서 백색 분말로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.11 (br s, 4H), 3.26 (dd, *J* = 13.30, 2.89 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 13.30, 10.67 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.12 (br s, 4H), 5.65-5.71 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.78 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H). [M+H] = 437.2.

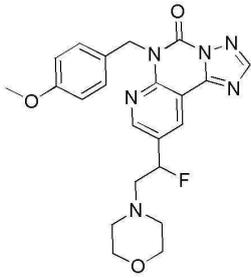
실시예 84는 적절한 개시 물질 및 시약 치환으로, 실시예 83과 유사한 방식으로 만들어졌다.

실시예 84. 9-(2-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)-1-하이드록시에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (d, *J* = 6.40 Hz, 2H), 1.31 (d, *J* = 6.27 Hz, 2H), 2.57 (d, *J* = 11.92 Hz, 2H), 3.21 (d, *J* = 13.30 Hz, 2H), 3.25-3.39 (m, 2H), 3.66 (d, *J* = 11.29 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.80-3.89 (m, 1H), 4.19 (d, *J* = 16.06 Hz, 2H), 5.60 (d, *J* = 10.16 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 6.78-6.87 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.90 (s, 1H). [M+H] = 465.3.

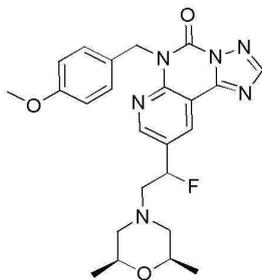
실시예 85. 9-(1-플루오로-2-모폴리노에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



9-(1-플루오로-2-모폴리노에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.
 (디메틸아미노)황 트리플루오라이드 (0.010 mL, 0.18 mmol)을 ACN (1 mL) 중 9-(1-하이드록시-2-모폴리노에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온 (실시예 83, 49 mg, 0.090 mmol)의 교반된 용액에 추가했다. 4 시간 후, 추가의 (디메틸아미노)황 트리플루오라이드 (0.035 mL, 0.36 mmol)을 추가하고 혼합물을 60 °C에서 20 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각했다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 (3 mL)로 희석하고 DCM (2 x 3 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 질소의 스트림 하에서 농축하고 잔여물을 메탄올에서 취하고, 여과했다. 정제 (HPLC, 물 중 10-75% ACN)로 표제 화합물을 얻었지만 불순물을 유지했다. 생성물을 수성 중탄산나트륨 (3 mL)로 희석하고 DCM (2 x 3 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 질소의 스트림 하에서 농축했다. 정제 (FCC, SiO₂, 0 내지 40%, IPA/EtOAc)로 표제 화합물 (9 mg, 21%)을 백색 분말로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.58-2.72 (m, 4H), 2.82 (ddd, *J* = 27.98, 13.93, 3.39 Hz, 1H), 3.01 (ddd, *J* = 18.85, 14.15, 7.53 Hz, 1H), 3.72-3.76 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 5.84 (d, *J* = 47.93 Hz, 1H), 6.76-6.88 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 1.88 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H). [M+H] = 439.1.

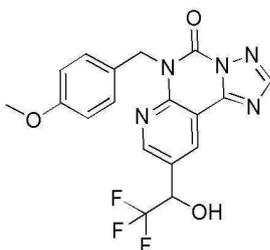
실시예 86은 적절한 개시 물질 및 시약 치환으로, 실시예 85와 유사한 방식으로 만들어졌다.

실시예 86. 9-(2-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)-1-플루오로에틸)-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



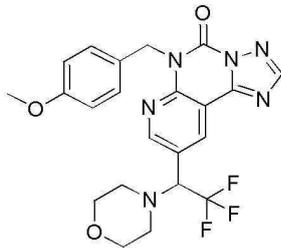
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (d, *J* = 6.27 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H), 2.46-2.70 (m, 2H), 3.35 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 11.80 Hz, 1H), 3.56-3.73 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.12-4.28 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.61 (dd, *J* = 48.19, 9.41 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.88 (s, 1H). [M+H] = 467.3.

실시예 87. 6-(4-메톡시벤질)-9-(2,2,2-트리플루오로-1-하이드록시에틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



6-(4-메톡시벤질)-9-(2,2,2-트리플루오로-1-하이드록시에틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온. THF (0.45 mL, 0.91 mmol) 중 9-아세틸-6-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온 (실시예 81, 254 mg, 0.76 mmol), THF (1.3 mL) 및 2 M 트리메틸(트리플루오로메틸)실란을 조합하고 10 분 동안 교반했다. THF (75 μ l, 0.08 mmol) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 2 M 용액을 부가하고 교반을 3 일 동안 계속했다. 추가의 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (0.45 mL, 0.91 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (75 μ l, 0.08 mmol)을 부가하고 혼합물을 4 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 (5 mL)로 희석하고 EtOAc (2 X 10 mL)로 추출했다. 조합된 추출물을 진공 하에서 농축했다. 정제 (FCC, SiO₂, 10 내지 100%, EtOAc/헥산)로 표제 화합물 (154 mg, 48%)을 백색 분말로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + DMSO-d₆) δ 3.27 (s, 3H), 4.80 (q, *J* = 6.90 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.33 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.39 (s, 1H). [M+H] = 406.1.

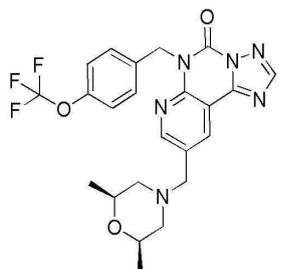
실시예 88. 6-(4-메톡시벤질)-9-(2,2,2-트리플루오로-1-모폴리노에틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



단계 A. 2,2,2-트리플루오로-1-(6-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,6-디하이드로피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-9-일)에틸 메탄설포네이트. 메탄 설포닐 클로라이드 (49 μ l, 0.63 mmol)을 DCM (1.3 mL) 중 6-(4-메톡시벤질)-9-(2,2,2-트리플루오로-1-하이드록시에틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온 (실시예 87, 127 mg, 0.31 mmol) 및 TEA (131 μ l, 0.94 mmol)의 교반된 용액에 부가하고 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 그것을 DCM (10 mL)로 희석하고, 수성 중탄산나트륨 (5 mL)로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 갈색 검으로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 있는 그대로 사용했다.

단계 B. 6-(4-메톡시벤질)-9-(2,2,2-트리플루오로-1-모폴리노에틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온. DMF (1 mL) 중 2,2,2-트리플루오로-1-(6-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5,6-디하이드로피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-9-일)에틸 메탄설포네이트 (단계 A로부터)의 용액에 모폴린 (0.10 mL, 1.06 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 70 °C에서 20 시간 동안 가열했다. 추가의 모폴린 (0.10 mL, 1.06 mmol)을 부가하고 가열을 3 일 동안 계속했다. 혼합물을 질소의 스트림 하에서 농축했다. 잔여물을 DMF에서 취하고 여과했다. 정제 (HPLC, 물 중 10-80% ACN)로 표제 화합물 (39 mg, 20%)을 백색 분말로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.72 (br s, 4H), 3.74 (q, *J* = 4.02 Hz, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.23 (q, *J* = 8.03 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H). [M+H] = 475.2.

실시예 89. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-(트리플루오로메톡시)벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



단계 A. 칼륨 (((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-트리플루오로보레이트. 2,6-디메틸-모폴린 (28.67g,

0.25mol)의 순수한 용액에, 브로모메틸렌-칼륨-트리플루오로보레이트 (25g, 0.125 mol)을 추가했다. 수득한 서스펜션을 3 시간 동안 100 °C로 가열하고, 그 다음 50 °C로 냉각했다. IPA (2 x 50 mL)을 추가하고, 조 혼합물을 10 °C로 냉각했다. MTBE (4 x 100 mL)을 서서히 추가하고, 1 시간 후 백색 고형물을 여과하고, MTBE (4 x 50 mL)로 세정하고, 건조하여 표제 화합물 (33.5g, 85%)를 얻었고, 이것을 추가 정제없이 사용했다.

단계 B: 2-아미노-5-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)니코티노니트릴. 디옥산 (1 mL) 및 물 (0.1 mL) 중 2-아미노-5-브로모니코티노니트릴 (50 mg, 0.25 mmol), 칼륨 (((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-트리플루오로보레이트 (219 mg, 0.51 mmol), Cs₂CO₃ (247 mg, 0.76 mmol), 디사이클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필바이페닐-2-일)포스핀 (36 mg, 0.076 mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트 (8.5 mg, 0.038 mmol)의 서스펜션을 10 분 동안 질소로 퍼지하고, 그 다음 밀봉하고 80 °C에서 15 시간 동안 가열했다. 반응을 여전히 뜨거운 동안에 CELITE® 을 통해 여과하고, 실온으로 냉각하고, 물 (10 mL)로 희석했다. 수득한 침전물을 여과하고, 물 (10 mL) 및 헥산 (10 mL)로 세정하고, 진공하에서 건조하여 표제 화합물을 고형물 (57 mg, 92%)로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.61 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.45-3.61 (m, 2H), 6.83 (s, 2H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.03-8.19 (m, 1H).

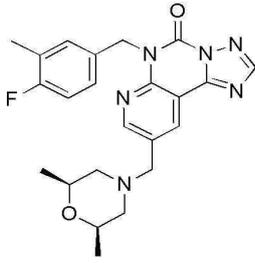
단계 C: 에틸 3-시아노-5-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리딘-2-일카바메이트. 미네랄 오일 중 수소화나트륨 (60%, 25 mg, 0.61 mmol)을 THF (2 mL) 중 2-아미노-5-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)니코티노니트릴 (100 mg, 0.41 mmol)에 추가하고 혼합물을 5 분 동안 교반했다. 에틸 클로로포르메이트 (0.05 mL, 0.48 mmol)을 추가하고 그 다음 추가의 수소화나트륨 (16 mg, 0.41 mmol)을 추가하고 반응을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 반응을 중탄산나트륨 (10 mL)의 포화된 용액에 붓고, EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 메탄올 (10 mL)에서 취하고 탄산칼륨 (170 mg)과 함께 10 분 동안 교반하고, 그 다음 포화된 중탄산나트륨 (10 mL)에 붓고 EtOAc (3 x 5 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압 하에서 농축했다. 정제 (FCC, SiO₂, 0-100%, EtOAc/헥산)로 표제 화합물을 백색 분말 (104 mg, 80%)로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04 (d, J = 6.27 Hz, 6H), 1.26 (t, J = 7.03 Hz, 3H), 1.69 (t, J = 10.60 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 10.67 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.54-3.62 (m, 2H), 4.17 (q, J = 7.11 Hz, 2H), 8.12-8.24 (m, 1H), 8.56 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 10.37 (s, 1H).

단계 D: 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온. 에틸 3-시아노-5-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리딘-2-일카바메이트 (35 mg, 0.11 mmol), 포르밀 하이드라진 (8 mg, 0.13 mmol) 및 N-에틸 N-이소프로필프로판-2-아민 (0.01 mL, 0.055 mmol)을 125 °C에서 15 시간 동안 DMA (1 mL)에서 가열했다. 반응을 실온으로 냉각하고 직접적으로 (HPLC, 10-70% ACN-물)로 정제하여 표제 화합물을 고형물 (29 mg, 84%)로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04 (d, J = 6.15 Hz, 6H), 1.73 (t, J = 10.67 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 10.79 Hz, 2H), 3.53-3.66 (m, 4H), 8.45 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 12.82 (br s, 1H).

단계 E: 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-(트리플루오로메톡시)벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온. DMF (2 mL) 중 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온 (50 mg, 0.16 mmol) 및 4-(트리플루오로메톡시)벤질 브로마이드 (49 mg, 0.19 mmol)의 혼합물에 탄산칼륨 (44 mg, 0.32 mmol)을 추가했다. 수득한 혼합물을 55 °C에서 밤새 가열했다. 조 혼합물을 여과하고 그 다음 직접적으로 (HPLC, 10-70% ACN-물)로 정제하여 표제 화합물 (58 mg, 61%)을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14 (d, J = 6.15 Hz, 6H), 2.63-2.85 (m, 2H), 3.26-3.45 (m, 2H), 3.72-3.86 (m, 2H), 4.40-4.62 (m, 2H), 5.70 (s, 2H), 7.32 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.66 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.89 (br s, 1H). [M+H] = 489.2.

