

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 487/00

(11) 공개번호 특2000-0029548

(43) 공개일자 2000년05월25일

(21) 출원번호	10-1999-7000606		
(22) 출원일자	1999년01월25일		
번역문제출일자	1999년01월25일		
(86) 국제출원번호	PCT/GB1997/01946	(87) 국제공개번호	WO 1998/04559
(86) 국제출원출원일자	1997년07월17일	(87) 국제공개일자	1998년02월05일
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 가나 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 짐바브웨		
	EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄		
	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴		
	OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고		
	국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이 잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나 다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지아 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북 한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽 고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 포르투갈 루마니아 러 시아 수단 스웨덴 싱가포르 슬로베니아 슬로바키아 시에라리온 타지 키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 유고슬라비아 짐바브웨		
(30) 우선권주장	9615645.0 1996년07월25일 영국(GB)		
	9625397.6 1996년12월06일 영국(GB)		
	9714420.8 1997년07월09일 영국(GB)		
(71) 출원인	머크 샤프 앤드 돔 리미티드 더블유. 지. 콜		
(72) 발명자	영국 허트포드셔 이엔11 9비유 호데스톤 허트포드 로오드 브러튼하워드바프		
	영국에식스씨엠202큐알할로우이스트웍크로드테링파크		
	카링윌리암로버트		
	영국에식스씨엠202큐알할로우이스트웍크로드테링파크		
	카스트로피네이로요세루이스		
	영국에식스씨엠202큐알할로우이스트웍크로드테링파크		
	귀블린알렉산더리차드		
	영국에식스씨엠202큐알할로우이스트웍크로드테링파크		
	마딘앤드류		
	영국에식스씨엠202큐알할로우이스트웍크로드테링파크		
	무어케빈윌리엄		
	영국에식스씨엠202큐알할로우이스트웍크로드테링파크		
	루셀마이클제프리		
	영국에식스씨엠202큐알할로우이스트웍크로드테링파크		
	스트리트레슬리요셉		
	영국에식스씨엠202큐알할로우이스트웍크로드테링파크		
(74) 대리인	이병호		

심사청구 : 없음

(54) 가바수용체에 대한 리간드로서의 치환된 트리아졸로-피리다진 유도체

요약

본 발명에 있어서, 3-위치에 임의로 치환된 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로아릴 치환체 및 6-위치에 치환된 알콕시 잔기를 포함하는 치환되거나 7,8-환 융합된 1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진 유도체 부류는 특히 $\alpha 2$ 및/또는 $\alpha 3$ 서브유닛에 대해 고도의 친화성을 갖는 GABA_A 수용체에 대한 선택적인 리간드이므로, 불안 및 경련을 포함하는 중추 신경계 질환의 치료 및/또는 예방에 유익하다.

색인어

1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진 유도체, $\alpha 2$ 및/또는 $\alpha 3$ 서브유닛, 사람 GABA 수용체, 불안 치료, 경련 치료

명세서

본 발명은 치환된 트리아졸로-피리다진 유도체 부류 및 치료시 이의 용도에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 GABA_A 수용체에 대한 리간드로 정신 질환의 치료에 유용한 치환된 1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진 유도체에 관한 것이다.

주요 억제성 신경전달물질에 대한 수용체인 γ -아미노부티르산(GABA)은 (1) 리간드-게이트 이온 채널 상위집단원인 GABA_A 수용체; 및 (2) G-단백질 결합된 수용체 상위집단원일 수 있는 GABA_B 수용체의 주요 두 부류로 나누어진다. 개별적인 GABA_A 수용체 서브유닛을 암호화하는 첫 번째 cDNA를 클로닝시킴으로 인해 포유류 집단의 공지된 일원의 수는 13개(α 서브유닛 6개, β 서브유닛 3개, γ 서브유닛 3개 및 δ 서브유닛 1개)로 증가하였다. 추가의 서브유닛이 발견될 여지가 있을 수 있으나, 1993년 이후로 보고된 바가 없었다.

GABA_A 수용체 유전자 집단의 다양성에 대한 인식이 이러한 리간드-게이트 이온 채널에 대한 우리의 이해를 한 단계 진척시켰음에도 불구하고, 아형(subtype)의 다양성 정도에 대한 통찰은 여전히 초기 단계이다. 이는 α 서브유닛, β 서브유닛 및 γ 서브유닛이 cDNA를 세포로 일시적으로 형질감염시킴으로 인해 발견되는 충분히 작용성인 GABA_A 수용체를 형성하는데 최소한의 요구 사항을 이룸을 나타낸다. 상기 지시된 바와 같이, α 서브유닛이 또한 존재하나, GABA_A 수용체 집단에 소량 존재할 뿐이다.

전자 현미경에 의한 수용체 크기 및 가시화 연구를 통해, 기타 리간드-게이트 이온 채널 집단원과 같이, 천연 GABA_A 수용체가 오량체형으로 존재하는 것으로 추론한다. 하나 이상의 α , 하나의 β 및 하나의 γ 서브유닛을 13개 종목에서 선택함으로써 오량체 서브유닛 배합물이 10,000개 이상 존재할 수 있다. 또한, 이러한 산출은 이온 채널 주위의 서브유닛 배열이 제한되지 않을 경우에 가능할 수 있는 추가 변형을 살펴본 것이다(즉, 5개의 상이한 서브유닛으로 이루어진 수용체에 대해 120가지의 가능 변수가 존재할 수 있다).

존재하는 수용체 아형 조합은 많은 조합 중에서 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$, $\alpha 2\beta 2/3\gamma 2$, $\alpha 3\beta \gamma 2/3$, $\alpha 2\beta \gamma 1$, $\alpha 5\beta 3\gamma 2/3$, $\alpha 6\beta \gamma 2$, $\alpha 6\beta \delta$ 및 $\alpha 4\beta \delta$ 를 포함한다. $\alpha 1$ 서브유닛을 함유하는 아형 조합은 뇌의 대부분 영역에 존재하고 랫트내 GABA_A 수용체중 40% 이상을 차지하는 것으로 여겨진다. $\alpha 2$ 및 $\alpha 3$ 서브유닛을 각각 함유하는 아형 조합은 랫트내 GABA_A 수용체중 약 25% 및 17%를 차지하는 것으로 여겨진다. $\alpha 5$ 서브유닛을 함유하는 아형 조합은 해마 및 피질에서 우세하게 발견되고 랫트내 GABA_A 수용체중 약 4%를 나타내는 것으로 여겨진다.

모든 공지된 GABA_A 수용체의 특성은 다수의 조절 부위가 존재하며, 이 중 하나가 벤조디아제핀(BZ) 결합 부위라는 것이다. BZ 결합 부위는 GABA_A 수용체 조절 부위 중에서 가장 탐구된 부위이고, 이를 통해 디아제팜 및 템아제팜과 같은 불안제거제가 효과를 나타내는 부위이다. GABA_A 수용체 유전자 집단을 클로닝시키기 전에, 벤조디아제핀 결합 부위는 방사선리간드 결합 연구를 기본으로 하여, 사실상 BZ1 및 BZ2의 두 가지 아형으로 나누어진다. BZ1 아형은 $\alpha 1$ 서브유닛과 β 서브유닛 및 $\gamma 2$ 와의 배합물을 포함하는 GABA_A 수용체에 약리학적으로 동등한 것으로 보여진다. 이는 가장 풍부한 GABA_A 수용체 아형이고, 뇌내 모든 GABA_A 수용체중 거의 반을 나타내는 것으로 여겨진다.

두 가지 기타 주요 집단은 $\alpha 2\beta \gamma 2$ 및 $\alpha 3\beta \gamma 2/3$ 아형이다. 이들은 함께 총 GABA_A 수용체 종목 중 추가로 약 35%를 이룬다. BZ2 아형이 또한 특정 $\alpha 5$ -함유 아형 조합을 포함할 수 있음에도 불구하고, 약리학적으로 이러한 배합물은 방사선리간드 결합에 의해 상기 정의된 바와 같은 BZ2 아형에 동등한 것으로 여겨진다. 충분히 선택적인 효능제 또는 길항제가 알려진바 없기 때문에, 이러한 아형의 생리학적 역할은 아직 불명확하다.

본 발명에 이르러 $\alpha 1\beta \gamma 2$, $\alpha 2\beta \gamma 2$ 또는 $\alpha 3\beta \gamma 2$ 서브유닛에서 BZ 효능제로서 작용하는 시약은 바람직한 불안제거 특성을 포함할 수 있는 것으로 밝혀졌다. BZ 효능제로 작용함으로 인해 GABA_A 수용체의 벤조디아제핀 결합 부위의 조절인자인 화합물을 이하 "GABA_A 수용체 효능제"로 언급한다. BZ1 결합 부위에서 작용하는 공지된 불안제거제와 관련된 진정작용의 적어도 일부가 $\alpha 1$ 서브유닛을 함유하는 GABA_A 수용

체를 통해 수득될 경우, $\alpha 1$ -선택적인 GABA_A 수용체 효능제 알피데ם 및 졸피데ם은 임상학적으로 최면제로서 규정된다. 따라서, $\alpha 1$ 보다 $\alpha 2$ 및/또는 $\alpha 3$ 서브유닛에 보다 효과적으로 결합하는 GABA_A 수용체 효능제는 진정작용을 감소시키는 성향을 갖기 때문에 불안 치료에 효과적일 것으로 여겨진다. 또한, $\alpha 1$ 에서 길항제 또는 역효능제인 시약을 사용하여 $\alpha 1$ 효능제에 의해 야기되는 진정작용 또는 최면작용을 전환시킬 수 있다.

따라서 GABA_A 수용체에 대한 선택적인 리간드인 본 발명의 화합물은 다양한 중추신경계 질환의 치료 및/또는 예방에 사용된다. 이러한 질환은 광장공포증을 동반하거나 동반하지 않는 공황 질환, 공황 질환의 이력이 없는 광장공포증, 사회공포증을 포함한 동물 및 기타의 공포증, 강박 질환, 외상후 및 급성 스트레스 질환을 포함한 스트레스 질환 및 진행성 또는 물질-유도된 불안증과 같은 불안 질환; 신경증; 경련; 편두통; 및 우울성 또는 이극성 질환, 예를 들면 단일-에피소드 또는 재발성 주요 우울증, 정서이상 질환, 이극성 I 및 이극성 II 조울증, 및 감정순환기질성 질환을 포함한다.

문헌[참조: DE-A 제2741763호 및 US 특허 제4,260,755호, 제4,260,756호 및 제4,654,343호]에는 불안제거제로서 유용한 것으로 추정되는 다양한 부류의 1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진 유도체가 기술되어 있다. 문헌[참조: DE-A 제2741763호 및 US 특허 제4,260,755호 및 제4,654,343호]에 기술된 화합물은 트리아졸로-피리다진 환 시스템의 6-위치에 페닐 치환체를 포함한다. 또한 문헌[참조: US 특허 제4,260,756호]에 기술된 화합물은 6- 또는 8-위치에 헤테로아릴 잔기를 포함한다. 그러나 이러한 문헌 중 어느 것에도, 6-위치에서의 치환체가 직접 결합된 산소 원자를 통해 부착되는 1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진 유도체에 대한 상세한 설명이나 제시가 기술되어 있지 않다.

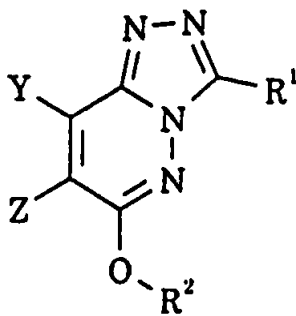
문헌[참조: EP-A 제0085840호 및 EP-A 제0134946호]에는 항불안 활성을 지니는 것으로 언급되는, 관련된 일련의 1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진 유도체가 기술되어 있다. 그러나, 이러한 문헌 중의 어느 것에도 트리아졸로-프탈라진 환 시스템의 벤조 잔기를 기타 작용기로 대체시킴에 대한 상세한 설명이나 제시가 기술되어 있지 않다.

본 발명은 다양한 GABA_A 수용체 아형에서 바람직한 결합 특성을 지니는 트리아졸로-피리다진 유도체 부류를 제공한다. 본 발명에 따른 화합물은 사람 GABA_A 수용체의 $\alpha 2$ 및/또는 $\alpha 3$ 서브유닛에 대한 리간드로서의 친화성이 우수하다. 본 발명의 화합물은 $\alpha 1$ 서브유닛보다 $\alpha 2$ 및/또는 $\alpha 3$ 서브유닛에 대해 보다 효과적인 결합을 나타낼 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 $\alpha 1$ 서브유닛과 관련한 $\alpha 2$ 및/또는 $\alpha 3$ 서브유닛에 대한 선택적인 효능과 관련한 작용 선택성을 나타낼 수 있다.

본 발명의 화합물은 하기 분석에서 측정된 바와 같이, $\alpha 2$ 및/또는 $\alpha 3$ 서브유닛에 대한 결합 친화성(K_i)이 100nM 이하, 전형적으로 50nM 이하, 이상적으로 10nM 이하인 GABA_A 수용체 아형 리간드이다. 본 발명에 따른 화합물은 2배 이상, 적합하게는 5배 이상, 유용하게는 10배 이상인, $\alpha 1$ 서브유닛과 관련한 $\alpha 2$ 및/또는 $\alpha 3$ 서브유닛에 대한 선택 친화성을 포함할 수 있다. 그러나, $\alpha 1$ 서브유닛과 관련한 $\alpha 2$ 및/또는 $\alpha 3$ 서브유닛에 대한 결합 친화성에 관해 비선택적인 화합물이 본 발명의 범주에 또한 포함될 수 있는데, 이러한 화합물은 바람직하게는 $\alpha 1$ 서브유닛과 관련한 $\alpha 2$ 및/또는 $\alpha 3$ 서브유닛에 대한 선택적인 효능에 관해 작용 선택성을 나타낼 수 있다.

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 프로드러그(prodrug)이다.

화학식 I



상기식에서,

Y는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고,

Z는 임의로 치환될 수 있는, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₄₋₇ 사이클로알케닐, 아릴, C₃₋₇ 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 디(C₁₋₆)알킬아미노이고,

Y 및 Z는 2개의 중간 탄소 원자와 함께, 임의로 벤조-융합 및/또는 치환될 수 있는, C₅₋₉ 사이클로알케닐, C₆₋₁₀ 비사이클로알케닐, 테트라하이드로피리디닐, 피리디닐 및 페닐로부터 선택되는 환을 형성하고,

R¹은 임의로 치환될 수 있는, C₃₋₇ 사이클로알킬, 페닐, 푸릴, 티에닐 또는 피리디닐이고,

R²은 임의로 치환될 수 있는, 시아노(C₁₋₆)알킬, 하이드록시(C₁₋₆)알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬(C₁₋₆)알킬, 프로파

길, C_{3-7} 헤테로사이클로알킬카보닐(C_{1-6})알킬, 아릴(C_{1-6})알킬 또는 헤테로아릴(C_{1-6})알킬이고,

단, Y 및 Z가 2개의 중간 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 페닐 환을 형성할 경우, R^2 는 하이드록시(C_{1-6})알킬 이외의 것이다.

또한, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 프로드러그를 제공하며, 여기서

Y는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고,

Z는 임의로 치환될 수 있는, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 아릴, C_{3-7} 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고,

Y 및 Z는 2개의 중간 탄소 원자와 함께, 임의로 벤조-융합 및/또는 치환될 수 있는, C_{5-9} 사이클로알케닐, C_{6-10} 비사이클로알케닐, 테트라하이드로피리디닐, 피리디닐 및 페닐로부터 선택되는 환을 형성하고,

R^1 및 R^2 는 상기 정의된 바와 같고,

단, Y 및 Z가 2개의 중간 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 페닐 환을 형성할 경우, R^2 는 하이드록시(C_{1-6})알킬 이외의 것이다.

또한, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 프로드러그를 제공하며, 여기서

Y는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고,

Z는 임의로 치환될 수 있는, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 아릴, C_{3-7} 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고,

Y 및 Z는 2개의 중간 탄소 원자와 함께, 임의로 벤조-융합 및/또는 치환될 수 있는, C_{5-9} 사이클로알케닐, C_{6-10} 비사이클로알케닐, 테트라하이드로피리디닐, 피리디닐 및 페닐로부터 선택되는 환을 형성하고,

R^1 은 상기 정의된 바와 같고,

R^2 는 임의로 치환될 수 있는, 하이드록시(C_{1-6})알킬, C_{3-7} 사이클로알킬(C_{1-6})알킬, C_{3-7} 헤테로사이클로알킬 카보닐(C_{1-6})알킬, 아릴(C_{1-6})알킬 또는 헤테로아릴(C_{1-6})알킬이고,

단, Y 및 Z가 2개의 중간 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 페닐 환을 형성할 경우, R^2 는 하이드록시(C_{1-6})알킬 이외의 것이다.

추가로, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 프로드러그를 제공하며, 여기서

Y는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고,

Z는 임의로 치환될 수 있는, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 아릴, C_{3-7} 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고,

Y 및 Z는 2개의 중간 탄소 원자와 함께, 임의로 벤조-융합 및/또는 치환될 수 있는, C_{5-9} 사이클로알케닐, C_{6-10} 비사이클로알케닐, 테트라하이드로피리디닐 및 피리디닐로부터 선택되는 환을 형성하고,

R^1 은 상기 정의된 바와 같고,

R^2 는 임의로 치환될 수 있는, 하이드록시(C_{1-6})알킬, C_{3-7} 사이클로알킬(C_{1-6})알킬, C_{3-7} 헤테로사이클로알킬 카보닐(C_{1-6})알킬, 아릴(C_{1-6})알킬 또는 헤테로아릴(C_{1-6})알킬이다.

Y 및 Z가 2개의 중간 탄소 원자와 함께 환을 형성할 경우, 수득되는 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I에서 언급된 바와 같은 중심 트리아졸로-피리다진 환 시스템에 융합된, 상응하는 사이클로알케닐, 비사이클로알케닐, 테트라하이드로피리디닐, 피리디닐 또는 페닐 환을 포함한다.

Y 및 Z가 2개의 중간 탄소 원자와 함께 C_{5-9} 사이클로알케닐 환을 형성할 경우, 이러한 환은 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 사이클로옥테닐 또는 사이클로노네닐 환, 적합하게는 사이클로헥세닐 또는 사이클로헵테닐일 수 있다.

Y 및 Z가 2개의 중간 탄소 원자와 함께 C_{6-10} 비사이클로알케닐 환을 형성할 경우, 이러한 환은 비사이클로[2.1.1]헥스-2-에닐, 비사이클로[2.2.1]헵트-2-에닐, 비사이클로[2.2.2]옥트-2-에닐, 비사이클로[3.2.2]논-6-에닐 또는 비사이클로[3.3.2]덱-9-에닐 환, 적합하게는 비사이클로[2.2.1]헵트-2-에닐, 비사이클로[2.2.2]옥트-2-에닐 또는 비사이클로[3.2.2]논-6-에닐, 특히 비사이클로[2.2.2]옥트-2-에닐일 수 있다.

Y 및 Z가 2개의 중간 탄소 원자와 함께 환을 형성할 경우, 이러한 환은 임의로 벤조-융합될 수 있다. 예를 들어, Y 및 Z는 2개의 중간 탄소 원자와 함께 벤조-융합된 사이클로헥세닐 환일 수 있는데, 이때 수득

되는 환은 디하이드로나프틸이다.

그룹 Y, Z, R^1 및 R^2 는 비치환되거나 하나 이상, 적합하게는 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환될 수 있다. 일반적으로, 그룹 Y, Z, R^1 및 R^2 는 비치환되거나 일치환될 수 있다. 그룹 Y, Z, R^1 및 R^2 상의 임의의 치환체의 예는 C_{1-6} 알킬, 아릴(C_{1-6})알킬, 피리딜(C_{1-6})알킬, 할로겐, 할로(C_{1-6})알킬, 시아노, 시아노(C_{1-6})알킬, 하이드록시, 하이드록시메틸, C_{1-6} 알콕시, C_{3-7} 사이클로알킬(C_{1-6})알콕시, C_{3-7} 사이클로알콕시, 아미노(C_{1-6})알킬, 디(C_{1-6})알킬아미노(C_{1-6})알킬, 디(C_{1-6})알킬아미노카보닐(C_{1-6})알킬, N-(C_{1-6})알킬피페리디닐, 피롤리디닐(C_{1-6})알킬, 피페라지닐(C_{1-6})알킬, 모르폴리닐(C_{1-6})알킬, 디(C_{1-6})알킬모르폴리닐(C_{1-6})알킬 및 이미다졸릴(C_{1-6})알킬을 포함한다. 예증적인 치환체는 C_{1-6} 알킬, 아릴(C_{1-6})알킬, 피리딜(C_{1-6})알킬, 할로겐, 할로(C_{1-6})알킬, 시아노, 시아노(C_{1-6})알킬, 하이드록시, 하이드록시메틸, C_{1-6} 알콕시, C_{3-7} 사이클로(C_{1-6})알콕시, 디(C_{1-6})알킬아미노(C_{1-6})알킬, 디(C_{1-6})알킬아미노카보닐(C_{1-6})알킬, 모르폴리닐(C_{1-6})알킬 및 이미다졸릴(C_{1-6})알킬을 포함한다. 대표적인 치환체는 C_{1-6} 알킬, 아릴(C_{1-6})알킬, 할로겐, 시아노, 하이드록시, 하이드록시메틸, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬(C_{1-6})알콕시를 포함한다.

본원에 사용된 바와 같이, " C_{1-6} 알킬"이란 표현은 메틸 및 에틸 그룹, 직쇄 또는 측쇄의 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실 그룹을 포함한다. 특정 알킬 그룹은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 3급-부틸 및 1,1-디메틸프로필이다. 따라서 " C_{1-6} 알콕시"와 같은 유도된 표현이 설명될 수 있다.

전형적인 C_{3-7} 사이클로알킬 그룹은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다.

본원에 사용된 바와 같은 " C_{3-7} 사이클로(C_{1-6})알킬"이란 표현은 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸 및 사이클로헥실메틸을 포함한다.

전형적인 C_{4-7} 사이클로알케닐 그룹은 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐 및 사이클로헥세닐을 포함한다.

전형적인 아릴 그룹은 페닐 및 나프틸, 바람직하게는 페닐을 포함한다.

본원에 사용된 바와 같은 "아릴(C_{1-6})알킬"이란 표현은 벤질, 페닐에틸, 페닐프로필 및 나프틸메틸을 포함한다.

적합한 헤테로사이클로알킬 그룹은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 티오모르폴리닐 그룹을 포함한다.

적합한 헤테로아릴 그룹은 피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 퀴녹살리닐, 푸릴, 벤조푸릴, 디벤조푸릴, 티에닐, 벤즈티에닐, 피롤릴, 인돌릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴 및 테트라졸릴 그룹을 포함한다.

본원에 사용된 바와 같은 "헤테로아릴(C_{1-6})알킬"이란 표현은 푸릴메틸, 푸릴에틸, 티에닐메틸, 티에닐에틸, 피라졸릴메틸, 옥사졸릴메틸, 옥사졸릴에틸, 이속사졸릴메틸, 티아졸릴메틸, 티아졸릴에틸, 이미다졸릴메틸, 이미다졸릴에틸, 벤즈이미다졸릴메틸, 옥사디아졸릴메틸, 옥사디아졸릴에틸, 티아디아졸릴메틸, 티아디아졸릴에틸, 트리아졸릴메틸, 트리아졸릴에틸, 테트라졸릴메틸, 테트라졸릴에틸, 피리디닐메틸, 피리디닐에틸, 피리다지닐메틸, 피리미디닐메틸, 피라지닐메틸, 퀴놀리닐메틸, 이소퀴놀리닐메틸 및 퀴녹살리닐메틸을 포함한다.

본원에 사용된 바와 같은 "할로겐"이란 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 특히 불소 또는 염소를 포함한다.

약제용으로, 화학식 I의 화합물의 염은 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 그러나, 기타 염은 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물의 용액을 염산, 황산, 메탄설폰산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 벤조산, 옥살산, 시트르산, 타르타르산, 카본산 또는 인산과 같은 약제학적으로 허용되는 산 용액과 혼합함으로써 형성될 수 있는 산 부가염을 포함한다. 또한, 본 발명의 화합물이 산성 잔기를 포함할 경우, 적합한 약제학적으로 허용되는 이의 염은 알칼리 금속염, 예를 들면 나트륨 또는 칼륨 염; 알칼리성 토금속염, 예를 들면 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적합한 유기 리간드로 형성된 염, 예를 들면 4급 암모늄염을 포함할 수 있다.

본 발명은 이의 범주에 상기 화학식 I의 화합물의 프로드러그를 포함한다. 일반적으로, 이러한 프로드러그는 목적하는 화학식 I의 화합물로 생체내에서 신속하게 전환될 수 있는 화학식 I의 화합물의 작용성 유도체일 수 있다. 적합한 프로드러그 유도체의 선별 및 제조를 위한 통상적인 방법은 예를 들어, 문헌[참조: Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기술되어 있다.

본 발명에 따른 화합물이 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 경우, 따라서 이들은 거울상이성질체로 존재할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물이 둘 이상의 비대칭 중심을 가질 경우, 이들은 부가적으로 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 이러한 모든 이성질체 및 어떠한 비의 이의 혼합물은 본 발명의 범주에 포함되는 것으로 사료될 수 있다.

적합하게는, Y는 수소 또는 메틸, 특히 수소이다.

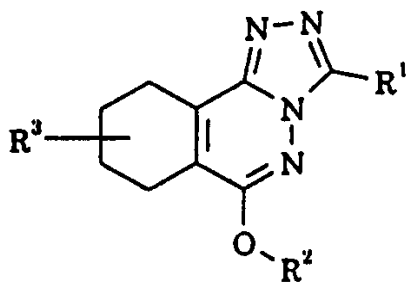
치환체 Z에 대한 적합한 가치물의 예는 메틸, 에틸, 이소프로필, 3급-부틸, 1,1-디메틸프로필, 메틸-사이클로프로필, 사이클로부틸, 메틸-사이클로부틸, 사이클로펜틸, 메틸-사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로부테닐, 페닐, 피롤리디닐, 메틸-피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피리디닐, 푸

릴, 티에닐, 클로로-티에닐 및 디에틸아미노를 포함한다. Z의 예증적인 가치물은 메틸, 에틸, 이소프로필, 3급-부틸, 메틸-사이클로프로필, 사이클로부틸, 메틸-사이클로부틸, 사이클로펜틸, 메틸-사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐, 피롤리디닐, 메틸-피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피리디닐, 푸릴, 티에닐 및 클로로-티에닐을 포함한다. 전형적인 가치물은 메틸, 에틸, 페닐, 피페리디닐, 피리디닐 및 티에닐을 포함한다.

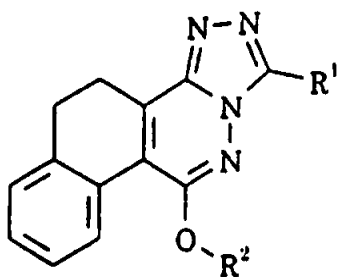
특정 양태에서, 치환체 Z는 비치환되거나 C_{1-6} 알킬, 특히 메틸에 의해 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 바람직하게는, Z는 사이클로부틸이다.

Y 및 Z가 2개의 중간 탄소 원자와 함께 환을 형성할 경우, 본 발명에 따른 대표적인 화합물은 하기 화학식 1A 내지 1L, 특히 1A 내지 1K의 화합물을 포함한다.