실시에 90 내지 120는 적절한 개시 물질 및 시약 치환으로, 실시에 89, 단계 B-E 와 유사한 방식으로 만들어졌다.

실시에 90. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-플루오로-3-메틸벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



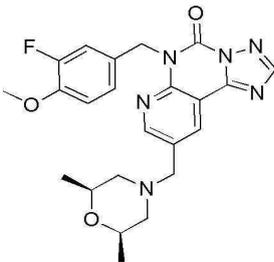
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.13 (d, *J* = 6.02 Hz, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.59-2.85 (m, 2H), 3.16-3.51 (m, 2H), 3.71-3.85 (m, 2H), 4.38-4.68 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 7.07 (t, *J* = 9.16 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.77-8.92 (m, 2H). [M+H] = 437.2.

실시예 91. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-플루오로벤질)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.



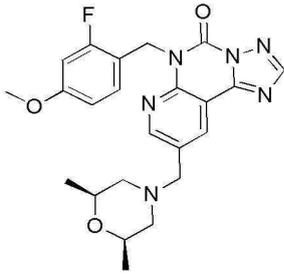
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.14 (d, *J* = 6.27 Hz, 6H), 2.65-2.86 (m, 2H), 3.29-3.47 (m, 2H), 3.72-3.86 (m, 2H), 4.47-4.63 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.85 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 8.47, 5.58 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.81-8.86 (m, 1H), 8.87-8.92 (m, 1H). [M+H] = 423.2.

실시예 92. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(3-플루오로-4-메톡시벤질)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.



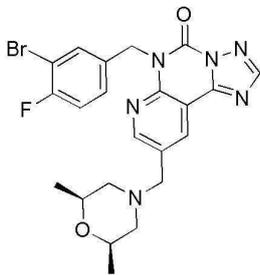
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.14 (d, *J* = 6.27 Hz, 6H), 2.68-2.83 (m, 2H), 3.31-3.43 (m, 2H), 3.74-3.84 (m, 5H), 4.49-4.61 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.72 Hz, 1H), 7.21-7.36 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.83-8.86 (m, 1H), 8.87-8.91 (m, 1H). [M+H] = 453.2.

실시예 93. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2-플루오로-4-메톡시벤질)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.



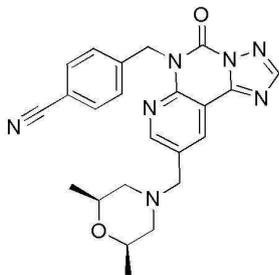
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.14 (d, J = 6.27 Hz, 6H), 2.67-2.84 (m, 2H), 3.30-3.43 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.76-3.84 (m, 2H), 4.47-4.59 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 8.66, 2.38 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 12.36, 2.45 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.91 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.80-8.85 (m, 1H), 8.87-8.93 (m, 1H). [M+H] = 453.2.

실시예 94. 6-(3-브로모-4-플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.



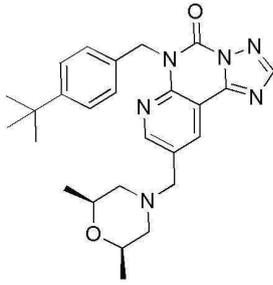
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (d, J = 1.63 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.86 (d, J = 6.40 Hz, 1H), 7.54-7.65 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.41 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.91-4.08 (m, 2H), 3.47 (d, J = 11.54 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 11.11 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.27 Hz, 6H). [M+H] = 501.10.

실시예 95. 4-(((9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-5-옥소피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-6(5H)-일)메틸)벤조니트릴.



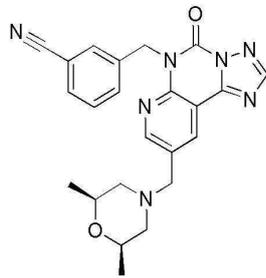
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (d, J = 2.38 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.71 - 7.77 (m, 2H), 7.61 - 7.67 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.96 - 4.08 (m, 2H), , 3.47 (d, J = 11.17 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 11.17 Hz, 2H), , 1.26 (d, J = 6.27 Hz, 6H), , [M+H] = 430.20.

실시예 96. 6-(4-(*tert*-부틸)벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.



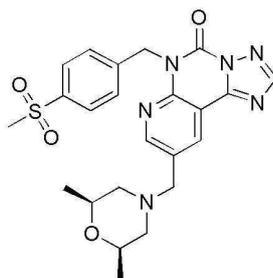
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.41$ Hz, 2H), 7.31-7.39 (m, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.94-4.08 (m, 2H), 3.44 (d, $J = 11.04$ Hz, 2H), 2.43 (t, $J = 11.11$ Hz, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.24 (d, $J = 6.40$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 461.30$.

실시예 97. 3-((9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-5-옥소피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-6(5H)-일)메틸)벤조니트릴.



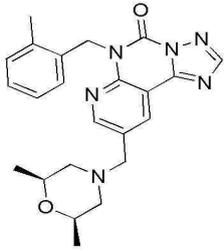
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 1.25 (d, $J = 6.27$ Hz, 6H), 2.52 (t, $J = 11.23$ Hz, 2H), 3.54 (d, $J = 11.42$ Hz, 2H), 3.93 - 4.04 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 7.43 - 7.50 (m, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.89 (d, $J = 1.38$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 2.38$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 2.38$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 430.17$.

실시예 98. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-(메틸설포닐)벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



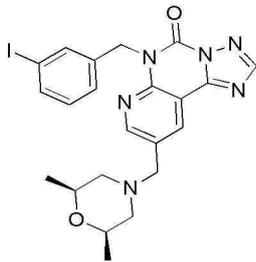
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 1.26 (d, $J = 6.40$ Hz, 6H), 2.50 (t, $J = 11.17$ Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.51 (d, $J = 11.04$ Hz, 2H), 3.96 - 4.07 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 7.80 (d, $J = 8.41$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 2.38$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J = 2.38$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 483.20$.

실시예 99. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2-메틸벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



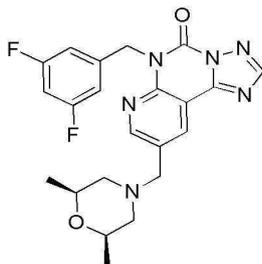
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (d, *J* = 6.40 Hz, 6H), 1.84 (t, *J* = 10.67 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.69 (d, *J* = 10.29 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H) 3.65 - 3.74 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.65 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.59 Hz, 1H), 7.13 - 7.18 (m, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.64 (dd, *J* = 10.35, 2.20 Hz, 2H). [M+H]⁺ = 419.81.

실시예 100. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(3-아이오도벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



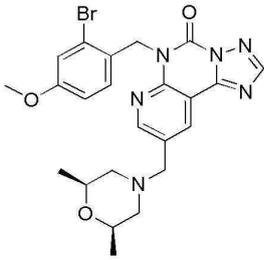
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.95 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 2H), 3.52 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.48 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). [M+H]⁺ = 531.01.

실시예 101. 6-(3,5-디플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (d, *J* = 6.40 Hz, 6H), 2.48 (t, *J* = 11.23 Hz, 2H), 3.49 (d, *J* = 11.04 Hz, 2H), 3.97 - 4.09 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 6.71 - 6.81 (m, 1H), 7.09 - 7.18 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.38 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H). [M+H]⁺ = 441.20.

실시예 102. 6-(2-브로모-4-메톡시벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



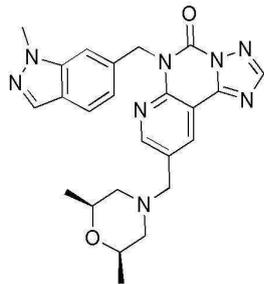
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (d, *J* = 6.27 Hz, 6H), 2.42 (t, *J* = 11.11 Hz, 2H), 3.42 (d, *J* = 11.04 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.99 – 4.08 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 5.84 (s, 2H), 6.70 – 6.77 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.66 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.51 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.74 – 8.81 (m, 2H). [M+H]⁺ = 514.10.

실시예 103. 6-(2,6-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



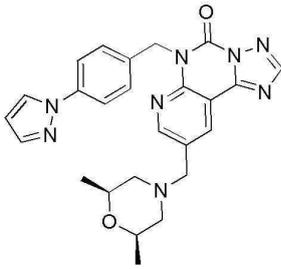
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (d, *J* = 6.27 Hz, 6H), 2.39 (t, *J* = 11.11 Hz, 2H), 3.07 – 3.15 (m, 1H), 3.36 (d, *J* = 11.29 Hz, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.95 – 4.07 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 5.84 (s, 2H), 6.36 – 6.47 (m, 2H), 6.62 – 6.70 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H). [M+H]⁺ = 471.20.

실시예 104. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-((1-메틸-1H-인다졸-6-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



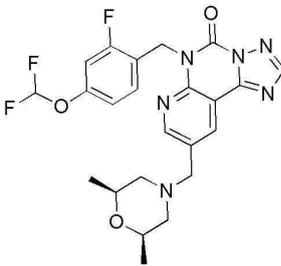
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 1.3, 8.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.01 (dd, *J* = 6.4, 8.9 Hz, 2H), 3.43 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H). [M+H]⁺ = 459.20.

실시예 105. 6-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



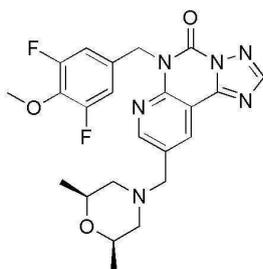
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 6.50 - 6.44 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.13 - 3.92 (m, 2H), 3.46 (d, $J = 11.0$ Hz, 3H), 2.45 (t, $J = 11.2$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 471.20$.

실시예 106. 6-(4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



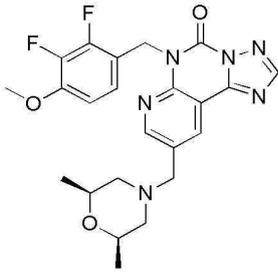
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.24 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.83 - 6.71 (m, 2H), 6.60 - 6.18 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.99 (br s, 2H), 3.83 (dd, $J = 6.5, 8.7$ Hz, 2H), 3.10 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.16 (t, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 489.16$.

실시예 107. 6-(3,5-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



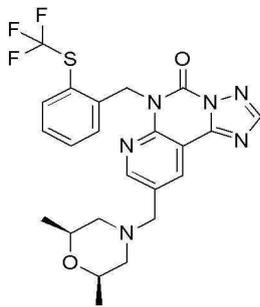
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 3.99 (br s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 - 3.83 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.44 (s, 1H), 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 471.11$.

실시예 108. 6-(2,3-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



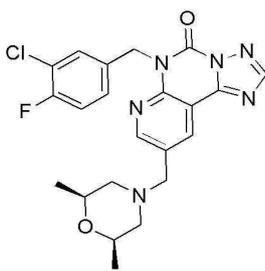
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) d 1.20 (d, *J* = 6.27 Hz, 6H), 2.25 - 2.54 (m, 2H), 3.10 - 3.22 (m, 2H), 3.74 - 3.83 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.05 - 4.30 (m, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.77 - 6.86 (m, 1H), 7.03 - 7.12 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.82 (s, 2H). [M+H] = 471.20.

실시예 109. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2-((트리플루오로메틸)티오)벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



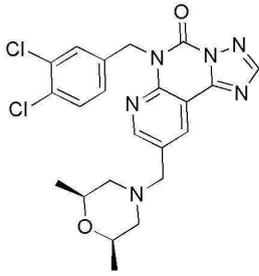
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) d 8.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.14 (dd, *J* = 1.6, 7.5 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.59 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.75 (t, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.06 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H). [M+H] = 505.10.

실시예 110. 6-(3-클로로-4-플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



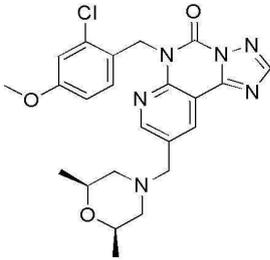
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) d 8.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 2.1, 7.0 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 2.3, 4.6, 8.5 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.61 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 1.78 (t, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.07 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H). [M+H] = 457.09.

실시예 111. 6-(3,4-디클로로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



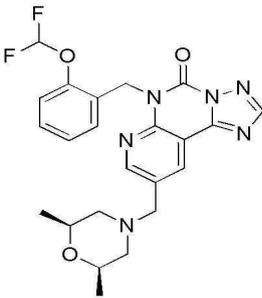
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 2.0, 8.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.61 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 1.78 (t, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.07 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). [M+H] = 473.04.

실시예 112. 6-(2-클로로-4-메톡시벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



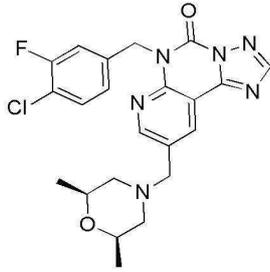
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (d, $J = 6.27$ Hz, 6H), 2.45 (t, $J = 11.23$ Hz, 2H), 3.47 (d, $J = 11.17$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.00 - 4.08 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 5.86 (s, 2H), 6.70 (dd, $J = 8.72, 2.57$ Hz, 1H), 6.95 - 7.01 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 1.63$ Hz, 2H). [M+H] = 469.20.

실시예 113. 6-(2-(디플루오로메톡시)벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



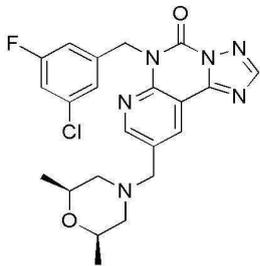
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 - 8.52 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.82 - 6.39 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.60 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.76 (t, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.06 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). [M+H] = 471.16.

실시예 114. 6-(4-클로로-3-플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



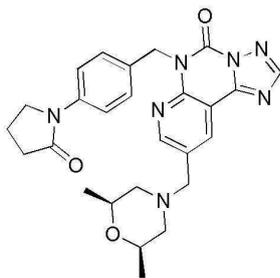
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 5.76 (s, 2H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.70 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 1.87 (t, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). [M+H]⁺ = 457.11.

실시예 115. 6-(3-클로로-5-플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



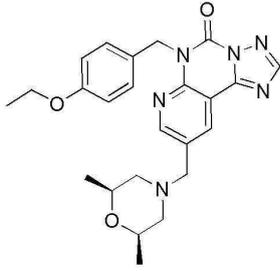
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.71 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.87 (t, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H). [M+H]⁺ = 457.10.

실시예 116. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



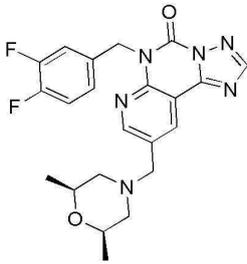
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.99 (dd, *J* = 6.3, 9.2 Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.47 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.15 (quin, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H). [M+H]⁺ = 488.17.

실시예 117. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-에톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



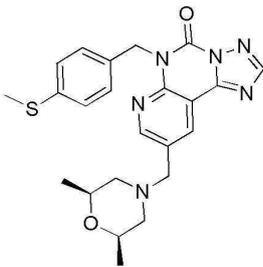
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) d 8.90 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.87 - 6.77 (m, 2H), 5.73 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.06 - 3.93 (m, 4H), 3.40 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 449.20$.

실시예 118. 6-(3,4-디플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



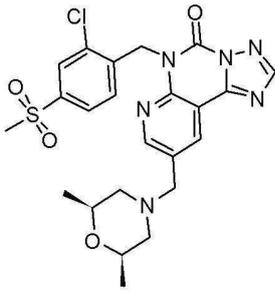
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) d 8.79 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.93 - 3.77 (m, 4H), 2.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 441.14$.

실시예 119. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-(메틸티오)벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) d 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.71 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.87 (t, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 451.13$.

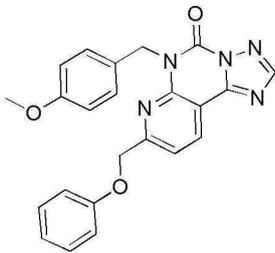
실시예 120. 6-(2-클로로-4-(메틸설포닐)벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (d, $J = 6.15$ Hz, 6H), 2.46 (t, $J = 11.17$ Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.44 - 3.49 (m, 2H), 3.93 - 4.05 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 7.14 (d, $J = 8.28$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.16$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.82 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 517.10$.

실시예 121은 적절한 개시 물질 및 시약 치환으로, 실시예 실시예 1과 유사한 방식으로 만들어졌다.

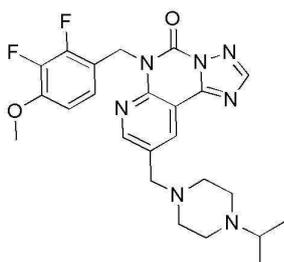
실시예 121. 6-(4-메톡시벤질)-8-(페녹시메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.69 (s, 3H) 5.28 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 6.75 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.53$ Hz, 3H), 7.24 (s, 2H), 7.53 (d, $J = 8.78$ Hz, 3H), 8.27 (s, 1H), 8.51 - 8.61 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 308.1$.

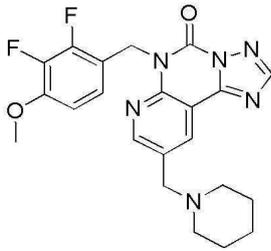
실시예 122 내지 123은 적절한 개시 물질 및 시약 치환으로, 실시예 72와 유사한 방식으로 만들어졌다.

실시예 122. 6-(2,3-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (s, 2H), 8.45 - 8.31 (m, 1H), 7.13 - 6.99 (m, 1H), 6.71 - 6.55 (m, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.61 - 3.41 (m, 3H), 3.16 (s, 6H), 1.45 - 1.31 (m, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 484.35$.

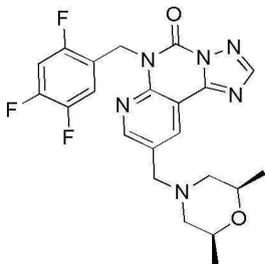
실시예 123. 6-(2,3-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-(피페리딘-1-일메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 - 8.72 (m, *J* = 2.3, 18.7 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.15 - 7.02 (m, 1H), 6.70 - 6.59 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 2.73 (br s, 2H), 2.10 - 1.81 (m, 5H), 1.43 (br s, 1H). [M+H] = 441.28.

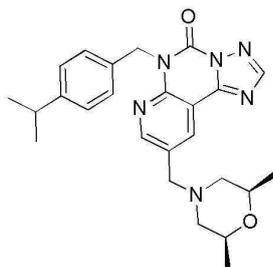
실시예 124 내지 161는 실시예 89, 적절한 개시 물질 및 시약 치환으로, 실시예 89와 유사한 방식으로 만들어졌다.

실시예 124. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2,4,5-트리플루오로벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



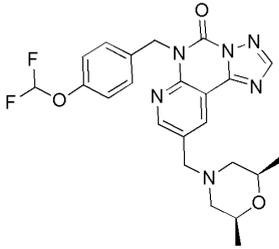
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 6.8, 8.6, 10.3 Hz, 1H), 6.95 (dt, *J* = 6.5, 9.7 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.03 - 3.91 (m, 2H), 3.31 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H). [M+H] = 459.14.

실시예 125. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-이소프로필벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



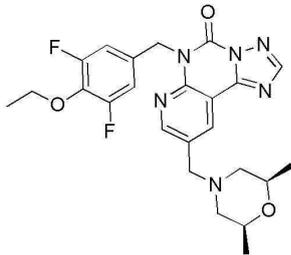
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.10 (br s, 2H), 3.93 (dd, *J* = 6.5, 8.9 Hz, 2H), 3.21 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.86 (quin, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 1.23 - 1.17 (m, 12H). [M+H] = 447.2.

실시예 126. 6-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



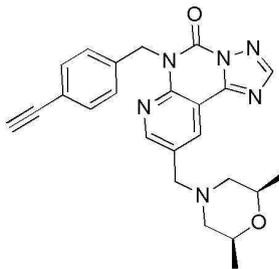
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.68 - 6.26 (m, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 3.32 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.35 (t, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 471.16$.

실시예 127. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-에톡시-3,5-디플루오로벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



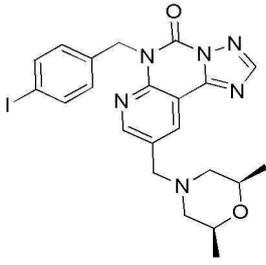
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.23 - 4.12 (m, 4H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 3.31 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.35 (t, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 485.19$.

실시예 128. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-에틸닐벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



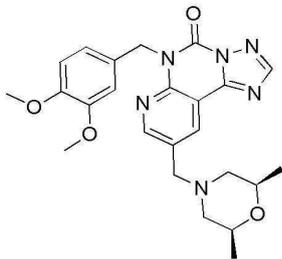
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.79 (s, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.69 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 1.85 (t, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 429.17$.

실시예 129. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-아이오도벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



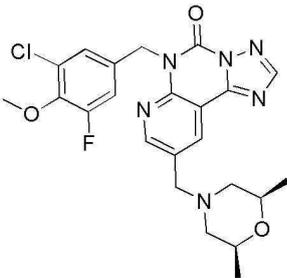
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.73 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.47 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 531.07$.

실시예 130. 6-(3,4-디메톡시벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



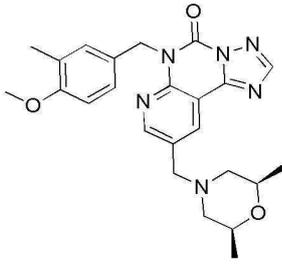
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 1.9, 8.2$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.07 - 3.96 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.48 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 465.2$.

실시예 131. 6-(3-클로로-5-플루오로-4-메톡시벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



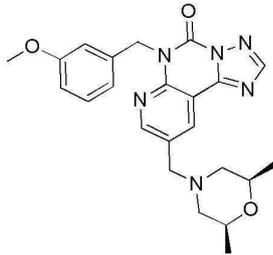
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.43 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 2.1, 11.3$ Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 3.92 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 3.50 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.48 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 487.13$.

실시예 132. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-메톡시-3-메틸벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



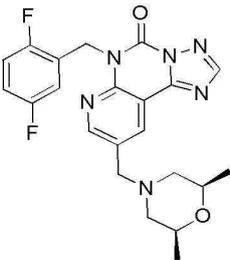
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.48 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 449.2$.

실시예 133. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(3-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



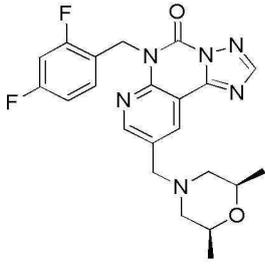
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (d, $J = 6.27$ Hz, 6H), 2.43 (t, $J = 11.17$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 11.29$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.97 - 4.08 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 6.81 - 6.86 (m, 1H), 7.16 - 7.27 (m, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 2.38$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 435.1$.

실시예 134. 6-(2,5-디플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



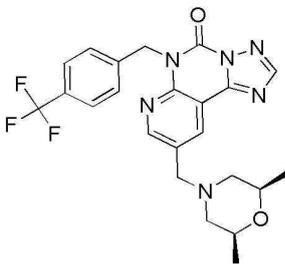
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (d, $J = 6.40$ Hz, 6H), 2.43 (t, $J = 11.17$ Hz, 2H), 3.43 (d, $J = 11.17$ Hz, 2H), 3.98 - 4.07 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.92 - 6.99 (m, 2H), 7.02 - 7.10 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.80 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 441.1$.