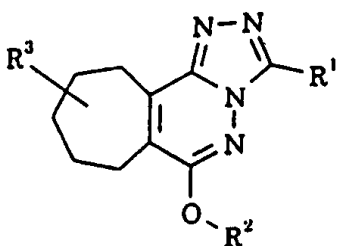
화학식 1A



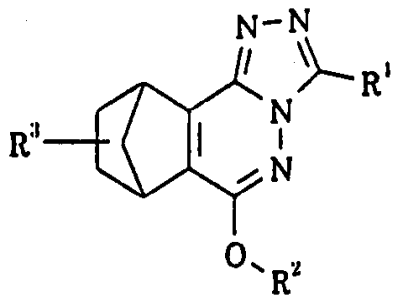
화학식 1B



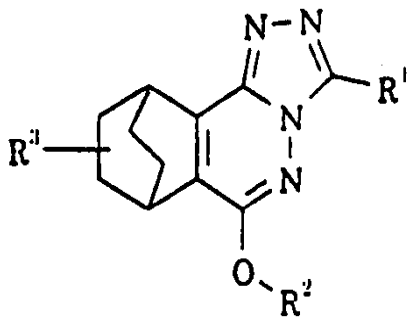
화학식 1C



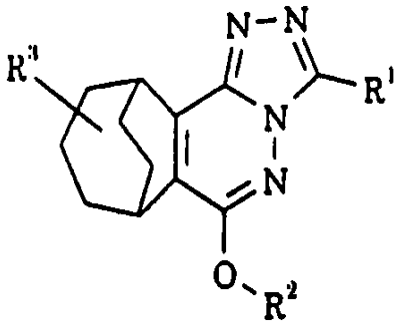
화학식 1D



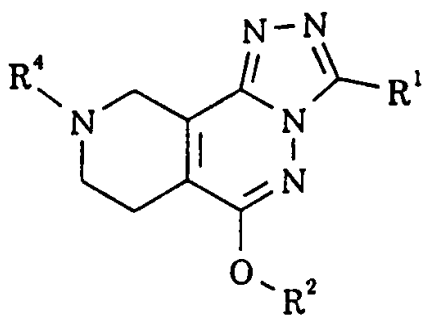
화학식 1E



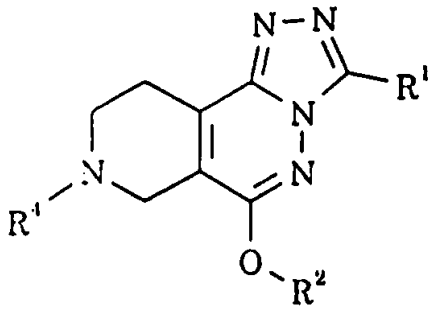
화학식 1F



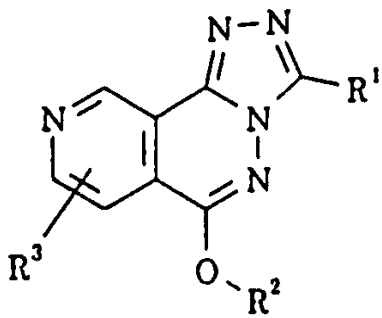
화학식 1G



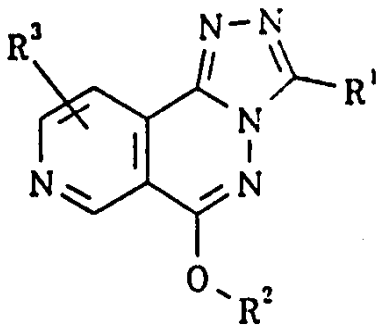
화학식 1H



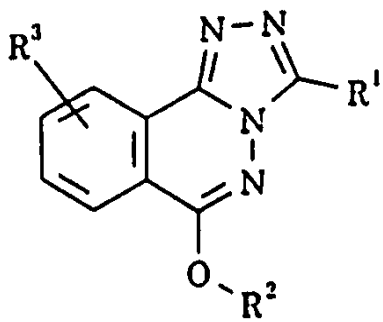
화학식 1J



화학식 1K



화학식 1L



상기식에서,

R^1 및 R^2 는 상기 정의된 바와 같고,

R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬, 아릴(C_{1-6})알킬, 할로겐, 시아노, 하이드록시, 하이드록시메틸 또는 C_{1-6} 알콕시이고,

R^4 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.

적합하게는, R^3 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬, 특히 수소 또는 메틸이다.

적합하게는, R^4 는 수소 또는 메틸이다.

본 발명에 따른 바람직한 티아조로-피리다진 유도체는 상기 언급된 바와 같은 화학식 I E의 화합물을 포함한다.

그룹 R^1 상의 전형적인 임의의 치환체의 예는 메틸, 플루오로 및 메톡시를 포함한다.

R^1 의 대표적인 가치물은 사이클로프로필, 페닐, 메틸페닐, 플루오로페닐, 디플루오로페닐, 메톡시페닐, 푸릴, 티에닐, 메틸-티에닐 및 피리디닐을 포함한다. 특정 가치물은 사이클로프로필, 페닐, 메틸페닐, 플루오로페닐, 메톡시페닐 및 피리디닐을 포함한다. 보다 특히, R^1 은 비치환되거나 일치환된 페닐일 수 있다. 가장 특히, R^1 은 페닐이다.

본 발명에 따른 화합물에서 치환체 R^2 에 대한 적합한 가치물은 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있는, 시아노메틸, 하이드록시부틸, 사이클로헥실메틸, 프로파길, 피롤리딘카보닐메틸, 벤질, 피라졸릴메틸, 이속사졸릴메틸, 티아졸릴메틸, 티아졸릴메틸, 이미다졸릴메틸, 벤즈이미다졸릴메틸, 옥사디아졸릴메틸, 트리아졸릴메틸, 테트라졸릴메틸, 피리디닐메틸, 피리다지닐메틸, 피리미디닐메틸, 피라지닐메틸, 퀴놀리닐메틸, 이소퀴놀리닐메틸 및 퀴녹살리닐메틸을 포함한다. R^2 에 대한 전형적인 가치물은 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있는, 하이드록시부틸, 사이클로헥실메틸, 피롤리딘카보닐메틸, 벤질, 피라졸릴메틸, 티아졸릴메틸, 이미다졸릴메틸, 트리아졸릴메틸, 피리디닐메틸, 피리다지닐메틸, 피리미디닐메틸, 피라지닐메틸, 퀴놀리닐메틸, 이소퀴놀리닐메틸 및 퀴녹살리닐메틸을 포함한다.

그룹 R^2 상의 적합한 임의의 치환체의 예는 C_{1-6} 알킬, 아릴(C_{1-6})알킬, 피리딜(C_{1-6})알킬, 할로겐, 할로(C_{1-6})알킬, 시아노, 시아노(C_{1-6})알킬, 하이드록시메틸, C_{1-6} 알콕시, C_{3-7} 사이클로알킬(C_{1-6})알콕시, 아미노(C_{1-6})알킬, 디(C_{1-6})알킬아미노(C_{1-6})알킬, 디(C_{1-6})알킬아미노카보닐(C_{1-6})알킬, N-(C_{1-6})알킬피페리디닐, 피롤리디닐(C_{1-6})알킬, 피페라지닐(C_{1-6})알킬, 모르폴리닐(C_{1-6})알킬 및 디(C_{1-6})알킬모르폴리닐(C_{1-6})알킬을 포함한다. 예증적인 치환체는 C_{1-6} 알킬, 아릴(C_{1-6})알킬, 피리딜(C_{1-6})알킬, 할로겐, 할로(C_{1-6})알킬, 시아노, 시아노(C_{1-6})알킬, 하이드록시메틸, C_{1-6} 알콕시, C_{3-7} 사이클로알킬(C_{1-6})알콕시, 디(C_{1-6})알킬아미노(C_{1-6})알킬, 디(C_{1-6})알킬아미노카보닐(C_{1-6})알킬 및 모르폴리닐(C_{1-6})알킬을 포함한다. 전형적인 치환체는 C_{1-6} 알킬, 아릴(C_{1-6})알킬, 할로겐, 시아노, 하이드록시메틸, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬(C_{1-6})알콕시를 포함한다.

그룹 R^2 상의 특정 치환체의 특정한 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 벤질, 피리디닐메틸, 클로로, 클로로메틸, 시아노, 시아노메틸, 하이드록시메틸, 에톡시, 사이클로프로필메톡시, 디메틸아미노메틸, 아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 디메틸아미노카보닐메틸, N-메틸피페리디닐, 피롤리디닐메틸, 피페라지닐메틸, 모르폴리닐메틸 및 디메틸모르폴리닐메틸을 포함한다.

그룹 R^2 상의 특정 치환체의 보다 특정한 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 벤질, 피리디닐메틸, 클로로, 클로로메틸, 시아노, 시아노메틸, 하이드록시메틸, 에톡시, 사이클로프로필메톡시, 디메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 디메틸아미노카보닐메틸 및 모르폴리닐메틸을 포함한다.

R^2 의 대표적인 가치물은 시아노메틸, 하이드록시부틸, 하이드록시메틸-사이클로헥실메틸, 프로파길, 디메틸아미노메틸-프로파길, 디메틸모르폴리닐메틸-프로파길, 피롤리딘카보닐메틸, 시아노벤질, 하이드록시메틸-벤질, 피라졸릴메틸, 디메틸-피라졸릴메틸, 메틸-이속사졸릴메틸, 티아졸릴메틸, 메틸-티아졸릴메틸, 에틸-티아졸릴메틸, 메틸-티아졸릴메틸, 이미다졸릴메틸, 메틸-이미다졸릴메틸, 에틸-이미다졸릴메틸, 벤질-이미다졸릴메틸, 벤즈이미다졸릴메틸, 메틸-옥사디아졸릴메틸, 트리아졸릴메틸, 메틸-트리아졸릴메틸, 프로필-트리아졸릴메틸, 벤질-트리아졸릴메틸, 피리디닐메틸-트리아졸릴메틸, 시아노메틸-트리아졸릴메틸, 디메틸아미노메틸-트리아졸릴메틸, 아미노메틸-트리아졸릴메틸, 디메틸아미노메틸-트리아졸릴메틸, 디메틸아미노카보닐메틸-트리아졸릴메틸, N-메틸피페리디닐-트리아졸릴메틸, 피롤리디닐메틸-트리아졸릴메틸, 피페라지닐메틸-트리아졸릴메틸, 모르폴리닐메틸-트리아졸릴메틸, 메틸-테트라졸릴메틸, 피리디닐메틸, 메틸-피리디닐메틸, 디메틸-피리디닐메틸, 에톡시-피리디닐메틸, 사이클로프로필메톡시-피리디닐메틸, 피리다지닐메틸, 클로로-피리다지닐메틸, 피리미디닐메틸, 피라지닐메틸, 퀴놀리닐메틸, 이소퀴놀리닐메틸 및 퀴녹살리닐메틸을 포함한다.

R^2 의 대표적인 가치물은 시아노메틸, 하이드록시부틸, 하이드록시메틸-사이클로헥실메틸, 프로파길, 디메틸아미노메틸-프로파길, 피롤리딘카보닐메틸, 시아노벤질, 하이드록시메틸-벤질, 피라졸릴메틸, 디메틸-피라졸릴메틸, 메틸-이속사졸릴메틸, 티아졸릴메틸, 메틸-티아졸릴메틸, 에틸-티아졸릴메틸, 메틸-티아졸릴메틸, 이미다졸릴메틸, 메틸-이미다졸릴메틸, 에틸-이미다졸릴메틸, 벤질-이미다졸릴메틸, 벤즈이미다졸릴메틸, 메틸-옥사디아졸릴메틸, 트리아졸릴메틸, 메틸-트리아졸릴메틸, 프로필-트리아졸릴메틸, 벤질-트리아졸릴메틸, 피리디닐메틸-트리아졸릴메틸, 시아노메틸-트리아졸릴메틸, 디메틸아미노메틸-트리아

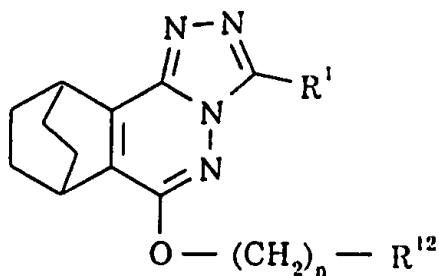
졸릴메틸, 디메틸아미노메틸-트리아졸릴메틸, 디메틸아미노카보닐메틸-트리아졸릴메틸, 모르폴리닐메틸-트리아졸릴메틸, 메틸-테트라졸릴메틸, 피리디닐메틸, 메틸-피리디닐메틸, 디메틸-피리디닐메틸, 에톡시-피리디닐메틸, 사이클로프로필메톡시-피리디닐메틸, 피리다지닐메틸, 클로로-피리다지닐메틸, 피리미디닐메틸, 피라지닐메틸, 퀴놀리닐메틸, 이소퀴놀리닐메틸 및 퀴녹살리닐메틸을 포함한다.

R^2 의 특정 가치물은 하이드록시부틸, 하이드록시메틸-사이클로헥실메틸, 피롤리디닐카보닐메틸, 시아노벤질, 하이드록시메틸-벤질, 피라졸릴메틸, 디메틸-피라졸릴메틸, 티아졸릴메틸, 메틸-티아졸릴메틸, 에틸-티아졸릴메틸, 이미다졸릴메틸, 메틸-이미다졸릴메틸, 에틸-이미다졸릴메틸, 벤질-이미다졸릴메틸, 메틸-트리아졸릴메틸, 피리디닐메틸, 메틸-피리디닐메틸, 디메틸-피리디닐메틸, 에톡시-피리디닐메틸, 사이클로프로필메톡시-피리디닐메틸, 피리다지닐메틸, 클로로-피리다지닐메틸, 피리미디닐메틸, 피라지닐메틸, 퀴놀리닐메틸, 이소퀴놀리닐메틸 및 퀴녹살리닐메틸을 포함한다.

R^2 의 바람직한 가치물은 메틸-트리아졸릴메틸이다.

본 발명에 따른 화합물의 특정 서브-클래스는 하기 화학식 IIA의 화합물, 이의 염 및 프로드러그이다.

화학식 IIA



상기식에서,

R^1 은 상기 정의된 바와 같고,

n 은 1, 2, 3 또는 4, 전형적으로 1이고,

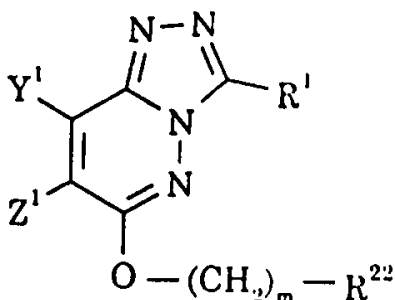
R^{12} 는 하이드록시, 또는 임의로 치환될 수 있는, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{3-7} 헤테로사이클로알킬카보닐, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

그룹 R^{12} 상의 임의의 치환체의 예는 적합하게는 C_{1-6} 알킬, 아릴(C_{1-6})알킬, 할로겐, 시아노, 하이드록시메틸, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬(C_{1-6})알콕시를 포함한다. 전형적인 치환체는 메틸, 에틸, 벤질, 클로로, 시아노, 하이드록시메틸, 에톡시 및 클로로프로필메톡시를 포함한다.

R^{12} 의 특정 가치물은 하이드록시, 하이드록시메틸-사이클로헥실, 피롤리디닐카보닐, 시아노페닐, 하이드록시메틸-페닐, 피라졸릴, 디메틸피라졸릴, 티아졸릴, 메틸티아졸릴, 에틸티아졸릴, 이미다졸릴, 메틸이미다졸릴, 에틸이미다졸릴, 벤질이미다졸릴, 메틸트리아졸릴, 피리디닐, 메틸피리디닐, 디메틸-피리디닐, 에톡시피리디닐, 사이클로프로필메톡시-피리디닐, 피리다지닐, 클로로피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 및 퀴녹살리닐을 포함한다.

본 발명에 따른 화합물의 기타 서브-클래스는 하기 화학식 IIB의 화합물, 이의 염 및 프로드러그이다.

화학식 IIB



상기식에서,

Y^1 은 수소 또는 메틸이고,

Z^1 은 임의로 치환될 수 있는, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 사이클로알케닐, 아릴, C_{3-7} 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 디(C_{1-6})알킬아미노이고,

R^1 은 상기 화학식 I에 관하여 정의된 바와 같고,

m 은 1 또는 2, 바람직하게는 1이고,

R^{22} 은 임의로 치환될 수 있는, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 II B의 화합물, 이의 염 또는 프로드러그를 또한 제공하는데, 여기서

Z^1 은 임의로 치환될 수 있는, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 아릴, C_{3-7} 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고,

Y^1 , R^1 , m 및 R^{22} 은 상기 정의된 바와 같다.

적합하게는, Y^1 은 수소이다.

그룹 Z^1 상의 전형적인 치환체의 예는 C_{1-6} 알킬 및 할로겐, 특히 메틸 또는 클로로를 포함한다.

그룹 Z^1 에 대한 대표적인 가치물은 메틸, 에틸, 이소프로필, 3급-부틸, 1,1-디메틸프로필, 메틸-사이클로프로필, 사이클로부틸, 메틸-사이클로부틸, 사이클로펜틸, 메틸-사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로부테닐, 페닐, 피롤리디닐, 메틸-피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피리디닐, 푸릴, 티에닐, 클로로-티에닐 및 디에틸아미노를 포함한다.

그룹 Z^1 에 대한 특정 가치물은 메틸, 에틸, 이소프로필, 3급-부틸, 메틸-사이클로프로필, 사이클로부틸, 메틸-사이클로부틸, 사이클로펜틸, 메틸-사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐, 피롤리디닐, 메틸-피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피리디닐, 푸릴, 티에닐 및 클로로-티에닐을 포함한다.

Z^1 의 바람직한 가치물은 사이클로부틸이다.

그룹 R^{22} 상의 전형적인 치환체의 예는 C_{1-6} 알킬, 아릴(C_{1-6})알킬, 피리딜(C_{1-6})알킬, 할로겐, 시아노, 시아노(C_{1-6})알킬, 하이드록시메틸, C_{1-6} 알콕시, C_{3-7} 사이클로알킬(C_{1-6})알콕시, 디(C_{1-6})알킬아미노(C_{1-6})알킬, 아미노(C_{1-6})알킬, 디(C_{1-6})알킬아미노카보닐(C_{1-6})알킬, N-(C_{1-6})알킬피페리디닐, 피롤리디닐(C_{1-6})알킬, 피페라지닐(C_{1-6})알킬 및 모르폴리닐(C_{1-6})알킬을 포함한다. 대표적인 치환체는 C_{1-6} 알킬, 아릴(C_{1-6})알킬, 피리딜(C_{1-6})알킬, 할로겐, 시아노, 시아노(C_{1-6})알킬, 하이드록시메틸, C_{1-6} 알콕시, C_{3-7} 사이클로알킬(C_{1-6})알콕시, 디(C_{1-6})알킬아미노(C_{1-6})알킬, 디(C_{1-6})알킬아미노카보닐(C_{1-6})알킬 및 모르폴리닐(C_{1-6})알킬을 포함한다.

그룹 R^{22} 상의 특정 치환체의 예증적인 가치물은 메틸, 에틸, n-프로필, 벤질, 피리디닐메틸, 클로로, 시아노, 시아노메틸, 하이드록시메틸, 에톡시, 사이클로프로필메톡시, 디메틸아미노메틸, 아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 디메틸아미노카보닐메틸, N-메틸피페리디닐, 피롤리디닐메틸, 피페라지닐메틸 및 모르폴리닐메틸을 포함한다.

그룹 R^{22} 상의 특정 치환체의 대표적인 가치물은 메틸, 에틸, n-프로필, 벤질, 피리디닐메틸, 클로로, 시아노, 시아노메틸, 하이드록시메틸, 에톡시, 사이클로프로필메톡시, 디메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 디메틸아미노카보닐메틸 및 모르폴리닐메틸을 포함한다.

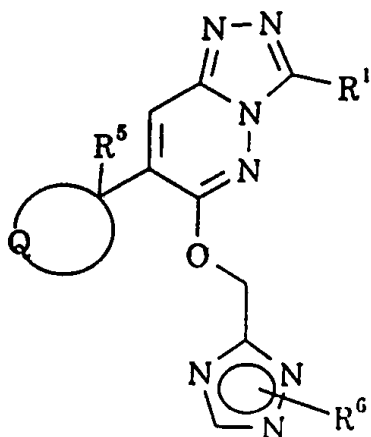
R^{22} 의 특정 가치물은 시아노페닐, 하이드록시메틸-페닐, 피라졸릴, 디메틸-피라졸릴, 메틸-이속사졸릴, 티아졸릴, 메틸-티아졸릴, 에틸-티아졸릴, 이미다졸릴, 메틸-이미다졸릴, 에틸-이미다졸릴, 벤질-이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 메틸-옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 메틸-트리아졸릴, 프로필-트리아졸릴, 벤질-트리아졸릴, 피리디닐메틸-트리아졸릴, 시아노메틸-트리아졸릴, 디메틸아미노메틸-트리아졸릴, 아미노메틸-트리아졸릴, 디메틸아미노메틸-트리아졸릴, 디메틸아미노카보닐메틸-트리아졸릴, N-메틸피페리디닐-트리아졸릴, 피롤리디닐메틸-트리아졸릴, 피페라지닐메틸-트리아졸릴, 모르폴리닐메틸-트리아졸릴, 메틸-테트라졸릴, 피리디닐, 메틸-피리디닐, 디메틸-피리디닐, 에톡시-피리디닐, 사이클로프로필메톡시-피리디닐, 피리다지닐, 클로로-피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 및 퀴녹살리닐을 포함한다.

R^{22} 의 특정 가치물은 시아노페닐, 하이드록시메틸-페닐, 피라졸릴, 디메틸-피라졸릴, 메틸-이속사졸릴, 티아졸릴, 메틸-티아졸릴, 에틸-티아졸릴, 이미다졸릴, 메틸-이미다졸릴, 에틸-이미다졸릴, 벤질-이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 메틸-옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 메틸-트리아졸릴, 프로필-트리아졸릴, 벤질-트리아졸릴, 피리디닐메틸-트리아졸릴, 시아노메틸-트리아졸릴, 디메틸아미노메틸-트리아졸릴, 디메틸아미노메틸-트리아졸릴, 디메틸아미노카보닐메틸-트리아졸릴, 모르폴리닐메틸-트리아졸릴, 메틸-테트라졸릴, 피리디닐, 메틸-피리디닐, 디메틸-피리디닐, 에톡시-피리디닐, 사이클로프로필메톡시-피리디닐, 피리다지닐, 클로로-피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 및 퀴녹살리닐을 포함한다.

R^{22} 의 바람직한 가치물은 메틸-트리아졸릴이다.

상기 화학식 II B의 화합물의 특정 서브셋트는 하기 화학식 II C의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

화학식 II C



상기식에서,

R¹은 상기 화학식 I에 관하여 정의된 바와 같고,

Q는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 환의 잔기이고,

R⁵는 수소 또는 메틸이고,

R⁶은 수소 또는 메틸이다.

상기 화학식 II C에 관하여, R¹은 적합하게는 페닐이다.

바람직한 양태에서, Q는 적합하게는 사이클로부틸 환의 잔기이다.

적합하게는, R⁵는 수소이다.

적합하게는, R⁶은 메틸이다.

본 발명의 범주에 속하는 특정 화합물은:

3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-메타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3,7-디페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

7,8-디메틸-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-메틸-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-에틸-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7,8-벤조-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

8-메틸-3,7-디페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-메타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,3a,4,7-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌;

3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,3a,4,8-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌;

8-메틸-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-(7,8-펜타노)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

8,8-디메틸-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-7-(피페리딘-1-일)-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-페닐-7-(피리딘-4-일)-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-6,7,8,9-테트라하이드로-1,2,3a,4,8-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌;

3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-6,7,8,9-테트라하이드로-1,2,3a,4,7-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌;
 7-메틸-3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-6,7,8,9-테트라하이드로-1,2,3a,4,7-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌;
 3-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-7-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-프로파노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 3-(4-메틸)페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 3-(3-메톡시)페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 3-(2-플루오로)페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 3-(3-피리딜)-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 3-사이클로프로필-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 6-[(6-메틸)-2-피리딜]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 6-[(3-메틸)-2-피리딜]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 6-[(4-메틸)-2-피리딜]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 6-[(5-메틸)-2-피리딜]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 3-페닐-6-(3-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 3-페닐-6-(4-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 3-페닐-6-[2-(1-메틸)이미다졸릴]메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 6-(3-시아노페닐)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 6-[1-(3,5-디메틸)피라졸릴]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 6-[4-(2-메틸)티아졸릴]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 3-페닐-6-(2-퀴녹살리닐)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 3-페닐-6-(3-피리다지닐)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 6-(1-벤질이미다졸-2-일)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 3-페닐-6-(이소퀴놀린-1-일)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 6-(1-에틸이미다졸-2-일)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 3-페닐-6-(1-피라졸릴)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 3-페닐-6-(N-피롤리딘카보닐)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 6-[4-(3-메틸)피리딜]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 3-페닐-6-(2-퀴놀리닐)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;
 6-(2-이미다졸릴)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

라진;

3-페닐-6-(2-티아졸릴)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-[2-(5-메틸)티아졸릴]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-[2-(4-메틸)티아졸릴]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-[2-(3,5-디메틸)피리딜]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(2-피라지닐)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-[2-(4,6-디메틸)피리딜]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(4-티아졸릴)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-[2-(5,6-디메틸)피리딜]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(4-메틸이미다졸-2-일)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(4-피리미디닐)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-[4-(2-에틸)티아졸릴]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(6-클로로피리다진-3-일)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(2-이미다졸릴)메틸옥시-3-(4-메틸페닐)-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(4-하이드록시메틸페닐)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(4-하이드록시부틸)옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(4-하이드록시메틸사이클로헥실)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(3-하이드록시메틸페닐)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(3-사이클로프로필메틸옥시-2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(3-에톡시-2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(6-메틸피리딘-2-일)메틸옥시-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3,7-디페닐-6-(2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3,7-디페닐-6-(2-프로필-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3,7-디페닐-6-(1-프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(3-메틸-3H-이미다졸-4-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(5-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(3-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-(4-메톡시페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(3-메틸피리딘-2-일메톡시)-3-페닐-7-(피페리딘-1-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-(모르폴린-4-일)-3-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-페닐-7-(피리딘-3-일)-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 8-메틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-(모르폴린-4-일)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-(모르폴린-4-일)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로헥실-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로헥실-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 8-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로부틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-3급-부틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로부틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-에틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-3급-부틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-에틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-메틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-(1-메틸사이클로부틸)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로부틸-3-페닐-6-(2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-6-(피리딘-2-일메톡시)-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-3-(2,4-디플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(피리딘-4-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-3-(2-플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-3-(2-플루오로페닐)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-3-(2-플루오로페닐)-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-3-(2,4-디플루오로페닐)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-3-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-8-메틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-3-페닐-6-(2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-(4-메틸페닐)-7-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-(4-메틸페닐)-6-(3-메틸피리딘-2-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일메톡시)-3-(4-메틸페닐)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-7-(티오모르폴린-4-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-[2-(4-메틸티아졸-5-일)에톡시]-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 (±)-7-(2-메틸피롤리딘-1-일)-3-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-7-(피리딘-4-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-이소프로필-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-사이클로프로필-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-(2-플루오로페닐)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-(2-플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-3-(피리딘-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-3-(피리딘-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-(푸란-3-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-페닐-3-(티오펜-2-일)-6-(2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-(푸란-2-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-페닐-7-(티오펜-3-일)-6-(2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-7-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-7-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-(푸란-2-일)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-(푸란-2-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-(4-플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3,7-디페닐-6-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3,7-디페닐-6-(피라진-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-(4-메틸페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(4-메틸티아졸-2-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(5-메틸티아졸-2-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3,7-디페닐-6-(피리미딘-4-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3,7-디페닐-6-(피리다진-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-(모르폴린-4-일)-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3,7-디페닐-6-(티아졸-4-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(5-메틸이속사졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-(3-플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-(모르폴린-4-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3,7-디페닐-6-(피리미딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-(1-메틸사이클로부틸)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-이소프로필-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-3급-부틸-3-(2-플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-3-(4-메톡시페닐)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

리다진;

7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-사이클로펜틸-3-(푸란-2-일)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-사이클로펜틸-3-(푸란-2-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-(3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일옥시메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일아세트니트릴;

7-(1-메틸사이클로프로필)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-(1-메틸사이클로프로필)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-(3-플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(3-메틸피리딘-2-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-(5-메틸티오펜-2-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