실시예 135. 6-(2,4-디플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



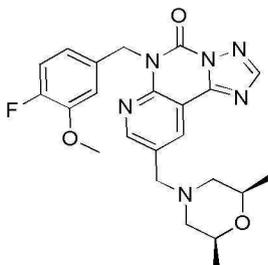
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (d, $J = 6.27$ Hz, 6H), 2.43 (t, $J = 11.17$ Hz, 2H), 3.43 (d, $J = 11.29$ Hz, 2H), 3.96 - 4.08 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 5.84 (s, 2H), 6.78 - 6.88 (m, 2H), 7.32 - 7.41 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.81 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 441.1$.

실시예 136. 9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



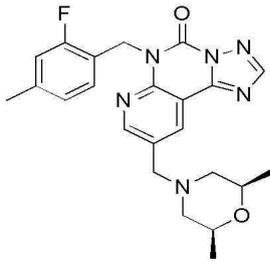
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (d, $J = 6.27$ Hz, 6H), 2.44 (t, $J = 11.17$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 11.17$ Hz, 2H), 3.97 - 4.08 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 7.59 (d, $J = 8.16$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.16$ Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.70 - 8.73 (m, 1H), 8.88 - 8.90 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 473.1$.

실시예 137. 9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-플루오로-3-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



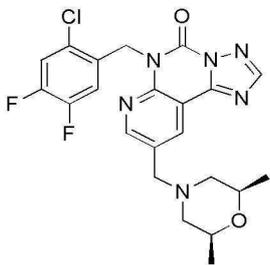
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 2.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J = 2.1, 4.3, 8.3$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.3, 11.1$ Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.35 (t, $J = 11.1$ Hz, 2H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 453.14$.

실시예 138. 9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2-플루오로-4-메틸벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



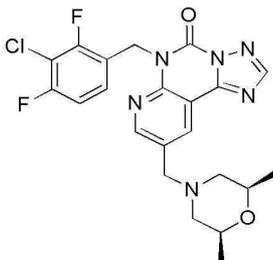
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (dd, *J* = 2.2, 10.6 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.81 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.70 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.85 (t, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H). [M+H] = 437.15.

실시예 139. 6-(2-클로로-4,5-디플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.



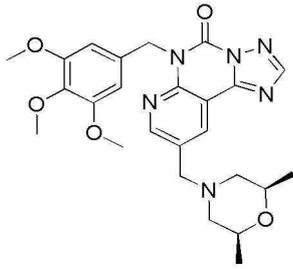
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.2, 9.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.1, 10.7 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.70 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.86 (t, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H). [M+H] = 475.12.

실시예 140. 6-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.



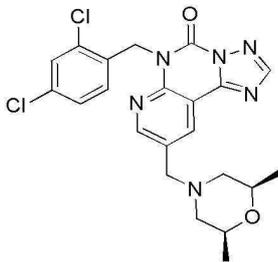
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 - 8.64 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.23 (dt, *J* = 6.0, 8.3 Hz, 1H), 6.88 (dt, *J* = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.69 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 1.86 (t, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H). [M+H] = 475.09.

실시예 141. 9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(3,4,5-트리메톡시벤질)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.



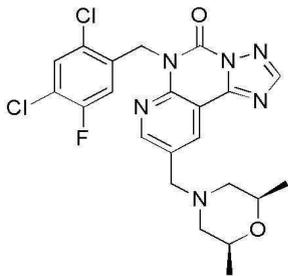
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.70 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.86 (t, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 495.2$.

실시예 142. 6-(2,4-디클로로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



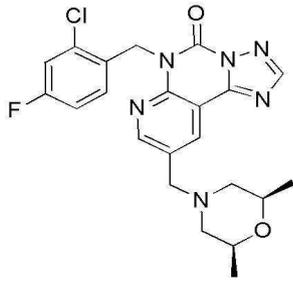
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 2.1, 8.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.50 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 473.13$.

실시예 143. 6-(2,4-디클로로-5-플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



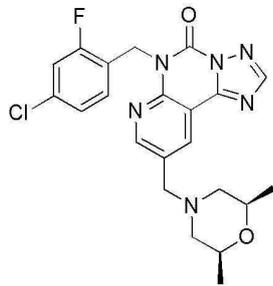
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.71 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.87 (t, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 491.13$.

실시예 144. 6-(2-클로로-4-플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



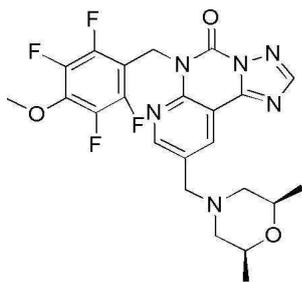
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.19 (dd, *J* = 2.6, 8.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 5.8, 8.7 Hz, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.69 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 1.86 (t, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). [M+H] = 457.1.

실시예 145. 6-(4-클로로-2-플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



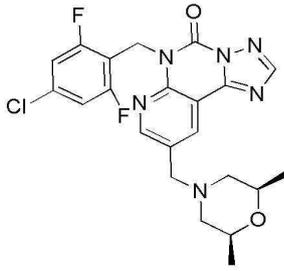
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (q, *J* = 2.1 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 2.0, 9.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 1.4, 8.3 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.79 - 3.66 (m, 4H), 2.78 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.92 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H). [M+H] = 457.15.

실시예 146. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



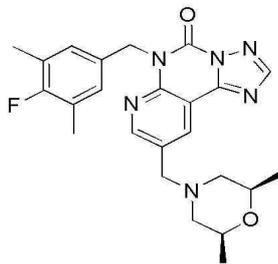
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 2.71 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 1.73 (t, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H). [M+H] = 507.17.

실시예 147. 6-(4-클로로-2,6-디플루오로벤질)-9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



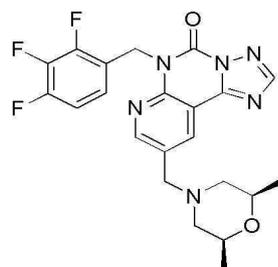
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 2.63 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 1.66 (t, $J = 10.7$ Hz, 2H), 0.95 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 475.14$.

실시예 148. 9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-플루오로-3,5-디메틸벤질)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.



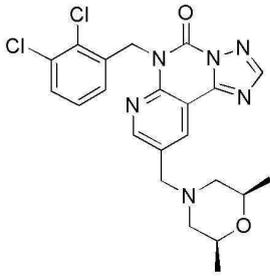
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 3.47 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 6H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 451.22$.

실시예 149. 9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2,3,4-트리플루오로벤질)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.



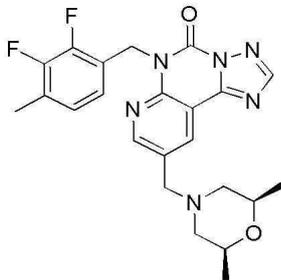
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (d, $J = 6.27$ Hz, 6H), 1.88 (t, $J = 10.67$ Hz, 2H), 2.71 (d, $J = 10.42$ Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.68 - 3.77 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 2.13$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 459.2$.

실시예 150. 6-(2,3-디클로로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.



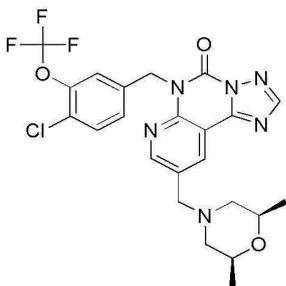
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (d, *J* = 6.40 Hz, 6H), 1.86 (t, *J* = 10.67 Hz, 2H), 2.69 (d, *J* = 10.29 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.66 - 3.75 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.79 (d, *J* = 7.78 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.97 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.97, 1.19 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.13 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H). [M+H]⁺ = 474.2.

실시예 151. 6-(2,3-디플루오로-4-메틸벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.



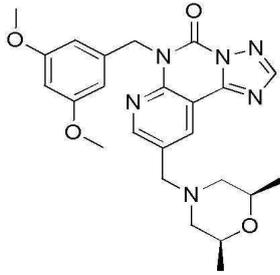
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (d, *J* = 6.27 Hz, 6H), 1.86 (t, *J* = 10.67 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.70 (d, *J* = 10.29 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.66 - 3.76 (m, 2H), 5.87 (s, 2H), 6.78 - 6.85 (m, 1H), 6.89 - 6.96 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 6.65 Hz, 2H). [M+H]⁺ = 455.2.

실시예 152. 6-(4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.



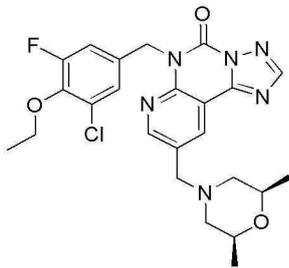
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (d, *J* = 6.40 Hz, 6H), 1.86 (t, *J* = 10.67 Hz, 2H), 2.69 (d, *J* = 10.29 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.67 - 3.76 (m, 2H), 5.78 (s, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.28 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.28, 1.88 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.13 Hz, 1H). [M+H]⁺ = 523.2.

실시예 153. 6-(3,5-디메톡시벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5(6H)-온.



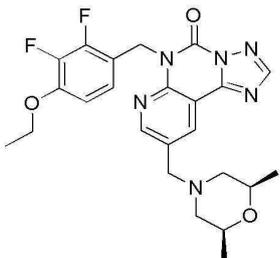
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.36 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.50 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.48 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 465.21$.

실시예 154. 6-(3-클로로-4-에톡시-5-플루오로벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



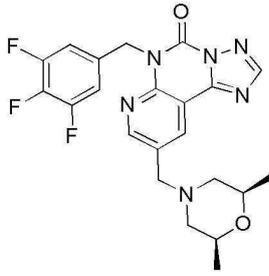
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.42 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 2.1, 11.1$ Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.47 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 501.16$.

실시예 155. 9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(4-에톡시-2,3-디플루오로벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



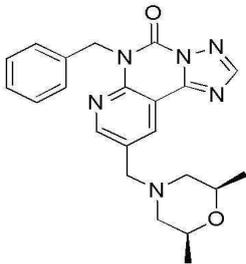
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.67 - 6.60 (m, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.07 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 3.50 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 485.16$.

실시예 156. 9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(3,4,5-트리플루오로벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



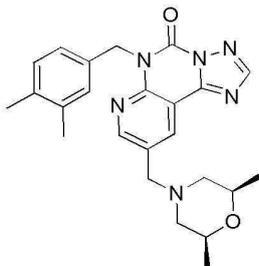
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.50 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 459.18$.

실시예 157. 6-벤질-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



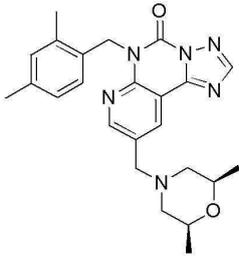
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 3H), 5.79 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.51 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 405.2$.

실시예 158. 6-(3,4-디메틸벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



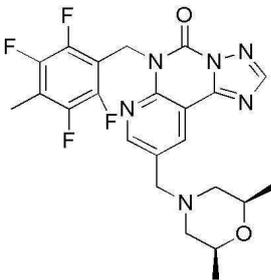
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.07 - 3.96 (m, 2H), 3.48 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.48 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.21 (d, $J = 3.9$ Hz, 6H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 433.28$.

실시예 159. 6-(2,4-디메틸벤질)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



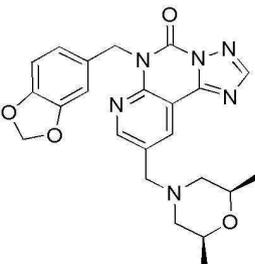
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (q, $J = 2.3$ Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 5.74 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.49 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.47 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 433.26$.

실시예 160. 9-(((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-메틸벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.73 (t, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.02 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 491.21$.

실시예 161. 6-(벤조[d][1,3]디옥소1-5-일메틸)-9-(((2R,6S)-2,6-디메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.44 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 449.21$.

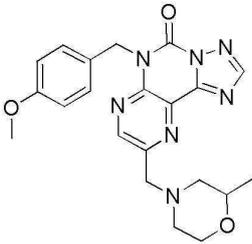
실시예 162 내지 169는 적절한 개시 물질 및 시약 치환으로, 실시예 72와 유사한 방식으로 만들어졌다.

실시예 162. 6-(4-메톡시벤질)-9-(모폴리노메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온.



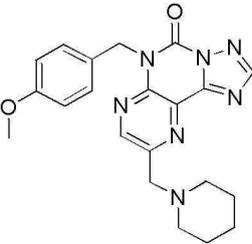
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H), 6.82-6.88 (m, 2H), 5.70 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.96 (br s, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.37-3.50 (m, 4H). $[\text{M}+\text{H}] = 408.21$.

실시예 163. 6-(4-메톡시벤질)-9-((2-메틸모폴리노)메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온.



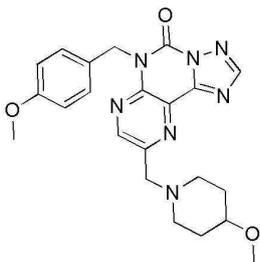
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H), 6.79-6.89 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.10 (dd, $J = 3.45, 13.36$ Hz, 1H), 3.83-3.97 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.57 (d, $J = 12.30$ Hz, 2H), 3.21-3.28 (m, 1H), 2.98 (t, $J = 11.67$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.27$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 422.23$.

실시예 164. 6-(4-메톡시벤질)-9-(피페리딘-1-일메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온.



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H), 5.60-5.74 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 10.29$ Hz, 2H), 3.15 (d, $J = 11.17$ Hz, 2H), 1.77-2.04 (m, 5H), 1.59 (br s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 406.27$.

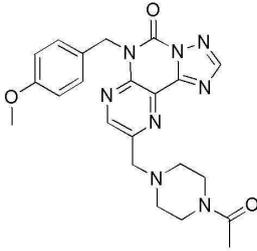
실시예 165. 6-(4-메톡시벤질)-9-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]프테리딘-5(6H)-온.



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 6.82-6.88 (m, 2H), 5.70 (s,

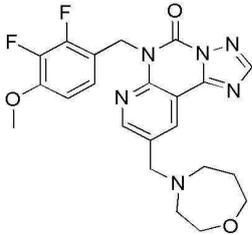
2H), 4.73 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.62-3.69 (m, 1H), 3.48 (dd, $J = 1.63, 3.26$ Hz, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.24-2.38 (m, 1H), 1.94-2.22 (m, 3H), 1.77 (br s, 1H). [M+H] = 436.3.

실시예 166. 9-((4-아세틸피페라진-1-일)메틸)-6-(4-메톡시벤질)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리딘-5(6H)-온.



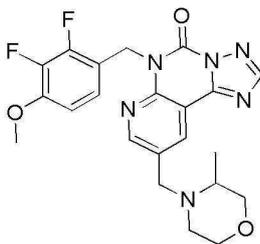
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H), 6.82-6.88 (m, 2H), 5.70 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.78-3.95 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.34-3.50 (m, 3H), 2.79 (br s, 2H), 2.16 (s, 3H). [M+H] = 449.29.

실시예 167. 9-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)-6-(2,3-디플루오로-4-메톡시벤질)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



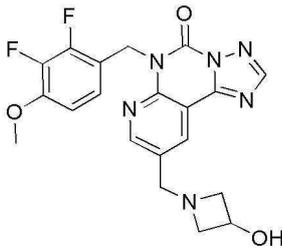
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (dd, $J = 2.3, 13.2$ Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 6.70 - 6.59 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.95 (t, $J = 4.3$ Hz, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 5H), 3.58 - 3.29 (m, 4H), 2.32 (br s, 2H). [M+H] = 457.24.

실시예 168. 6-(2,3-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-((3-메틸모폴리노)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (dd, $J = 2.3, 15.9$ Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 6.71 - 6.58 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.91 - 4.61 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.07 - 3.73 (m, 7H), 3.32 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.16 - 2.90 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). [M+H] = 457.26.

실시예 169. 6-(2,3-디플루오로-4-메톡시벤질)-9-((3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸)피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5(6H)-온.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.87 - 8.80 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.73 - 4.60 (m, 3H), 4.42 (dd, *J* = 6.7, 11.5 Hz, 2H), 4.06 (dd, *J* = 5.4, 11.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H). [M+H] = 429.26.

PDE1B 억제 검정

검정 조건

PDE1B 억제는 IMAP TR-FRET 검정에 의해 측정되었다. IMAP TR-FRET PDE 검정은 효소의 농도, 칼모듈린, cAMP 또는 cGMP 기질, DMSO 내성 및 인큐베이션 시간에 대해 최적화되었다.

고형 화이트 1536 웰 플레이트 (Corning)의 각각의 웰에 10 U/mL 칼모듈린 및 2.5 mM CaCl₂ (Sigma Aldrich)을 포함하는 2.5 L IMAP BSA 반응 완충액 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 중의 250 pg 전장의 재조합 NH-말단 GST 태그된 인간 PDE1B 효소 (BPS Bioscience Cat # 60011, San Diego, CA)를 분배하였다. 간단히 원심분리한 후, 30 nL 화합물을 칼립시스 (Kalypsys) 1536 핀툴 (Pintool)을 사용하여 DMSO 중의 1 mM 스톡으로부터 옮김으로써 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 5분 동안 인큐베이션하고, 200 nM의 최종 농도를 위해 1.5 L의 533 nM 5-카복시 플루오레신 (FAM)-라벨링된 cAMP (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)를 분배하였다. 간단히 원심분리한 후, 플레이트를 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 검정을 각각의 웰에 대해 5 L IMAP 결합 시약/Tb 착물 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)를 첨가함으로써 종료시켰다.

플레이트를 실온에서 1시간 인큐베이션하고, 뷰룩스 (Viewlux) 멀티모드 플레이트 판독기 (Perkin Elmer) 상에서 판독하였다. 기구는 DUG11 필터를 사용하여 자극시키고 490/10 nm 및 520/10 nm 필터를 사용하여 측정하도록 세팅하였다. 이어서, 수용체 및 공여체의 비율을 계산하였다.

자료 분석

EC₅₀ 계산을 위해, 수학적 식 $Y=B+(T-B)/1+10((\text{LogEC}_{50}-X)\times\text{Hill 기울기})$ (여기서, Y는 % 활성이고, B는 최소 % 효율이고, T는 최대 % 효율이고, X는 화합물의 대수이고, Hill 기울기는 기울기 인수 또는 Hill 계수이다)으로 생성되는 S자 모양의 용량-반응 곡선의 비선형 회귀 분석을 이용하여 % 효율 대 일련의 화합물 농도의 값을 플로팅하였다. EC₅₀ 값은 최대 % 효율의 절반을 야기시키는 농도로 측정되었다.

결과

표는 PDE1B 활성과 관련하여 화학식 (I)의 화합물에 대한 최대 몰 억제 농도의 절반 (pEC₅₀)의 음의 대수 (-log)를 나타낸다.

PDE1b (pEC ₅₀)	실시예 번호
> 7	5, 7, 36, 40, 41, 44, 45, 62, 63, 69, 82, 84, 86, 88, 93, 103, 128, 147, 161;
6-7	1, 4, 6, 8, 9, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 37, 38, 39, 42, 43, 46, 47, 49, 50, 52, 55, 61, 64, 68, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 83, 85, 87, 90, 91, 92, 94, 100, 106, 107, 108, 110, 111, 112, 114, 117, 118, 119, 121, 124, 126, 129, 131, 132, 134, 135, 138, 140, 142, 145, 146, 150, 151, 157, 158, 159, 160, 162, 163, 165, 166, 167, 168;
5-6	2, 3, 10, 11, 12, 18, 21, 25, 27, 28, 35, 48, 51, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 65, 66, 67, 74, 89, 99, 101, 102, 115, 122, 123, 125, 127, 133, 136, 139, 143, 144, 149, 155, 156, 164, 169;
< 5	95, 96, 97, 98, 104, 105, 109, 113, 116, 120, 137, 148, 152, 153, 154.

화합물의 PDE1 선택성

검정 조건

본 발명의 화합물의 선택성은 일단의 재조합 인간 PDE를 사용하여 시험관내 효소 검정 (BPS Bioscience)으로 측정하였다. 각각의 시험 화합물 희석물의 시리즈를 검정 완충액 중의 10% DMSO를 사용하여 제조하고, 모든 반응물 중의 DMSO의 최종 농도가 1% 이도록 5 µL의 희석물을 50 µL 반응물에 첨가하였다.

효소 반응을 PDE 검정 완충액, 100nM FAM-cAMP, 또는 100nM FAM-cGMP, 재조합 PDE 효소 및 시험 화합물을 포함하는 50 µL 혼합물 중에서 60분 동안 실온에서 수행하였다.

효소 반응 후, 100 µL의 결합 용액 (결합제 희석제를 갖는 결합제의 1:100 희석액)을 각각의 반응물에 첨가하고, 반응을 60분 동안 실온에서 수행하였다.

형광 강도를 485 nm의 여기 및 528 nm의 방출에서 테칸 인피니트 (Tecan Infinite) M1000 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다.

자료 분석

PDE 활성 측정을 각각의 농도에서 이중으로 수행하였다. 형광 강도를 테칸 메겔란6 (Tecan Magellan6) 소프트웨어를 사용하여 형광 편광으로 전환시킨다. 형광 편광 자료를 컴퓨터 소프트웨어 그래프패드 프리즘 (Graphpad Prism)을 사용하여 분석하였다. 각각의 자료 세트에서 화합물 부재 하의 형광 편광 (FPt)이 100% 활성으로 정의되었다. PDE 및 화합물의 부재 하에서, 각각의 자료 세트에서의 형광 편광 (FPb)의 값이 0% 활성으로 정의되었다. 화합물 존재하에서의 활성 %는 수학적: 활성 % = (FP-FPb)/(FPt-FPb) x 100% (여기서, FP는 화합물 존재하에서의 형광 편광이다)에 따라 계산되었다.

IC₅₀ 계산을 위해, 수학적 $Y=B+(T-B)/1+10((\text{LogEC}_{50}-X)\times\text{Hill 기울기})$ (여기서, Y는 % 활성이고, B는 최소 % 활성이고, T는 최대 % 활성이고, X는 화합물의 대수이고, Hill 기울기는 기울기 인수 또는 Hill 계수이다)으로 생성되는 S자 모양의 용량-반응 곡선의 비선형 회귀 분석을 이용하여 % 활성 대 일련의 화합물 농도의 값을 플로팅하였다. IC₅₀ 값은 최대 % 활성의 절반을 야기시키는 농도로 측정되었다.

결과

본 발명의 예시적 화합물은 PDE1 효소 대 (전부는 아니지만) 많은 다른 PDE 패밀리 기원의 이소형에 대해 선택성을 나타내었다. 또한, 예시적 화합물은 PDE1a 및 PDE1c에 비해 PDE1B에 대해 더욱 큰 특이성을 나타내었다.

생물학적 실시예

본 기술은 하기 생물학적 실시예에 의해 더욱 설명될 것이다. 이들 실시예는 단지 예시적인 것으로서 본원에서 기재되는 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아닌 것으로 이해된다.

생물학적 실시예 1

기억 형성에 대한 PDE1B의 siRNA 매개된 녹다운의 영향

동물에서의 기억 형성에서 PDE1B의 역할이 RNA 간섭으로 평가되었다. 예를 들어, 문헌 (Peters *et al.*, 2009, Genes Brain Behav. 8, 320-329)을 참조한다. 그 결과, 동물에서의 PDE1B의 siRNA-매개된 억제가 문맥적 기억

및 일시적 (흔적) 기억을 포함하여 수개 형태의 장기간 기억을 증진시켰다.