2-[3-(3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일옥시메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-N,N-디메틸아세트아미드;

3,7-디페닐-6-[1-(피리딘-2-일메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시]-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(1-벤질-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

2-[5-(3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일옥시메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]아세트아미드;

N-[2-[3-(3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일옥시메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]-N,N-디메틸아민;

3,7-디페닐-6-(피리미딘-5-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-[1-(2-(모르폴린-4-일)-에틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시]-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-7-(피롤리딘-1-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-(5-클로로티오펜-2-일)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-(5-클로로티오펜-2-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(1H-벤즈이미다졸-2-일메톡시)-3-(2,4-디플루오로페닐)-7-(1-메틸사이클로펜틸)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-(푸란-3-일)-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

7-사이클로부틸-3-페닐-6-(프로프-2-이닐옥시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

(7-사이클로부틸-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일옥시)아세트니트릴;

N-[4-(7-사이클로부틸-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b])피리다진-6-일옥시]부트-2-이닐]-N,N-디메틸아민;

2-[3-(3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일옥시메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸아민;

3,7-디페닐-6-[1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시]-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시]-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3,7-디페닐-6-[1-(2-(피페라진-1-일)에틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시]-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(2,4-디플루오로페닐)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-(사이클로부트-1-에닐)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-(푸란-3-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

N,N-디에틸-N-[6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-7-일]아민;

7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(2,4-디플루오로페닐)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-(1,1-디메틸프로필)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(4-플루오로페닐)-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(4-플루오로페닐)-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(2-플루오로페닐)-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-(2-플루오로페닐)-7-(1-메틸사이클로부틸)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-(2-플루오로페닐)-7-(1-메틸사이클로부틸)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(2-플루오로페닐)-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

8-메틸-7-(1-메틸사이클로부틸)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

8-메틸-7-(1-메틸사이클로부틸)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-7-(피롤리딘-1-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-사이클로부틸-8-메틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-사이클로부틸-8-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(2-플루오로페닐)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(2-플루오로페닐)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-사이클로부틸-6-[4-(2,6-디메틸모르폴린-4-일)부트-2-일옥시]-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진; 및 이의 염 및 프로드러그를 포함한다.

또한 본 발명에 의해 불안 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 정의된 바와 같은 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드러그를 투여함을 포함하는, 불안 치료 및/또는 예방 방법이 제공된다.

본 발명에 의해 경련 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 정의된 바와 같은 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드러그를 투여함을 포함하는, 경련 치료 및/또는 예방 방법(예를 들면, 간질 또는 관련 질환을 겪는 환자의 경우)이 추가로 제공된다.

기타 양상에서, 본 발명은 사람 GABA_A 수용체의 벤조디아제핀 결합 부위의 조절인자로 사람 GABA_A 수용체의 $\alpha 3$ 서브유닛에 대한 결합 친화성(K_i)이 10nM 이하이고, 사람 GABA_A 수용체의 $\alpha 3$ 서브유닛을 발현시키는 안정하게 형질감염된 재조합 세포 라인에서 GABA EC₂₀ 반응에 대해 40% 이상의 상승 작용을 나타내고, 사람 GABA_A 수용체의 $\alpha 1$ 서브유닛을 발현시키는 안정하게 형질감염된 재조합 세포 라인에서 GABA EC₂₀ 반응에 대해 30% 이하의 상승 작용을 나타내는 비진정 불안제거 화합물을 제공한다.

본 발명의 이러한 양상에서, 사람 GABA_A 수용체의 $\alpha 3$ 서브유닛에 대한 결합 친화성(K_i)은 편의상 하기 기술된 분석에서 측정된 바와 같다. 본 발명의 이러한 양상을 충족시키는 화합물의 $\alpha 3$ 서브유닛 결합 친화성(K_i)은 10nM 이하, 바람직하게는 2nM 이하, 보다 바람직하게는 1nM 이하이다.

본 발명의 이러한 양상에서, 사람 GABA_A 수용체의 $\alpha 3$ 및 $\alpha 1$ 서브유닛을 발현시키는 안정하게 형질감염된 세포 라인에서 GABA EC₂₀ 반응의 상승 작용은 편의상 문헌[참조: Wafford et al., Mol. Pharmacol., 1996, 50, 670-678]에 기술된 프로토콜과 유사한 방법으로 측정될 수 있다. 상기 방법을 안정하게 형질감염된 진핵세포, 전형적으로 안정하게 형질감염된 마우스 Ltk-섬유아세포 세포의 배양물을 사용하여 적절하게 수행할 수 있다.

본 발명의 이러한 양상을 충족시키는 화합물은 사람 GABA_A 수용체의 $\alpha 3$ 서브유닛을 발현시키는 안정하게 형질감염된 재조합 세포 라인에서 GABA EC₂₀ 반응에 대해 40% 이상, 바람직하게는 50% 이상, 보다 바람직하게는 60% 이상의 상승 작용을 나타낼 수 있다. 또한, 본 발명의 이러한 양상을 충족시키는 화합물은

사람 GABA_A 수용체의 $\alpha 1$ 서브유닛을 발현시키는 안정하게 형질감염된 재조합 세포 라인에서 GABA EC₂₀ 반응에 대해 30% 이하, 바람직하게는 20% 이하, 보다 바람직하게는 10% 이하의 상승 작용을 나타낼 수 있다.

본 발명의 이러한 양상을 충족시키는 화합물은 상승된 플러스 메이즈 및 식음 시험[참조 문헌: Dawson et al., Psychopharmacology, 1995, 121, 109-117]의 조건을 갖춘 억제에서 포지티브 반응에 의해 입증된 바와 같이, 불안제거 활성을 나타낸다. 또한, 본 발명의 이러한 양상을 충족시키는 화합물은 반응 강도(쇄-당김)시험[참조 문헌: Bayley et al., J. Psychopharmacol., 1996, 10, 206-213]으로부터 수득된 적합한 결과에 의해 확인된 바와 같이, 실질적으로 비진정시킨다.

본 발명의 이러한 양상을 충족시키는 화합물은 또한 항경련 활성을 나타낸다. 이는 문헌[참조: Bristow et al., in J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 279, 492-501]에 기술된 것과 유사한 프로토콜을 수반하는, 랫트 및 마우스에서의 펜티렌테트라졸-유도된 발작 차단능에 의해 입증된다.

작용 효과를 나타내기 위해, 본 발명의 이러한 양상을 충족시키는 화합물은 소위 "혈액-뇌 장벽"을 가로질 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 이러한 양상을 충족시키는 화합물을 경구 투여하여 유의한 치료학적 작용을 나타낼 수 있다.

본 발명의 이러한 양상을 충족시키는 대표적 화합물은 7-사이클로부틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일 메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진이다.

추가적 양상에서, 본 출원은

(1) 시험 화합물의 패널을 (a) 사람 GABA_A 수용체의 $\alpha 3$ 서브유닛을 발현시키는 안정하게 형질감염된 재조합 세포 라인; 및 (b) 사람 GABA_A 수용체의 $\alpha 1$ 서브유닛을 발현시키는 안정하게 형질감염된 재조합 세포 라인과 접촉시키는 단계;

(2) 안정하게 형질감염된 세포 라인 (a) 및 (b) 각각에서 각각의 시험 화합물에 의해 나타내는 GABA_A EC₂₀ 반응의 상승 작용을 측정하는 단계; 및

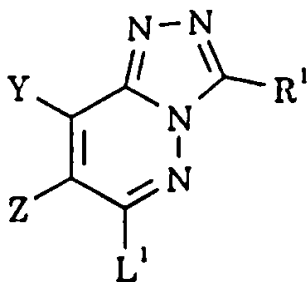
(3) $\alpha 3$ 서브유닛을 발현시키는 세포 라인에서 GABA EC₂₀ 반응에 대해 40% 이상의 상승 작용을 나타내고, $\alpha 1$ 서브유닛을 발현시키는 세포 라인에서 GABA EC₂₀ 반응에 대해 30% 이하의 상승 작용을 나타내는 시험 화합물을 선택하는 단계를 포함하는, 비진정 불안제거 화합물에 대한 차단 방법을 제공한다.

또한 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 관련하여 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 바람직하게는 이러한 조성물은 경구, 비경구, 비강내, 설하 또는 직장내 투여용; 또는 흡입 또는 취입에 의한 투여용의 정제, 환제, 캡슐, 분말, 과립, 무균질 비경구 용액 또는 현탁액, 계량 에어로졸 또는 액체 분무형, 드롭스, 앰플, 자동-주입 장치 또는 좌약과 같은 단위 투여형이다. 정제와 같은 고체 조성물의 제조를 위해, 주요 활성 성분을 약제학적 담체, 예를 들면 옥수수 전분, 락토스, 수크로즈, 소비톨, 활석, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 디칼슘 인산 또는 검과 같은 통상적인 정제화 성분, 및 물과 같은 기타 약제학적 희석제와 혼합하여 본 발명의 화합물의 균질 혼합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 함유하는 고체 예비제조 조성물을 형성한다. 이러한 예비제조 조성물을 균질하다고 언급할 경우, 이는 활성 성분이 조성물을 통해 균일하게 분산되어 조성물이 정제, 환제 및 캡슐과 같은 균등하게 효과적인 단위 투여형으로 신속하게 세분될 수 있음을 의미한다. 이어서 이러한 고체 예비제조 조성물을 본 발명의 활성 성분 0.1 내지 약 500mg을 함유하는 상기 유형의 단위 투여형으로 세분된다. 전형적인 단위 투여형은 활성 성분 1 내지 100mg, 예를 들면 1, 2, 5, 10, 25, 50 또는 100mg을 함유한다. 신규 조성물의 정제 또는 환제는 피복되거나 그렇지 않으면 배합되어 장기 작용의 장점을 제공하는 투여형을 제공할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투여 성분 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있는데, 후자는 전자상에서 덮개 형태로 존재한다. 2가지 성분은 위에서의 분해를 지지하고 내부 성분이 손상되지 않은 채 십이지장으로 통과하도록 허용하는 장내층에 의해 분리되거나 방출시 지연될 수 있다. 다양한 물질을 이러한 장내층 또는 코팅물에 대해 사용할 수 있는데, 이러한 물질은 다수의 중합체산 및 셀락, 세틸 알콜 및 셀룰로즈 아세테이트와 같은 물질과 중합체산과의 혼합물을 포함한다.

본 발명의 신규 조성물이 경구 또는 주입에 의한 투여형으로 도입될 수 있는 액체형은 수성액, 적합하게는 풍미화 시럽, 수성 또는 유성 현탁액, 및 면실유, 참기름, 코코넛유 또는 땅콩유와 같은 식용유와의 풍미화 에멀전 뿐만 아니라 엘릭시르 및 유사한 약제학적 부형제를 포함한다. 수성 현탁액에 대한 적합한 분산 또는 현탁제는 트래거캔스, 아카시아, 알기네이트, 덱스트란, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 폴리비닐-피롤리돈 또는 젤라틴과 같은 합성 및 천연 검을 포함한다.

불안 치료시, 적합한 투여량은 일일 약 0.01 내지 250mg/kg, 바람직하게는 일일 약 0.05 내지 100mg/kg, 특히 일일 약 0.05 내지 5mg/kg이다. 화합물을 일일 1 내지 4회의 섭생으로 투여할 수 있다.

상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물을 하기 화학식 IV의 화합물과 반응시킴을 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다:

화학식 III**화학식 IV**

상기식에서,

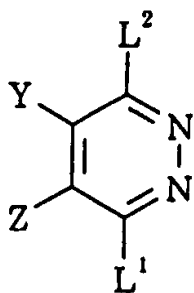
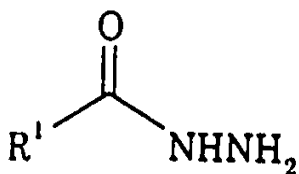
Y, Z, R¹ 및 R²는 상기 정의된 바와 같고,

L¹은 적합한 이탈기이다.

이탈기 L¹은 전형적으로 할로겐 원자, 특히 클로로이다.

화학식 III과 IV간의 반응을 편의상 수소화나트륨 또는 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드와 같은 강염기의 존재하에 적합한 용매, 전형적으로 N,N-디메틸-포름아미드에 반응물을 교반시킴으로써 수행한다.

상기 화학식 III의 중간체를 하기 화학식 V의 화합물을 실질적으로 동량인 하기 화학식 VI의 하이드라진 유도체와 반응시킨 후에, 필요할 경우, 수득된 이성질체 혼합물을 통상적인 방법에 의해 분리함으로써 제조할 수 있다:

화학식 V**화학식 VI**

상기식에서,

Y, Z, R¹ 및 L¹은 상기 정의된 바와 같고,

L²은 적합한 이탈기이다.

이탈기 L²는 전형적으로 할로겐 원자, 특히 클로로이다. 화학식 V의 중간체에서, 이탈기 L¹ 및 L²는 동일하거나 상이할 수 있으나, 적합하게는 동일하고, 바람직하게는 둘 다 클로로이다.

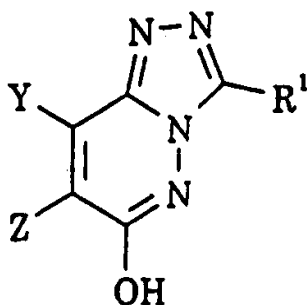
화학식 V와 VI간의 반응을 편의상 트리메틸아민과 같은 염기의 존재하에, 크실렌 또는 1,4-디옥산과 같

은 불활성 용매에서 전형적으로 환류에서 반응물을 가열시킴으로써 수행한다.

Y 및 Z가 상이할 경우, 화학식 V와 VI간의 반응은 상기와 같이, 일반적으로 하이드라진 유도체 VI이 이탈기 L^1 또는 L^2 를 대체하는가에 따라 이성질형 생성물의 혼합물을 생성시킬 수 있다. 따라서, 화학식 III의 목적하는 생성물 외에, Y 및 Z 잔기가 역전되는 이성질형 화합물을 일반적으로 일정량 수득할 수 있다. 이러한 이유로, 일반적으로 수득된 이성질체 혼합물을 크로마토그래피와 같은 통상적인 방법으로 분리하는 것이 필요할 수 있다.

기타 방법에서, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 하기 화학식 VII의 화합물을 하기 화학식 VIII의 화합물과 반응시킴을 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다:

화학식 VII



화학식 VIII



상기식에서,

Y, Z, R^1 및 R^2 는 상기 정의된 바와 같고,

L^3 은 적합한 이탈기이다.

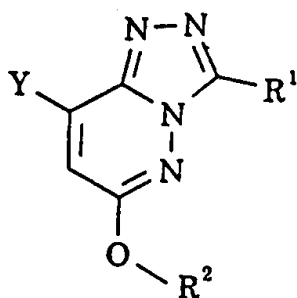
이탈기 L^3 은 적합하게는 할로겐 원자, 전형적으로 클로로 또는 브로모이다.

화학식 VII과 VIII간의 반응을 편의상 수소화나트륨과 같은 강염기의 존재하에 적합한 용매, 전형적으로 N,N-디메틸포름아미드에 반응물을 교반시킴으로써 수행한다.

상기 화학식 VII의 중간체를 편의상 상기 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물을 알카리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화나트륨과 반응시켜 제조할 수 있다. 반응을 이상적으로 용매의 환류 온도에서 수성 1,4-디옥산과 같은 불활성 용매에서 편의상 수행한다.

추가적 방법에서, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 질산은 및 과황산암모늄의 존재하에 화학식 $Z-CO_2H$ 의 화합물을 하기 화학식 IX의 화합물과 반응시킴을 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다:

화학식 IX



상기식에서,

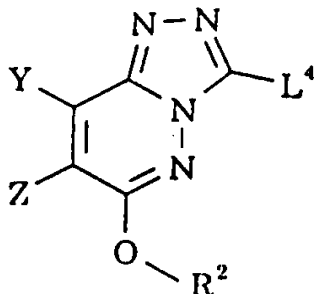
Y, Z, R^1 및 R^2 는 상기 정의된 바와 같다.

반응을 편의상 적합한 용매에서 산성 조건하에, 예를 들어 물 또는 수성 아세토니트릴에서 황산을 사용하여 전형적으로 승온에서 수행한다.

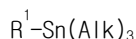
화학식 IX의 중간체는 Z가 수소인 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 상응하므로, 이를 상응하는 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해 상기와 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

또한 추가의 방법에서, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 전이 금속 촉매의 존재하에 하기 화학식 X의 화합물을 하기 화학식 XI의 화합물과 반응시킴을 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다:

화학식 X



화학식 XI



상기식에서,

Y, Z, R¹ 및 R²는 상기 정의된 바와 같고,

Alk는 C₁₋₆ 알킬 그룹, 전형적으로 n-부틸이고,

L⁴는 적합한 이탈기이다.

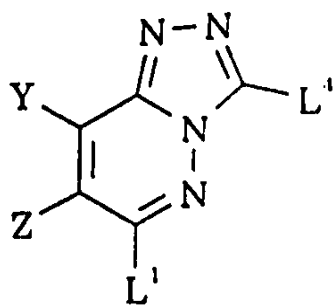
이탈기 L⁴는 적합하게는 할로겐 원자, 예를 들어 브로모이다.

화합물 X와 XI 간의 반응에 사용되는 적합한 전이 금속 촉매는 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)을 포함한다.

화합물 X와 XI 간의 반응을 편의상 N,N-디메틸포름아미드와 같은 불활성 용매에서 전형적으로 승온으로 수행한다.

화학식 X의 중간체를 화합물 III과 IV간의 반응에 대한 상기 조건과 유사한 조건하에 상기 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 XII의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다:

화학식 XII



상기식에서,

Y, Z, L¹ 및 L⁴는 상기 정의된 바와 같다.

이들이 시판되지 않을 경우, 화학식 IV, V, VI, VIII, XI 및 XII의 출발 물질을 하기 실시예에 기술된 방법과 유사한 방법 또는 당해 기술 분야에 충분히 공지된 표준 방법으로 제조할 수 있다.

상기 방법으로부터 초기에 수득된 모든 화학식 I의 화합물을 필요할 경우, 당해 기술 분야로부터 공지된 기술에 의해 추가의 화학식 I의 화합물로 연속적으로 제조할 수 있는 것으로 사료할 수 있다. 예를 들

면, R^3 이 수소인 상기 정의된 바와 같은 화학식 I J 또는 I K의 화합물을 표준 조건하에 촉매 수소화시켜 R^4 가 수소인 화학식 I G 또는 I H의 상응하는 화합물을 각각 수득할 수 있다. 또한, R^4 가 수소인 상기 정의된 바와 같은 화학식 I G 또는 I H의 화합물을 통상적인 환원 알킬화 방법, 예를 들어, 나트륨 시아노보로하이드리드와 같은 환원제의 존재하에 적합한 알데히드 또는 케톤으로 처리하여 R^4 가 C_{1-6} 알킬인 상응하는 화합물로 전환시킬 수 있다. 유사하게, R^2 가 비치환된 초기에 수득된 화학식 I의 화합물을 전형적으로 표준 알킬화 방법에 의해, 예를 들어, 수소화나트륨 및 N,N-디메틸포름아미드의 존재하에 할로알킬 유도체로, 또는 트리페닐포스핀 및 디에틸 아조디카복실레이트의 존재하에 하이드록시알킬 유도체로 처리하여 R^2 가 치환된 상응하는 화합물로 전환시킬 수 있다. 또한, R^2 가 시아노(C_{1-6})알킬인 초기에 수득된 화학식 I의 화합물을 나트륨 메톡사이드와 같은 염기의 존재하에 적합한 아실 하이드라진 유도체로 처리하여 상응하는 3-치환된 1,2,4-트리아졸-5-일(C_{1-6})알킬 유사체로 전환시킬 수 있다. R^2 치환체가 할로겐 원자, 예를 들어 클로로에 의해 치환된 초기에 수득된 화학식 I의 화합물을 R^2 치환체가 적합한 디(C_{1-6})알킬아민으로의 처리, 전형적으로 밀봉된 관내 1,4-디옥산과 같은 용매에서 가열하는 처리에 의해 디(C_{1-6})알킬아미노에 의해 치환된 상응하는 화합물로 전환시킬 수 있다.

본 발명에 따른 화합물을 제조하기 위한 상기 방법을 통해 입체이성질체의 혼합물을 제조할 경우, 이러한 이성질체를 예비 크로마토그래피와 같은 통상적인 기술에 의해 분리할 수 있다. 신규 화합물을 라세미형으로 제조할 수 있거나, 개별적인 거울상이성질체를 거울상특이적 합성 또는 분해에 의해 제조할 수 있다. 신규 화합물을, 예를 들면 예비 HPLC와 같은 표준 기술, 또는 (-)-디-p-톨루일-d-타르타르산 및/또는 (+)-디-p-톨루일-l-타르타르산과 같은 최적의 활성산과의 염 형성에 의한 부분입체이성질체쌍의 형성, 이어서 분획성 결정화 및 유리 염기의 생성에 의해 성분 거울상이성질체로 분해할 수 있다. 또한 신규 화합물을 부분입체이성질체 에스테르 또는 아미드의 형성, 이어서 키랄성 보조물의 크로마토그래피성 분리 및 제거에 의해 분해할 수 있다.

상기 합성 절차 중에 모든 관련 분자상의 민감성 또는 반응성 그룹을 보호하는 것이 필요하고/거나 바람직할 수 있다. 이를 문헌[참조: Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; and T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991]에 기술된 바와 같은 통상적인 보호 그룹에 의해 수행할 수 있다. 보호 그룹을 당해 기술 분야로부터 공지된 방법을 사용하여 용이한 후속 단계에서 제거할 수 있다.

하기 실시예는 본 발명에 따른 화합물의 제조를 예증한다.

본 발명에 따른 화합물은 Ltk 세포에서 안정하게 발현되는 $\alpha 2$ 또는 $\alpha 3$ 서브유닛을 함유하는 사람 GABA_A 수용체의 벤조디아제핀 결합 부위로의 [^{3} H]-플루마제닐의 결합을 일시적으로 억제한다.

시약

- 인산 완충 식염수(PBS).
- 분석 완충액: 10mM KH_2PO_4 , 100mM KCl, 실온에서 pH 7.4.
- [^{3} H]-플루마제닐($\alpha 1\beta 3\gamma 2$ 세포에 대해 18nM; $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ 세포에 대해 18nM; $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ 세포에 대해 10nM).
- 분석 완충액내 플루니트라제팜 100 μ M.
- 분석 완충액에 재현탁된 세포 (10ml당 1트레이).

세포 수집

상등액을 세포로부터 제거한다. PBS(약 20ml)를 가한다. 세포를 스크래핑시키고 50ml 원심분리관에 넣는다. 상기 방법을 추가 PBS 10ml로 반복하여 대부분의 세포가 제거되도록 한다. 세포를 벤츠포(benchtop) 원심분리에서 3000rpm로 20분동안 원심분리시켜 펠렛시킨 후에, 필요할 경우 냉동시킨다. 펠렛을 세포 트레이(25cm $\times$ 25cm)당 완충액 10ml에 재현탁시킨다.

분석을 깊은 96-웰 플레이트 또는 관에서 수행할 수 있다. 각각의 튜브는:

- 분석 완충액 300 μ l
- [^{3} H]-플루마제닐 50 μ l($\alpha 1\beta 3\gamma 2$ 에 대한 최종 농도: 1.8nM; $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ 에 대해: 1.8nM; $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ 에 대해: 1.0nM)
- 화합물을 10% DMSO(총량)에 용해시킬 경우의 완충액 또는 용매 담체(예: 10% DMSO) 50 μ l; 시험 화합물 또는 플루니트라제팜(비특이적 결합 측정용), 최종 농도 10 μ M
- 세포 100 μ l

분석물을 40℃에서 1시간동안 항온처리한 후에, 톰텍(Tomtec) 또는 브랜델(Brandel) 세포 수집기를 사용하여 GF/B 여과기로 여과하여 빙냉 분석 완충액 3 $\times$ 3ml로 세정한다. 여과기를 건조시키고 액체 섬광 계수기로 계측한다. 총 결합에 대한 기대치는 총 계수에 대해 3000 내지 4000dpm이고 액체 섬광 계수기를 사용할 경우 비특이적 결합에 대해 200dpm 이하이거나, 총 계수에 대해 1500 내지 2000dpm이고 멜티렉스(meltilex) 고체 섬광기로 계측할 경우 비특이적 결합에 대해 200dpm 이하이다. 결합 변수는 비선형 최소 제곱 회귀 분석에 의해 측정하는데, 이로부터 억제 상수 K_i 를 각각의 시험 화합물에 대해 산출할 수 있

다.

실시예를 수반하는 화합물을 상기 분석으로 시험하여, 이 모두가 사람 GABA_A 수용체의 $\alpha 2$ 및/또는 $\alpha 3$ 서브유닛으로부터의 [³H]Ro 15-1788 대체에 대해 100nM 이하의 K_i 값을 가지는 것으로 밝혀졌다.

실시예

실시예 1

3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

a) 4,5-디아자트리사이클로[6.2.2.2,7]도덱-2(7)-엔-3,6-디온

비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-2,3-디카복실산 안하이드라이드(문헌[참조: J.Org.Chem., 1993, 6740-6744]에 기술된 바와 같이 제조됨)(60.8g, 0.342mol)를 나트륨 아세테이트 트리하이드레이트(55.5g, 1.2mol eq) 및 하이드라진 하이드레이트(19.82mL, 1.2mol eq)와 함께 50% 수성 아세트산(1600mL)에 용해시킨다. 반응 혼합물을 환류하에 16시간동안 가열한 후에 냉각시킨다. 제조된 고체를 여과에 의해 수집하고 진공 오븐에서 80°C로 건조시키기 전에 물 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적하는 생성물을 수득한다(59.3g, 용점=214°C).

¹H NMR(250MHz, DMSO) δ 1.16(4H, d, J=7.1Hz), 1.69(4H, d, J=7.1Hz), 3.18(2H, s), 11.31(2H, br s, NH); MS(ES⁺) m/e 193[MH]⁺.

b) 3,6-디클로로-4,5-디아자트리사이클로[6.2.2.2,7]도데카-2(7),3,5-트리엔

실시예 1의 단계 a)로부터의 생성물(59.2g)을 옥시염화인(300mL)에 용해시키고 환류하에 14시간동안 가열한다. 용매를 진공하에 제거하고 2배의 톨루엔과 공비등시킨다. 잔사를 디클로로메탄(200mL)에 용해시켜 신속하게 교반하고 고체 및 수성 탄산수소나트륨을 (조심스럽게) 가하여 용액을 중화시킨다. 비등이 멈추었을 때, 유기층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄(2×200mL)으로 추출한다. 배합 유기층을 건조(MgSO₄)시키고, 여과시키며 증발시켜 목적하는 생성물을 수득한다.(59.5g, 용점 >370°C).

¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 1.39(4H, d, J=8.1Hz), 1.92(4H, d, J=8.1Hz), 3.47(2H, s); MS(ES⁺) m/e 229[MH]⁺.

c) 6-클로로-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

실시예 1의 단계 b)로부터의 생성물(2.5g, 0.011mol)을 벤조일하이드라진(1.65g, 1.1mol eq) 및 트리에틸아민(1.68mL, 1.1mol eq)와 함께 크실렌(50mL)에 현탁시키고 반응 혼합물을 환류하에 6일동안 가열한다. 용매를 고도의 진공하에 제거하고 잔사를 용출제로서 디클로로메탄내 0 내지 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜 정제한 후에 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 목적하는 생성물을 수득한다.(1.3g, 용점=186 내지 188°C).

¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 1.43-1.59(4H, m), 1.91-2.05(4H, m), 3.57(1H, s), 4.07 (1H, s), 7.58(3H, m), 8.58(2H, dd, J=7.8 및 1.5Hz); MS(ES⁺) m/e 311[MH]⁺.

C₁₇H₁₅ClN₄에 대한 원소분석

실측치: C, 65.56; H, 4.83; N, 17.74.