절차

siRNA

먼저, 수개의 비-변형된 siRNA를 뉴로 (Neuro) 2a 세포를 사용하여 시험관내에서 *pde1a* 및 *PDE1B* 녹다운에 대해 시험하였다. siRNA는 BLAST 조사에 의해 확인되는 바와 같이 Pde1 이소형에 대해 특이적이었다. 수개의 siRNA가 *PDE1B* mRNA 수준을 감소시키는데 효능을 나타내었으며, 추가의 생체내 특성규명을 위해 선택되었다. 행동 연구는 안정성을 증진시키기 위해 화학적으로 변형된 생체내 등급 siSTABLE siRNA (Dharmacon Inc., Lafayette, USA)을 사용하였다. *PDE1B-6* siRNA 센스 가닥의 서열은 5'-GCUACAUGGUGAAGCAGUU-3'이었다. 비-표적 대조군 siRNA 센스 가닥의 서열은 5'-UAGCGACUAAACACAUCAAUU-3'이었다.

대상체

젊고-성숙한 (young-adult) (12-16주령) C57BL/6Jax (Jackson Laboratories) 수컷 마우스를 문맥적 조건화에 대해 사용하고, C57Bl/6NTac (Taconic Farms) 마우스를 흔적 공포 조건화에 사용하였다. 도착시, 마우스를 표준 실험실 우리에 그룹으로 가두고 (5마리 마우스), 12:12 시간의 낮-밤 주기에 유지시켰다. 실험은 항상 주기의 낮 시기 동안 수행하였다.

해마 캐놀라삽입을 위한 수술 후, 마우스를 실험 기간 동안 개별 우리에 가두었다. 마우스는 훈련되거나 시험될 때를 제외하고는 임의로 음식 및 물을 먹었다. 이들은 국립보건원 (NIH: National Institutes of Health) 지침과 일치하고, 동물실험윤리위원회 (Institutional Animal Care and Use Committee)에 의해 승인된 표준 조건 하에서 유지 및 사육되었다.

동물 수술

문맥적 조건화 및 흔적 조건화 모두를 위해, 마우스의 해마로 비-표적화 또는 *PDE1B* siRNA가 주입되었다. siRNA 주사를 위해, 마우스를 20 mg/kg 아베르틴으로 마취시키고, 33-게이지 가이드 캐놀라를 사용하여 양방향으로 등쪽 해마로 (좌표: A=-1.8 mm, 1.2 mm의 깊이에 대해 L=+/-1.5 mm) 또는 편도로 (좌표: A = -1.58 mm, 4.0 mm의 깊이에 대해 L = +/-2.8 mm) 이식하였다 (Franklin and Paxinos, *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, San Diego 2003). 수술 회복 후 5 내지 9일 에, 동물에 5% 글루코스오에 0.5 μ g/ μ l로 희석되고 6 당량의 22 kDa 선형 폴리에틸렌이민 (Fermentas)와 혼합된 siRNA를 주사하였다. 실온에서 10분 인큐베이션 후, 폴리에틸렌 튜브에 의해 마이크로-주사기에 연결된 주입 캐놀라를 통해 각각의 해마로 2 μ l를 주사하였다. 동물은 스트레스를 최소화하도록 조심해서 다루었다.

총 3번의 siRNA 주입을 3일의 기간에 걸쳐 수행하였다 (1 μ g siRNA/해마/일). 마우스는 마지막 siRNA 주사 후 3일에 훈련되고 24시간 후 시험되었다. 행동 시험은 3일 후 개시되었다. 이러한 고안은 해마에서의 siRNA 녹다운에 대한 파일럿 실험에 기초하여 선택되었으며, 이전의 연구에서 siRNA 듀플렉스에 의한 유전자-녹다운은 CNS에서 전개되는데 수일이 걸리는 것으로 나타났기 때문이다. 예를 들어, 문헌 (Salahpour *et al.*, 2007, *Biol. Psychiatry* 61, 65-69; Tan *et al.*, 2005, *Gene Therapy* 12, 59-66; Thakker *et al.*, 2004, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 17270-17275)을 참조한다.

공포 조건화

근거

문맥적 공포 조건화는 동물을 발-충격 (무조건 자극, US)과 같은 혐오 자극과 미리 짝을 이룬 훈련 환경 (조건 자극, CS)를 인식하도록 학습시키는 연상 학습의 형태이다. 후에 동일한 문맥에 노출되는 경우, 조건화된 동물은 프리징 (freezing) 행동을 포함한 다양한 조건적 공포 반응을 나타낸다. 예를 들어, 문헌 (Fanselow, 1984, *Behav. Neurosci.* 98, 269-277; Fanselow, 1984, *Behav. Neurosci.* 98, 79-95; Phillips and LeDoux, 1992, *Behav. Neurosci.* 106, 274-285)을 참조한다.

문맥적 조건화는 공포-동기화된 학습을 매개하는 신경 기질을 조사하는데 이용되었다. 예를 들어, 문헌 (Phillips and LeDoux, 1992, *Behav. Neurosci.* 106, 274-285; Kim *et al.*, 1993, *Behav. Neurosci.* 107, 1093-1098)을 참조한다. 마우스 및 랫트에서의 최근 연구는 문맥적 조건화 훈련 동안 해마 및 비-해마 시스템 간의 기능적 상호작용에 대한 증거를 제공하였다. 예를 들어, 문헌 (Maren *et al.*, 1997, *Behav. Brain Res.* 88, 261-274; Maren *et al.*, 1997, *Neurobiol. Learn. Mem.* 67, 142-149; Frankland *et al.*, 1998, *Behav.*

Neurosci.112, 863-874)을 참조한다. 구체적으로, 해마의 훈련후 병변 (훈련전 병변은 아님)은 문맥적 공포를 크게 감소시켰으며, 이는 1) 해마가 문맥적 기억에 대해서는 필수적이거나 문맥적 학습 자체에 대해서는 필수적이지 않고 2) 훈련 동안 해마의 부재 하에서 비-해마 시스템이 문맥적 조건화를 지탱할 수 있다는 것을 의미한다.

문맥적 조건화는 해마-의존적 학습 및 기억에 대한 다양한 돌연변이 및 마우스의 스트레인 차이의 영향을 조사하는데 광범위하게 사용되었다. 예를 들어, 하기 문헌을 참조한다: Bourtchouladze *et al.*, 1994, Cell 79, 59-68; Bourtchouladze *et al.*, 1998, Learn Mem. 5, 365-374; Kogan *et al.*, 1997, Current Biology 7, 1-11; Silva *et al.*, 1996, Current Biology 6, 1509-1518; Abel *et al.*, 1997, Cell 88, 615-626; Giese *et al.*, 1998, Science 279, 870-873; Logue *et al.*, 1997, Neuroscience 80, 1075-1086; Chen *et al.*, 1996, Behav. Neurosci. 110, 1177-1180; Nguyen *et al.*, 2000, Learn Mem. 7, 170-179.

왕성한 학습이 수분의 훈련 기간 후 유도될 수 있기 때문에, 문맥적 조건화는 단기간 기억 및 장기간 기억의 일시적으로 차이나는 과정의 생물학을 연구하는데 특히 유용하였다. 예를 들어, 문헌 (Kim *et al.*, 1993, Behav. Neurosci.107, 1093-1098; Abel *et al.*, 1997, Cell 88, 615-626; Bourtchouladze *et al.*, 1994, Cell 79, 59-68; Bourtchouladze *et al.*, 1998, Learn. Mem. 5, 365-374)을 참조한다. 그러한 것으로서, 문맥적 조건화는 해마-의존적 기억 형성시 다양한 새로운 유전자의 역할을 평가하는데 뛰어난 모델을 제공한다.

프로토콜

이전 연구들은 1x 또는 2x CS-US 짝짓기를 이용한 훈련이 야생형 마우스에서 준최대 (약한) 기억을 유도한다고 입증하였다. 예를 들어, 문헌 (U.S.2009/0053140; Tully *et al.*, 2003, Nat. Rev. Drug Discov. 2, 267-77; Bourtchouladze *et al.* 1998, Learn. Mem. 5, 365-374)을 참조한다. 따라서, 본 연구에서의 문맥적 조건화는 문헌 (Bourtchouladze *et al.*, 1994, Cell 79, 59-68)에 기술된 바와 같이 수행하였다.

자동화된 공포 조건화 시스템 (Colburn Instruments)을 문맥적 조건화에 사용하고, 수동 셋업 (Med Associates)을 흔적 공포 조건화에 사용하였다. 마우스를 조건화 챔버에 두고, 2분 동안 분석하였다. 총 2번의 발-충격을 1분의 시도간 간격으로 전달하였다 (0.6 mA, 2 s 지속). 마지막 발-충격 후 (즉시 프리징) 30 s 동안 프리징을 채점하였다. 이어서, 마우스를 이들의 홈-우리로 돌려보냈다. 기억을 24 h (LTM) 후 시험하였다. 문맥적 기억을 평가하기 위해서, 프리징 행동을 마우스가 훈련되었던 챔버에서 1초의 3분 간격 동안 채점하였다.

흔적 조건화

근거

흔적 공포 조건화는, 시간 간격이 CS 종료와 UCS 개시 사이를 통과하는, 파블로프 (Pavlovian) 조건화의 일 형태이다. 따라서, CS 및 US는 흔적 간격에 의해 늦지 않게 분리시키며, 이러한 일시적 관계의 기억은 해마 및 전전두엽 피질을 필요로 한다. 예를 들어, 문헌 (Knight *et al.*, 2004, J. Neurosci. 24, 218-228)을 참조한다.

흔적 조건화는 CS와 US 간의 시간 간격이 증가함에 따라 점점 더 어려워진다. 예를 들어, C57BL/6 마우스는 CS와 US 사이의 흔적 간격이 60초보다 길면 좋지 못한 기억을 보인다. 예를 들어, U.S.2009/0053140을 참조한다. 또한, 이전 연구는 이러한 기억 손상이 마우스를 해마에서 가소성의 음성 조절자인 PP1에 대한 siRNA로 처리시 극복될 수 있다고 입증하였다 (Peters *et al.*, 2009, Genes Brain Behav. 8, 320-329). 결과적으로, 흔적 조건화 검정은 해마-의존적 기억을 촉진시키는 화합물의 능력을 시험하는 방법을 제공한다.

프로토콜

본 연구에서의 일시적 기억 촉진은 60 s 흔적 간격으로 단일 CS-US 짝짓기를 이용하여 평가되었다. 본 연구를 위해, 표준화된 마우스 문맥적 공포 조건화 장비가 사용되었다 (Med Associates, Inc., VA; Bourtchouladze *et al.*, 1994, Cell 79, 59-68; (Bourtchouladze *et al.*, 1998 Learn Mem. 5, 365-374). 훈련일에, 마우스를 75 dB에서 20초 동안 지속되는 2800 Hz 톤(tone)의 조건 자극을 개시하기 전 2분 동안 조건화 챔버에 두었다. 톤을 마친지 60초 후, 0.5 mA 쇼크 무조건 자극 (US)을 2초 동안 동물에 전달하였다. 챔버에서 추가의 30초 후, 마우스를 이의 홈-우리로 돌려보냈다.

마우스를 문맥적 조건화의 혼란 효과를 피하기 위해서 또 다른 절차 방에 위치한 새로운 챔버에서 훈련한지 24 시간 후 시험하였다. 내부 조건화 챔버를 치우고 마우스 우리로 대체하였다. 상이한 색상의 테이프를 각각의 우리의 뒤쪽에 두어 서로 구분하였다. 대상체간 자취 오염 가능성을 감소시키기 위해 3개의 상이한 우리를 번갈아 사용하였다. 30 와트 램프를 챔버 내에 두어 훈련과 시험 간에 조명이 차이나게 하였다. 우리는 에탄올 대신 비

누 용액을 사용하여 청결화하였다.

각각의 시험은 2분의 단지 광 (pre-CS), 이어서 20초의 톤 제시(CS), 이어서 추가의 30초의 단지 광 (post-CS)로 시작하였다. 훈련 동안과 동일한 방식으로, 마우스를 상기 기재된 문맥적 조건화에 대한 것과 같이 5초 간격으로 "프리징"에 대해 한 번에 한 가지를 채점하였다. 각각의 실험의 진행이 촬영되었다. 청각 기억에 대해 특이적인 프리징 반응의 크기는 CS 프리징으로부터 preCS 프리징 (비-특이적)을 공제함으로써 측정되었다 (CS - preCS).

통계 분석

모든 행동 실험은 균형 잡힌 방식으로 고안되고 수행되었다: 먼저, 각각의 실험 조건을 위해 (예: 특정 용량 효과) 동일한 수의 실험 및 대조 마우스를 사용하였다. 두 번째로, 각각의 실험 조건을 수회 반복하였으며, 반복 일을 추가하여 최종 대상체수를 산출하였다. 세 번째로, 각각의 기간을 비디오 기록하였으며, 실험자는 훈련 및 시험 동안 대상체 처리를 알지 못했다 (맹검).

자료는 JMP 소프트웨어를 사용하여 ANOVA로 분석되었다. 지시되는 것을 제외하고는, 본 명세서 및 도면에서의 모든 값은 평균 ±SEM으로 표현된다.

결과

문맥적 기억

약한 (준-최대) 문맥적 기억을 유도하기 위해 2개의 CS-US 짝짓기로 문맥적 공포 조건화로 시험시, *PDE1B* siRNA-주사된 마우스는, 비-표적된 siRNA-주사된 마우스와 비교하여, 훈련한지 24시간 후 유의하게 개선된 프리징을 보였다 (도 1).

흔적 기억

유사하게, 1개의 CS-US 짝짓기 및 60-s 흔적 간격으로 흔적 조건화로 시험시, *PDE1B* siRNA-주사된 마우스는 개선된 흔적 기억을 보였다 (도 2). 반복 측정 ANOVA는 유의한 시도에 의한 치료 (treatment-by-trial) 상호작용을 나타내었다 ($p < 0.05$). 대조 분석은 *PDE1B* siRNA 및 대조 마우스가 동일 비율의 시간 대 톤으로 프리징되었음을 나타내었다 ((CS: $p = 0.13$, preCS: $p = 0.54$). 그러나, 단지 *PDE1B* siRNA-처리된 마우스만이 CS에 대해 기억을 형성하였으며, 대조 siRNA로 처리된 마우스는 그러하지 아니하였다 (톤 CS의 효과: *PDE1B* 및 대조 siRNA 각각에 대해 $p < 0.05$ and $p = 0.62$). 또한, *PDE1B* 처리된 마우스는 대체 시험 문맥에서의 비특이적 프리징을 톤 CS에 대한 반응으로부터 감하는 경우 (CS - preCS: $p < 0.05$) 유의하게 높은 프리징을 나타내었다. 따라서, 해마 *PDE1B*의 siRNA-매개된 녹다운은 문맥적 공포 조건화에 대해 관측되는 바와 같이 흔적 공포 조건화 후 기억 형성을 증진시켰다.

종합하면, 이들 결과들은 *PDE1B*가 마우스뿐만 아니라 인간에서 기억 형성에 중요한 일시적 업 구조물인 해마에서 기억 형성의 음성 조절자임을 나타낸다. 중요하게, *PDE1B* siRNA는 '기능 획득' (즉, 문맥적 및 일시적 기억 형성 증진)을 유도하였다. 따라서, 이들 결과들은 *PDE1B*가 인지 및 기억을 특별히 증진시키는데 유효한 표적물이라는 것을 나타낸다.

생물학적 실시예 2

신경돌기 성장에 대한 *PDE1B*의 siRNA 매개된 녹다운의 영향

마우스에서 *PDE1B*는 치아이랑 및 후각망울에서 고도로 발현되며, 상기 두 부위에서는 신경발생이 성숙 신경계에서 일어난다. 신경발생은 새로운 뉴런이 생겨나고 수지상 및 시냅스 분화를 거쳐 작용적 회로로 통합되는 과정이다. 해마에서의 신경발생은 기억 형성에 연루되었다. 예를 들어, 문헌 (Shors *et al.*, 2001, *Nature* 410, 372-376; Shors *et al.*, 2004, *Trends Neurosci.* 27, 250-256)을 참조한다. 본 연구는 PC12 서브클론 NS1 (Cellomics)에서 신경돌기 증식의 *PDE1B* 억제 효과를 평가하였다. PC12 세포 (및 일차 뉴런)에서의 신경돌기 증식 (NOG)은 CREB를 통해 작용하는 신호전달 경로의 활성화시 일어난다. 예를 들어, 문헌 (Greene and Tischler, 1976, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73, 2424-2428; Cheng *et al.*, 2002, *J. Biol. Chem.* 277, 33930-33942)을 참조한다.

본 연구는 CREB의 cAMP-매개된 활성화를 증진시키는 것으로 알려진 약물, 즉 PDE4 억제제 롤리프람의 신경돌기 증식 (NOG)에 대한 효과를 평가하였으며, 이 효과를 *PDE1B*의 siRNA-매개된 억제에 의해 유도되는 효과와 비교하였다.

방법

세포 배양

뉴로스크린 (Neuroscreen) 1 (NS1) 세포 (Cellomics Inc.)를 37°C, 5% CO₂의 가습된 인큐베이터 중의 콜라겐 유형 I 코팅된 75 cm² 플라스틱 플라스크 (Biocoat, Becton Dickinson)에서 배양하였다. 세포를 10% 열-불활성화된 말 혈청 (Invitrogen), 5% 열-불활성화된 우태 혈청 (Cellgro) 및 2 mM L-글루타민 (Cambrex)로 보충된 RPMI 완전 세포 배양 배지 (Cambrex)에서 배양하였다. 확장시키기 위해, 세포를 트립신처리하고, 80% 밀집도 (confluence)로 나누었다. 세포 배양물을 2 내지 3일마다 교환하였다.

NS1 세포를 수거하고, 쿨터 (Coulter) 계수기 (Becton Dickinson Coulter Z1)를 사용하여 계수하였다. 세포를 2000개 세포/웰의 밀도, 200 μl의 용적으로 96-웰 콜라겐 I 코팅된 플레이트에 씨딩하였다. RPMI 배지를 200 ng/ml 신경 세포 인자 (NGF, Sigma)로 보충하였다. NS1 세포를 72시간 인큐베이션하여 신경세포 표현형으로 분화시켰다. 이어서, NGF를 50 ng/ml 으로 희석시키고, 세포를 siRNA 또는 화합물을 사용하여 도 2A에 표시된 용량으로 처리하였다.

신경돌기 증식 검정

신경돌기 증식 (NOG) 검정은 셀로믹스 어레이스캔 (Cellomics Arrayscan) II Vti HCS 스캐너를 사용하여 수행하였다. 세포를 HitKit™ HCS 시약 키트 (Cellomics)를 사용하여 제작자의 지침 (신경돌기 및 뉴런 세포체 모두의 특이적 라벨링에 대해 이전에 승인되었다)에 따라 염색하였다. 간단히, 세포를 3.7% 포르말데하이드 중에 고정시키고, 웨스트 (Hoechst) 염료로 염색하여 핵을 라벨링하였다. 이어서, 세포를 신경돌기 증식 완충액으로 세척하고, 신경돌기 증식에 대한 일차 항체 (항-투블린 III)과 함께 1시간 동안 인큐베이션하며, 다시 세척하고, 1시간 동안 형광 라벨링된 이차 항체 용액과 함께 인큐베이션하였다.

항체-염색된 96-웰 플레이트를 스캐닝할 때까지 4°C에서 어둠 속에서 저장하였다. 플레이트를 셀로믹스 어레이스캔 II Vti HCS 스캐너를 사용하여 스캐닝하였다. 신경돌기 증식 검정은 2개의 스캐닝 채널에 기초한다: (1) 웨스트 염료를 검출하고 세포를 확인하고 자동화된 포커싱을 위한 소프트웨어에 의해 사용되는 채널 1; 및 (2) 이차 항체의 FITC 형광을 검출하고 신경돌기에 관해 생성되는 모든 자료를 계산하기 위한 소프트웨어에 의해 사용되는 채널 2.

siRNA 및 약물 투여

PDE1B-특이적 siRNA는 생물학적 실시예 1에 기재된 것과 동일하였다. 아테닐릴 사이클라제 자극제 포르스콜린 및 선택적 PDE4 소분자 억제제 롤리프람을 도 3A에 표시된 용량으로 투여하였다.

결과

도 3A에 도시되는 바와 같이, NS1 세포의 신경돌기 길이 및 분지화는 롤리프람 및 포르스콜린으로의 급성 (acute) 처리에 의해 용량-의존적 방식으로 증진되었으나, 롤리프람 단독으로의 처리에 의해서는 영향을 받지 않았다. 유사하게, 도 3B는 NS1 세포의 신경돌기 증식이 포르스콜린과 함께 *pde4d* (롤리프람의 표적물) 또는 *PDE1B*의 siRNA-매개된 녹다운에 의해 증진되었다는 것을 도시한다. (단지 PDE4를 수시간 동안 억제할 것으로 예상되는) 롤리프람과는 대조적으로, *pde4d* 및 *PDE1B* siRNA 투여 (> 48 h) 각각은 포르스콜린 부가 없이 NOG에 대해 적은 영향을 끼쳤다.

이들 결과는 PDE1B 억제제가 NS1 세포에서 신경돌기 성장의 작용적 증진을 이끈다는 것을 입증한다. 따라서, NOG 검정은 또한 고처리량 스크리닝 캠페인으로부터 확인된 PDE1B 억제제를 시험하기 위한 적합한 이차 (세포/표현형) 검정을 제공한다.

생물학적 실시예 3

기억에 대한 예시적 화합물의 영향

본 연구는 마우스 및 래트에서 기억 및 할로페리돌 강경증에 대한 본 발명의 예시적 화합물의 영향을 평가하였다.

방법

대상체

3월령 B6129F1/J 수컷 마우스 (Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME)를 문맥적 조건화, 공포 조건화 및 새로운 물체 인식 연구에 대해 사용하였으며, C57BL/6J 수컷 (Jackson Laboratories)을 강경증 연구에 사용하였다. 이계교배된 두건모양의 (hooded) 롱 에반스 래트 (200 g의 평균 체중, Harlan)를 래트 물체 인식 및 공포 조건화에 대해 사용하였다. 도착 시, 마우스를 Inovive IVC 랙에서 그룹지어 수용하고 (4마리 마우스/우리), 12:12 시간의 낮-밤 주기를 유지시켰다. 래트를 표준 우리에 2마리씩 그룹지어 가두었다. 실험은 항상 주기 중 낮 시기 동안 수행하였다. 동물들은 훈련되거나 시험될 때를 제외하고는 임의로 음식 및 물을 먹었다. 모든 절차는 국립보건원 (NIH: National Institutes of Health) 지침과 일치하고, DNS/헬리콘 동물실험윤리위원회 (DNS/Helicon Institutional Animal Care and Use Committee)에 의해 승인되었다.

약물 투여

Pde1 억제제 및 양성 대조군은 달리 구체화되지 않는 한 10% DMSO, 30% PEG (MW400) 및 60% PBS를 포함하는 비히클로 투여되었다. 피하 투여 (s.c.)를 위해서, 모든 약물은 달리 구체화되지 않는 한 행동 훈련하기 30분 전에 10 ml/kg의 용적으로 투여되었다. 경구 투여 (p.o.)를 위해, 동물들에게 훈련하기 30분 전에 지시된 양을 투여하였다.

문맥적 조건화

프로토콜

문맥적 조건화는 본질적으로 생물학적 실시예 1에 기재된 바와 같이 수행되었다. 자동화된 공포 조건화 시스템 (Colburn Instruments)을 문맥적 조건화에 사용하고, 수동 셋업 (Med Associates)은 흔적 공포 조건화에 사용하였다. 마우스를 조건화된 챔버에 놓고 2분 동안 분석하였다. 총 2번의 발-충격을 1분의 시도간 간격으로 전달하였다 (0.6 mA, 2 s 지속). 이전에 주목된 바와 같이, 이들 훈련 조건화는 대조군 마우스에서 준최적 또는 약한 기억을 생성함으로써 본 발명의 *Pde1b* 화합물이 기억 형성을 증진시킬 수 있는지를 평가할 수 있게 한다.

마지막 발-충격 후 (즉시 프리징) 30 s 동안 프리징을 채점하였다. 이어서, 마우스를 이들의 홈-우리로 돌려보냈다. 기억은 24 h (LTM) 후 3분 동안 마우스가 훈련되었던 챔버에서 1 s의 간격으로 프리징 행동을 채점함으로써 시험되었다.

물체 인식 기억

근거

새로운 물체 인식 (NOR)은 익숙한 물체와 비교하여 새로운 물체를 살피는 설치류의 자발적 선호를 이용하는 인식 학습 및 기억 회복 검정이다.

NOR 시험은 고처리량 스크리닝으로부터 유도되는 새로운 화합물의 잠재적 인지-증진 특성을 광범위하게 평가하는데 사용되었다. 물체 인식은 부정적 강화 (negative reinforcement) (발-충격)으로부터 유래하지 않는 비교행동학적으로 적절한 과제이다. 이러한 과제는 익숙한 물체보다 주변의 새로운 물체를 탐색하는 설치류의 자연적 호기심에 의존한다. 분명히, "익숙한" 물체에 대해, 동물들은 전에 이에 대해 주의를 가진 적이 있고, 그 경험을 기억해야 한다. 따라서, 보다 우수한 기억을 갖는 동물들은 이들에게 익숙한 물체 보다 새로운 물체에 주의를 기울이고 탐색할 것이다. 시험 동안, 동물들에게 시험 물체 및 제2의 새로운 물체를 제시하였다. 훈련 물체의 기억은 이를 동물들에게 익숙하게 하고, 익숙한 물체보다는 새로운 물체를 탐색하는데 보다 많은 시간을 소모하게 한다. 예를 들어, 문헌 (Bourtchouladze *et al.*, 2003, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 10518-10522))을 참조한다.

연구는 NOR 절차가 피질 및 해마를 포함한 수개의 뇌 영역을 수반한다는 것을 나타낸다. 인간에서의 최근 신경 이미지화 연구는 물체 인식의 기억이 전전두엽 피질 (PFC)에 의존적이라는 것을 입증하였다. 예를 들어, 문헌 (Delbert *et al.*, 1999, Neurology 52, 1413-1417)을 참조한다. 이들 발견과 일치하게, PFC 병변을 갖는 래트는 이들이 익숙한 물체와 새로운 물체를 구별하기 위해 요구될 때 좋지 못한 작업 기억을 나타낸다. 예를 들어, 문헌 (Mitchell, 1998, Behav. Brain Res. 97, 107-113)을 참조한다. 원숭이 및 설치류에 대한 다른 연구는 해마가 새로운 물체 인식에 중요하다는 것을 제시한다. 예를 들어, 문헌 (Teng *et al.*, 2000, J. Neurosci 20, 3853-3863; Mumby, 2001, Brain Res. 127, 159-181)을 참조한다. 따라서, 물체 인식은 해마 및 피질의 기능과 연관된 인지 과제에 대한 약물-화합물 효과를 평가하기 위한 우수한 행동 모델을 제공한다.

프로토콜

새로운 물체 인식 과제를 래트에 대한 표준 신규 물체 인식 시스템 (Stoelting)을 사용하여 문헌 (Bevins and Besheer, 2006, Nat. Protocol. 1, 1306-1311)에 기재되는 바와 같이 수행하였다. 물체를 박스의 중앙에 놓고, 시험을 저광에서 수행하였으며, 물건을 탐색하는 시간을 에토비전 (Ethovision) 소프트웨어를 사용하여 평가하였다. 숙련된 관측자가 모든 비디오를 검토하였다.

연이를 동안, 래트를 장치에 노출시킨 직후 5분의 취급으로 5분 동안 챔버에 길들게 하였다. 다음날, 훈련 30분 전에 10% DMSO, 30% PEG400, 60% 염수 비히클 또는 화합물로 처리된 래트를 3분 도안 2개의 화이트 블럭 또는 2개의 회색 볼 (약 4 cm의 폭/직경)에 노출시켰다. 수행 대조 그룹은 비히클로 처리하고 15분 동안 물체에 노출시켰다. 훈련한지 약 24시간 후, 래트를 하나의 익숙한 물체 및 하나의 새로운 물체 (회색 볼은 화이트 블럭으로 대체되고, 화이트 블럭은 회색 볼로 대체된다)에 노출시키고, 각각의 물체를 탐색하는 시간을 측정하였다. 식별 지수 $((T_N - T_F)/(T_N + T_F)) * 100$; 그룹 간 비교)의 계산하고 (그룹 비교 내의) 시험 일에 새로운 물체 대 새로운 물체를 탐색하는 시간을 비교함으로써 기억을 채점하였다.

통계 분석

모든 행동 실험은 균형 잡힌 방식으로 고안되고 수행되었다: (1) 각각의 실험 조건을 위해 (예: 특정 용량 효과) 동일한 수의 실험 및 대조 마우스를 사용하고: (2) 각각의 실험 조건을 수회 반복하고: (3) 반복일을 추가하여 최종 대상체수를 산출하였다. 각각의 기간의 진행이 촬영되었다. 각각의 실험에서, 실험자는 훈련 및 시험 동안 대상체 처리를 알지 못했다 (맹검). 자료는 JMP 소프트웨어를 사용하여 ANOVA로 분석후 대조 분석되었다.

자료는 박스-콕스 (box-cox) 변환을 이용하여 변환되었으며, 처리 그룹을 비히클에 비교하는 대조 분석 결과가 제시된다 (LS는 스튜던츠-t를 의미한다). 명시되는 것을 제외하고는, 본 명세서 및 도면의 모든 값은 평균 ± SEM을 나타낸다.

결과

화학식 I의 예시적 화합물은, 물체 인식 검정에서, 24시간 기억을 유의하게 증진시키고, 시험되는 경우, 48시간 기억을 증진시키는 것으로 밝혀졌다. 대조 실험은 화합물 투여가 이동 누적 거리 또는 박스의 좌우 절반을 탐색하는데 소요된 시간 양에 유의하게 영향을 끼치지 않았다는 것을 나타내었다. 유의한 효과는 화합물에 의존적으로 0.1 mg/kg 및 1 mg/kg의 농도를 포함한 수개의 농도에서 나타났다.

예시적 화합물은 또한 공포 조건화 검정에서 문맥적 기억을 증진시키는 것으로 밝혀졌다. 유의한 효과가 화합물에 의존적으로 0.01 mg/kg, 0.03 mg/kg 및 1.0 mg/kg을 포함한 수개의 농도에서 나타났다.

생물학적 실시예 4

심장 기능에 대한 예시적 화합물의 영향

본 발명의 예시적 화합물은 또한 기니아 피그 및 원격계기로 송신되는 수컷 래트 모두에서 수개의 심혈관 기능 모델로 평가되었다. 각각의 시험 화합물 (또는 비히클)을 경구 위관영양법으로 투여하고, 동물들을 각각의 투여 후 임의의 이상 임상 징후에 대해 평가하였다. 전신 혈압 (심장수축, 심장확장 및 평균 동맥압), HR 및 맥압을 투여 후 기록하였다.

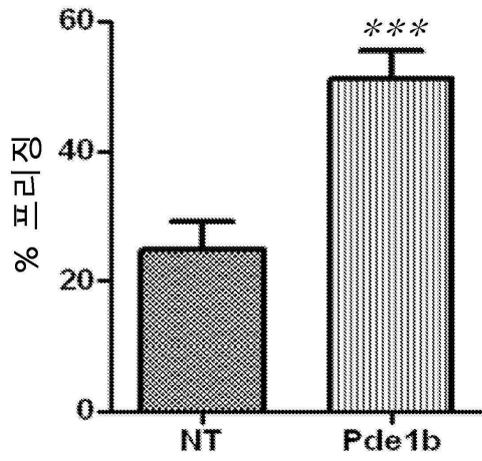
그 결과, 비히클 투여는 이들 연구에서 전신 혈압, 심박수, 또는 동맥 맥압에 대해 주목할 만한 효과를 나타내지 않았다. 모든 파라미터는 전체 모니터링 기간 동안 예상된 범위에 속하였다. 그러나, 이와는 반대로, 수개의 시험 화합물의 투여는 혈압을 감소시키고, 일부 경우엔, QTc 간격을 연장시켰다.

당해 분야의 숙련가는 본원에 기재된 구현예가 본 발명의 범위를 제한하지 않는다는 것을 알 수 있을 것이다. 실시예를 포함한 본 명세서는 단지 예시를 의도한 것으로서, 첨부된 특허청구범위에 의해 정의되는 바와 같은 본 발명의 범위 및 취지를 이탈함이 없이 본 발명에 다양한 변형 및 변화가 이루어질 수 있다는 것이 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다.

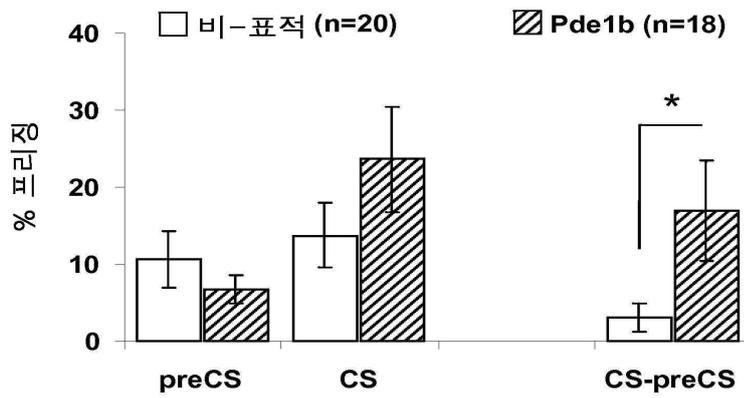
또한, 첨부된 특허청구범위에 의해 정의되는 바와 같은 본 발명의 철저한 이해를 전달하기 위해 본원에서 특정한 구체적 내용이 제공되지만, 이들 세부 사항 없이도 특정한 구현예가 실시될 수 있다는 것이 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다. 또한, 특정한 경우에서, 첨부된 특허청구범위에서 정의되는 본 발명을 불필요하게 불명료하게 하는 측면을 피하기 위해 널리 알려진 방법, 절차 또는 다른 구체적인 세부 사항은 기술되지 않았다.

도면

도면1

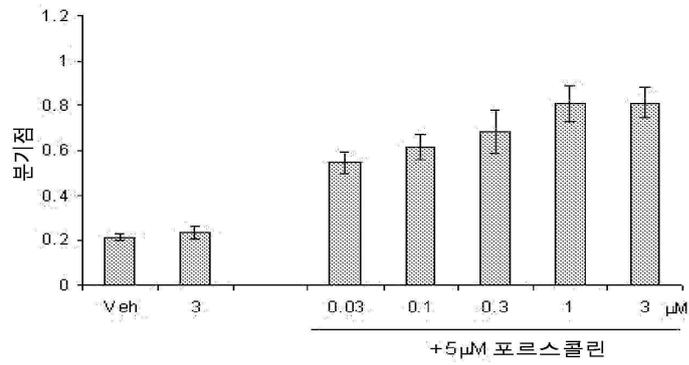


도면2



도면3

A



B