계산치: C, 65.70; H, 4.87; N, 18.03%

d) 3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-티아졸로[3,4-a]프탈라진

DMF(20mL)내 2-피리딜카비놀 용액(0.263mL, 0.0024mol)에 수소화나트륨(오일내 60% 분산 0.113g, 1.75mol eq)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 15분동안 교반한다. 이 후에, 실시예 1의 단계 c)로부터의 생성물(0.5g, 0.0016mol)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반한다. 용액이 혼탁해질 때까지 물을 가하고 추가 15분동안 교반한 후에 고체를 여과에 의해 수집한다. 상기 고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 목적하는 생성물을 수득한다.(0.112g, 용점=196 내지 198°C).

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 1.45(4H, m), 1.95(4H, m), 3.58(1H, s), 4.00(1H, s), 7.26(1H, m), 5.48(2H, s), 7.44-7.53(4H, m), 7.77(1H, m), 8.40(2H, dd, J=7.8 및 1.5Hz), 8.68(1H, m); MS(ES⁺) m/e 384[MH]⁺.

C₂₄H₂₁N₅O에 대한 원소분석

실측치: C, 71.76; H, 5.54; N, 18.03.

계산치: C, 72.04; H, 5.52; N, 18.26%.

실시예 2

3,7-디페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]-피리다진

상기 화합물을 단계 a)에서의 비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-2,3-디카복실산 안하이드라이드 대신 사용되는 무수페닐말레산과 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 단계 c)에서 제조된 7-페닐 이성질체를 8-페닐 이성질체보다 TLC상에서 서서히 처리하고 이러한 단계에서 용출제로서 디클로로메탄내 0 내지 5% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 부분이

성질체를 분리한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=203℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 5.65(2H, s), 7.24(1H, m), 7.34(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.53(6H, m), 7.69(3H, m), 8.07(1H, s), 8.41(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.65(1H, m); MS(ES^+) m/e 380[MH] $^+$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 72.59; H, 4.47; N, 18.04.

계산치: C, 72.81; H, 4.52; N, 18.46%.

실시에 3

3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 a)에서의 비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-2,3-디카복실산 안하이드라이드 대신 사용되는 테트라하이드로프탈릭 안하이드리드와 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=194℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.94(4H, m), 2.74(2H, m), 3.14(2H, m), 5.56(2H, s), 7.27(1H, m), 7.47(4H, m), 7.73(1H, m), 8.36(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.66(1H, m); MS(ES^+) m/e 358[MH] $^+$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 70.50; H, 5.25; N, 19.27.

계산치: C, 70.57; H, 5.76; N, 19.59%.

실시에 4

7,8-디메틸-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)에서의 3,6-디클로로-4,5-디아자트리사이클로[6.2.2.2,7]도데카-2(7),3,5-트리엔 대신 사용되는 3,6-디클로로-4,5-디메틸피리다진과 함께 실시예 1의 단계 c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=185℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 2.35(3H, s), 2.69(3H, s), 5.58(2H, s), 7.27(1H, m), 7.47(4H, m), 7.75(1H, ddd, $J=7.8, 7.8$ 및 1.8Hz), 8.37(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.65(1H, m); MS(ES^+) m/e 332 [MH] $^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 68.38; H, 4.82; N, 20.64.

계산치: C, 68.87; H, 5.17; N, 21.13%.

실시에 5

7-메틸-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)에서의 3,6-디클로로-4,5-디아자트리사이클로[6.2.2.2,7]도데카-2(7),3,5-트리엔 대신 사용되는 3,6-디클로로-4-메틸피리다진과 함께 실시예 1의 단계 c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 단계 c)에서 제조된 7-메틸 이성질체는 8-메틸 이성질체보다 TLC상에서 서서히 작용하고 용출제로서 디클로로메탄 0 내지 10% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 당해 단계에서 부분이성질체를 분리한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=199℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 2.42(3H, s), 5.59(2H, s), 7.28(1H, m), 7.49(4H, m), 7.76(1H, ddd, $J=7.8, 7.8$ 및 1.8Hz), 7.83(1H, s), 8.37(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.65(1H, m); MS(ES^+) m/e 318 [MH] $^+$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 68.09; H, 4.31; N, 22.01.

계산치: C, 68.12; H, 4.76; N, 22.06%.

실시에 6

7-에틸-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-비스-하이드로클로라이드

상기 화합물을 단계 a)에서의 비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-2,3-디카복실산 안하이드리드 대신 사용되는 무수에틸말레산[참조 문헌: Synth. Commun., 1990, 2491]과 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 단계 c)에서 제조된 7-에틸 이성질체는 8-에틸 이성질체보다 TLC상에서 서서히 작용하고 용출제로서 디클로로메탄 0 내지 10% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 당해 단계에서 부분이성질체를 분리한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=193℃.

^1H NMR(360MHz, DMSO) δ 1.31(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.81(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 5.85(2H, s), 7.58(3H, m), 7.80(1H, m), 7.99(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.23(3H, m), 8.34(1H, m), 8.84(1H, d, $J=4.7\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 332 [MH] $^+$.

C₁₉H₁₇N₅O·2HCl에 대한 원소분석

실측치: C, 56.20; H, 4.53; N, 17.28.

계산치: C, 56.45; H, 4.74; N, 17.32%

실시에 7

7,8-벤조-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 a)에서의 비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-2,3-디카복실산 안하이드리드 대신 사용되는 3,4-디하이드로-1,2-나프탈렌디카복실산 안하이드리드와 함께 실시에 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 단계 c)에서 제조된 7,8-벤조 이성질체는 9,10-벤조 이성질체보다 TLC상에서 서서히 작용하고 용출제로서 디클로로메탄내 0 내지 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 당해 단계에서 부분이성질체를 분리한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=240℃.

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 3.02(2H, t, J=7.9Hz), 3.38(2H, t, J=7.9Hz), 5.74(2H, s), 7.31(4H, m), 7.51(4H, m), 7.74(1H, m), 8.37(3H, m), 8.71(1H, m); MS(ES⁺) m/e 406 [MH]⁺.

C₂₅H₁₉N₅O에 대한 원소분석

실측치: C, 73.81; H, 4.48; N, 16.96.

계산치: C, 74.06; H, 4.72; N, 17.27%.

실시에 8

8-메틸-3,7-디페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 a)에서의 비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-2,3-디카복실산 안하이드리드 대신 사용되는 3-메틸-4-페닐 말레릭 안하이드리드와 함께 실시에 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 단계 c)에서 제조된 7-페닐-8-메틸 이성질체는 7-메틸-8-페닐 이성질체보다 TLC상에서 서서히 작용하고 용출제로서 디클로로메탄내 0 내지 15% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 당해 단계에서 부분이성질체를 분리한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=182℃.

¹H NMR(360MHz, DMSO) δ 2.45(3H, s), 5.50(2H, s), 7.30(2H, m), 7.54(8H, m), 7.77(1H, m), 8.25(2H, d, J=7.8Hz), 8.58(1H, m); MS (ES⁺) m/e 394 [MH]⁺.

C₂₄H₁₉N₅O·0.5EtOAc에 대한 원소분석

실측치: C, 72.05; H, 4.94; N, 16.55.

계산치: C, 72.27; H, 5.09; N, 16.86%.

실시에 9

(±)-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-메타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 a)에서의 비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-2,3-디카복실산 안하이드리드 대신 사용되는 2-노보네-2,3-디카복실릭 안하이드리드와 함께 실시에 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=182℃.

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 1.31(2H, m), 1.69(1H, d, J=9.2Hz), 1.95(1H, d, J=9.2Hz), 2.12(2H, m), 3.76(1H, s), 4.14(1H, s), 5.59(2H, s), 7.28(1H, m), 7.48(4H, m), 7.76(1H, m), 8.36(2H, d, J=7.8Hz), 8.68(1H, m); MS(ES⁺) m/e 370 [MH]⁺.

C₂₂H₁₉N₅O에 대한 원소분석

실측치: C, 71.53; H, 5.18; N, 18.96.

계산치: C, 72.08; H, 5.13; N, 18.89%.

실시에 10 및 11

3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,3a,4,7-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌 0.25 하이드레이트 및 3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,3a,4,8-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌 0.5 하이드레이트

a) 5-클로로-3-페닐-1,2,3a,4,7-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌 및 5-클로로-3-페닐-1,2,3a,4,8-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌

클로로이미데이트의 상기 1:1 혼합물을 비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-2,3-디카복실산 안하이드리드 대신 사용되는 3,4-피리딘디카복실릭 안하이드리드와 함께 실시에 1의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 혼합물에 대한 데이터:

¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.62(3H, m), 8.04(0.5H, dd, J=7.3, 1.5Hz), 8.38-8.46(2H, m), 8.71(0.5H, dd, J=7.3, 1.5Hz), 9.15(0.5H, d, J=8.0Hz), 9.17(0.5H, d, J=8.0Hz), 9.60(0.5H, s), 10.11(0.5H, s); MS(ES⁺) m/e 284 [MH]⁺, 282 [MH]⁺.

b) 3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,3a,4,7-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌 0.25 하이드레이트 및 3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,3a,4,8-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌 0.5 하이드레이트

수소화나트륨(오일내 60% 분산 76mg, 1.9mmol)을 무수 DMF(10mL)내 2-피리딜카비놀 용액(180mL, 1.9mmol)에 실온에서 질소하에 가한다. 45분 후에 실시예 a)로부터의 클로로이미데이트 혼합물(380mg, 1.35mmol)을 가한다. 실온에서 추가 1시간 후에 반응 혼합물을 물(200mL)로 희석시키고 디클로로메탄(400mL 및 2×200mL)로 세정한다. 배합된 추출물을 염수(100mL)로 세정하고 건조(MgSO₄)시키고, 여과하여 증발시킨다. 잔사를 메탄올로부터 재결정화하여 프탈라진 혼합물을 통상적인 크로마토그래피에 의해 분리될 수 없는 1:1 혼합물로서 수득한다. 2개의 이성질체를 피클(Pirkle)형 3,5-디니트로벤조일 페닐 글리신 칼럼을 사용하여 예비적인 HPLC에 의해 분리하여 하기 용출물을 수득한다:

첫 번째 용출: -3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,3a,4,7-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌 0.25 하이드레이트: 융점 > 190°C;

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 5.79(2H, s), 7.34-7.37(1H, m), 7.52-7.58(3H, m), 7.61(1H, d, J=7.9Hz), 7.83(1H, t, J=7.7Hz), 8.34(2H, d, J=8.9Hz), 8.47(1H, d, J=7.8Hz), 8.90(1H, d, J=4.0Hz), 9.11(1H, d, J=5.3Hz), 9.61(1H, s); (nOe 데이터를 사용하여 부분입체화학을 확립한다). MS(ES⁺) m/e 355[MH]⁺.

C₂₀H₁₄N₆O. 0.25H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 67.00; H, 3.87; N, 23.37.

계산치: C, 66.93; H, 4.07; N, 23.42%; 및

두 번째 용출: -3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,3a,4,8-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌 0.5 하이드레이트: 융점 > 170°C;

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 5.75(2H, s), 7.33-7.37(1H, m), 7.50-7.60(4H, m), 7.82(1H, t, J=7.8Hz), 8.07(1H, d, J=5.3Hz), 8.29-8.33(2H, m), 8.68-8.70(1H, m), 9.05(1H, d, J=5.3Hz), 10.03(1H, s); (nOe 데이터를 사용하여 부분입체화학을 확립한다). MS(ES⁺) m/e 355[MH]⁺.

C₂₀H₁₄N₆O. 0.5H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 66.25; H, 3.89; N, 22.73.

계산치: C, 66.11; H, 4.16; N, 23.13%.

실시예 12

(±)-8-메틸-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

a) 에틸 4-메틸-2-(트리플루오로메탄설폰닐옥시)사이클로헥스-1-엔카복실레이트

-10°C에서 디클로로메탄(500mL)내 에틸 4-메틸-2-사이클로헥사노-1-카복실레이트(50g, 0.27mol) 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(52mL, 0.3mol)을 가하고 온도를 -5 내지 -10°C로 유지하면서 트리플루오로메탄설폰닐 클로라이드(57mL, 0.3mol)를 적가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 3시간동안 교반한다. TLC가 반응 80%를 나타내고, -5°C로 냉각시키고 추가의 N,N-디이소프로필에틸아민(14mL, 0.1mol) 및 이어서 트리플루오로메탄설폰닐 클로라이드(15.5mL, 0.1mol)을 가하고 반응 혼합물을 15시간동안 실온에서 교반한다. 혼합물을 냉수(2×200mL), 냉 포화 중탄산나트륨(2×200mL) 및 염수(1×200mL)로 세정한다. 유기층을 건조(MgSO₄)시키고, 여과시키고 증발시켜 목적하는 생성물(85g)을 무색 오일로서 수득한다.

¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 1.04(3H, d, J=6.5Hz), 1.43(3H, m), 1.73-2.09(4H, m), 2.39-2.63(3H, m), 4.25(2H, m).

b) 1-에틸 2-메틸 4-메틸사이클로헥스-1-엔-1,2-디카복실레이트

-20°C에서 DMF (500mL)내 실시예 12의 단계 a로부터의 생성물(85g, 0.27mol) 용액에 팔라듐(II)아세테이트(1.85g, 0.0083mol), 비스(디페닐포스피노)페로센(9g, 0.0162mol), 메탄올(250mL) 및 트리에틸아민(75.5mL, 0.54mol)을 가한다. 일산화탄소를 용액을 통해 15분동안 통과시킨 후에 반응을 60°C로 가열하고 일산화탄소 대기하에 15분동안 정치시킨다. 용액을 냉각시키고 용매를 고도의 진공하에 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시킨 후에 물(4×200mL) 및 염수(1×200mL)로 세정한다. 유기층을 건조(MgSO₄)시키고, 여과시키고 증발시켜 헥산내 0 내지 10% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제된 조 생성물을 수득하여 목적하는 생성물(27g)을 담황색 오일로서 수득한다.

¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 1.12(3H, d, J=6.5Hz), 1.33(3H, m), 1.70-1.96(4H, m), 2.35-2.61(3H, m), 3.73(3H, s), 4.25(2H, m).

c) 4-메틸사이클로헥스-1-엔-1,2-디카복실산

메탄올(200mL)내 실시예 12의 단계 b로부터의 생성물(33g, 0.15mol) 용액에 물(20mL) 중 수산화칼륨(32.7g, 0.6mol) 용액을 가하고 환류에서 15시간동안 가열한다. 용액을 냉각시키고 용매를 고도의 진공하에 제거하고 물(200mL)을 가한 후에 pH가 2가 될 때까지 농축된 염산을 가한다. 수성층을 디클로로메탄(5×200mL)으로 추출하고, 배합된 유기층을 염수(1×200mL)로 세정하고, 건조(MgSO₄)시키고, 여과시키고 증발시켜 목적하는 생성물을 담황색 오일(16.7g)로서 수득한다.

^1H NMR(250MHz, DMSO) δ 1.15(3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.21(1H, m), 1.86(3H, m), 2.37(3H, m), 3.34(2H, bs).

d) 4-메틸-(3,4,5,6-테트라하이드로)프탈릭 안하이드리드

실시에 12의 단계 c로부터의 생성물(16.5g, 0.89mol)을 무수아세트산(200mL)에서 15시간동안 환류시킨다. 무수아세트산을 고도의 진공하에 제거하고, 잔사를 톨루엔에 용해시킨 후에 증발시켜 목적하는 생성물을 오일(15.2g)로서 수득한다.

^1H NMR(250MHz, DMSO) δ 1.03(3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.21(1H, m), 1.96(3H, m), 2.23(3H, m).

e) 6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로프탈라진-1,4-디온

상기 화합물을 비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-2,3-디카복실산 안하이드리드 대신 4-메틸-(3,4,5,6-테트라하이드로)프탈릭 안하이드리드를 사용하여 실시예 1의 단계 a)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(250MHz, DMSO) δ 1.13(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.19(1H, m), 1.76(3H, m), 2.29(1H, m), 2.50(2H, m), 11.2(2H, bs); MS (ES^+) m/e 181 [MH] $^+$.

f) 1,4-디클로로-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로프탈라진

상기 화합물을 4,5-디아자트리사이클로[6.2.2.2,7]도덱-2(7)-엔-3,6-디온 대신 6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로프탈라진-1,4-디온을 사용하여 실시예 1의 단계 b)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.29(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.90(4H, m), 2.54(1H, m), 2.93(1H, m), 3.18(1H, m); MS (ES^+) m/e 217 + 219 [MH] $^+$.

g) (±)-6-클로로-8-메틸-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진 및 (±)-6-클로로-9-메틸-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 3,6-디클로로-4,5-디아자트리사이클로[6.2.2.2,7]-도덱-2(7),3,5-트리아젠 대신 1,4-디클로로-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로프탈라진을 사용하여 실시예 1의 단계 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 반응으로 약 1:1 비율의 표제 화합물의 혼합물을 수득한다. 화합물을 당해 단계에서 분리시키지 않는다. 표제 화합물의 혼합물에 대한 데이터:

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.12(3H, m), 1.44(1H, m), 2.21(2H, m), 2.77(3H, m), 3.40(1H, m), 7.74(3H, m), 8.43(2H, m); MS (ES^+) m/e 299 + 301 [MH] $^+$.

h) (±)-8-메틸-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진 대신 실시예 12의 단계 g)로부터의 혼합물을 사용하여 실시예 1의 단계 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 2개의 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피, 디클로로메탄/0 내지 8% 메탄올을 사용하여 분리한다. 고급 R_f 생성물을 에틸 아세테이트/디클로로메탄으로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, DMSO) δ 1.23(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.05(2H, m), 2.35(1H, m), 3.00(2H, m), 3.24(1H, m), 5.71(2H, s), 7.58(5H, m), 8.08(1H, m), 8.36(2H, m), 8.80(1H, m); 융점 185 내지 187°C; MS (ES^+) m/e 372 [MH] $^+$.

저급 R_f 생성물을 또한 분리시켜 (±)-9-메틸-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진임이 나타났다. 표제 화합물에 대한 데이터는 트리플루오로아세테이트 염에 대한 것이다;

^1H NMR(250MHz, DMSO) δ 1.13(3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.24(1H, m), 1.96(2H, m), 2.80(3H, m), 3.16(1H, m), 5.60(2H, s), 7.70(5H, m), 8.08(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.20(2H, m), 8.65(1H, m); 융점 152 내지 154°C; MS (ES^+) m/e 372 [MH] $^+$. 구조를 COSY 및 NOE 실험에 의해 입증한다.

실시에 13

3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-(7,8-펜타노)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 a)의 비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-2,3-디카복실산 안하이드리드 대신 사용되는 1-사이클로헥텐-1,2-디카복실릭 안하이드리드[참조 문헌: Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A, 1978, 87A(10), 371]와 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=208°C.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.71(2H, m), 1.81(2H, m), 1.99(2H, m), 3.01(2H, m), 3.38(2H, m), 5.58(2H, s), 7.28(1H, m), 7.48(4H, m), 7.76(1H, m), 8.37(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.67(1H, m); MS (ES^+) m/e 372 [MH] $^+$.

$C_{22}H_{21}N_5O$. 0.1H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 70.52; H, 5.25; N, 18.44.

계산치: C, 70.80; H, 5.72; N, 18.76%.

실시에 14

8,8-디메틸-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

a) 디메틸 4,4-(디메틸)사이클로헥센-1,2-디카복실레이트

상기 화합물을 실시에 12의 단계 a)에 기술된 방법과 유사한 방법으로, 단 2-카보메톡시-4,4-디메틸사이클로헥산은[참조 문헌: Liu, H.-J.; Browne, E.N.C.; Chew, S.Y., Can.J.Chem., 1988, 66, 2345-2347]을 사용하여 62% 수율로 제조한다.

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 0.96(6H, s), 1.42(2H, t, J=6.4Hz), 2.12(2H, t, J=2.6Hz), 2.38(2H, m), 3.76(3H, s), 3.76(3H, s); MS (ES⁺) m/e 249 [M+H]⁺, 195[M-OMe]⁺.

b) 4,4-(디메틸)사이클로헥센-1,2-디카복실산

에탄올(23mL) 및 물(28mL)내 실시에 14의 단계 a)로부터의 생성물(3.78g, 16.7mmol) 및 수산화칼륨(3.50g, 66.9mmol)의 혼합물을 80°C에서 23시간동안 가열한다. 냉각 후에, 혼합물을 약 15mL로 농축시키고 Dowex 50WX8-200 이온 교환 칼럼으로 도입시키고 0 내지 20% MeOH/H₂O로 용출시켜 목적하는 생성물 2.73g(82%)을 담갈색 고체로서 수득한다.

¹H NMR(250MHz, d₆-DMSO) δ 1.09(9H, s), 1.61(2H, t, J=6.2Hz), 2.26(2H, t, J=2.8Hz), 2.48(2H, m).

c) 4,4-(디메틸)사이클로헥센-1,2-디카복실릭 안하이드리드

상기 화합물을 실시에 12의 단계 d)에 기술된 방법과 유사한 방법으로, 단 실시에 14의 단계 c)로부터의 생성물을 사용하여 93% 수율로 제조한다.

¹H NMR(250MHz, d₆-DMSO) δ 0.96(6H, s), 1.48(2H, t, J=6.2Hz), 2.13(2H, t, J=2.8Hz), 2.35(2H, m).

d) 6,6-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로프탈라진-1,4-디온

상기 화합물을 실시에 1의 단계 a)에 기술된 방법과 유사한 방법으로, 단 실시에 14의 단계 c)로부터의 생성물을 사용하여 92% 수율로 제조한다.

¹H NMR(250MHz, d₆-DMSO) δ 0.92(6H, s), 1.43(2H, t, J=6.4Hz), 2.16(2H, s), 2.38(2H, t, J=6.4Hz); MS (ES) m/e 195 [M+H]⁺.

e) 1,4-디클로로-5,6,7,8-테트라하이드로-6,6-디메틸프탈라진

상기 화합물을 실시에 1의 단계 b)에 기술된 방법과 유사한 방법으로, 단 실시에 14의 단계 d)로부터의 생성물을 사용하여 99% 수율로 제조한다.

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) 1.04(6H, s), 1.65(2H, t, J=6.6Hz), 2.53(2H, s), 2.78(2H, t, J=6.6 및 1.3Hz); MS (ES) m/e 235/233/231 [M+H]⁺.

f) 6-클로로-7,8,9,10-테트라하이드로-8,8-디메틸-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

크실렌(50mL)내 실시에 14의 단계 e)로부터의 생성물(2.53g, 10.9mmol), 트리에틸아민(1.83mL, 13.1mmol) 및 벤조익 하이드라지드(1.79g, 13.1mmol)의 혼합물을 환류에서 3일동안 장착된 딥-스타크 트랩(Dean-Stark trap)으로 가열한다. 용매를 진공에서 제거하고 디클로로메탄(50mL)을 잔사에 가한다. 혼합물을 교반하고, 백색 고체로부터 여과하고, 여액을 진공에서 증발시킨다. 잔사를 석광 크로마토그래피(실리카 겔, 10 내지 20% EtOAc/CH₂Cl₂)로 정제하여 9,9-디메틸 이성질체와 목적하는 생성물의 부분 분리된 혼합물 2.18g(64%)을 수득한다.

¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 1.10(6H, s), 1.72(2H, t, J=6.5Hz), 2.56(2H, m), 3.26(2H, m), 7.51-7.60(3H, m), 8.42-8.47(2H, m); MS (ES) m/e 315/313 [M+H]⁺.

g) 8,8-디메틸-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

질소 하에, 무수 DMF(5mL)내 수소화나트륨(오일내 60% 분산, 40.4mg, 1.01mmol)의 교반된 혼합물에 2-피리딜카비놀(95mL, 0.985mmol)을 가하고 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반한다. 이어서 이를 캔누라에 의해 무수 DMF(5mL)내 실시에 14의 단계 f)로부터의 생성물(0.205g, 0.655mmol)의 교반된 혼합물에 가하고 혼합물을 추가 28시간동안 교반하고, 18시간 및 25시간 후에 수소화나트륨(8.4 및 7.6mg)을 추가로 가한다. 혼합물을 EtOAc(50mL)와 물(50mL) 사이에 분배하고 수성층을 EtOAc(2×50mL)와 함께 추가로 추출한다. 배합된 유기 추출물을 건조(Na₂SO₄)시키고 진공에서 증발시킨다. 잔사를 석광 크로마토그래피(실리카 겔, 2% MeOH/CH₂Cl₂ 이어서 알루미늄, 80% EtOAc/CH₂Cl₂)로 정제하여 목적하는 생성물 71.4mg(28%)을 수득한다; 융점 133 내지 136°C(CH₂Cl₂-EtOAc-헥산);

^1H NMR(360MHz, d_6 -DMSO) 1.10(6H, s), 1.71(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.53(2H, m), 3.20(2H, m), 5.59(2H, s), 7.31(1H, m), 7.47-7.54(4H, m), 7.80(1H, dd, $J=7.8$ 및 1.7Hz), 8.37(2H, dd, $J=8.0$ 및 1.3Hz), 8.67(1H, m); MS (ES) m/e 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 71.41; H, 6.12; N, 17.99.

계산치: C, 71.67; H, 6.01; N, 18.17%.

실시에 15

3-페닐-7-(피페리딘-1-일)-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진. 0.45 하이드레이트

a) 4-브로모-1,2-디하이드로피리다진-3,6-디온

40% 아세트산/물(750mL)내 무수브로모말레산(50g, 283mmol) 및 아세트산나트륨(76.5g, 562mmol)의 혼합물을 실온에서 질소하에 일수화하이드라진(16.5mL, 339mmol)로 처리한다. 갈색 용액을 교반하고 100°C에서 18시간 동안 가열한다. 냉각시 혼합물을 물(1L)에 붓고 에틸 아세테이트(6×500mL)로 추출한다. 배합된 추출물을 건조(MgSO_4)시키고, 여과시키고 증발시켜 표제 화합물(20g, 37%)을 오렌지색 고체로서 수득한다.

^1H NMR(250MHz, d_6 -DMSO) δ 7.68 (1H, br, s); MS (ES $^+$) m/e 193 $[\text{MH}]^+$, 191 $[\text{MH}]^+$. 이러한 물질을 추가의 정제없이 사용한다.

b) 4-브로모-3,6-디클로로피리다진

산화염화인(100mL)내 4-브로모-1,2-디하이드로피리다진-3,6-디온(10g, 52mmol) 용액을 교반하고 질소하에 100°C에서 16시간 동안 가열한다. 냉각시 과량의 산화염화인을 진공에서 제거한다. 잔사를 톨루엔(×2)으로 비등시킨 후 디클로로메탄/물에서 수득한다. 혼합물을 탄산수소나트륨(고체)으로 조심스럽게 염기성화시킨다. 2개의 청정층을 수득하기 위해 혼합물을 추가로 희석시킬 필요가 있다. 2개의 층을 분리하고 수성액을 디클로로메탄(×3)으로 추출한다. 배합된 추출물을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과시키고 증발시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 디클로로메탄으로 용출시켜 표제 화합물(5.0g, 42%)을 무색 고체로서 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 7.68(1H, br, s). MS (ES $^+$) m/e 230 $[\text{MH}]^+$, 228 $[\text{MH}]^+$.

c) 3,6-디클로로-4-(피페리딘-1-일)피리다진

피페리딘(475mL, 4.8mmol)을 실온에서 질소하에 무수 DMF(40mL)내 4-브로모-3,6-디클로로피리다진(1.0g, 4.4mmol) 및 탄산칼륨(1.2g, 8.7mmol)의 교반된 용액/현탁액에 가한다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안, 이어서 60°C에서 3시간 동안 교반한다. 반응물을 물(250mL)에 붓는다. 수성액을 에틸 아세테이트(×3)로 추출한다. 배합된 추출물을 건조(MgSO_4)시키고, 여과시키고 증발시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 0.5% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시켜 표제 화합물(1.0g, 98%)을 무색 오일로서 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.63-1.81(6H, m), 3.24-3.29(4H, m), 6.84(1H, s). MS (ES $^+$) m/e 234 $[\text{MH}]^+$, 232 $[\text{MH}]^+$.

d) 6-클로로-3-페닐-7-(피페리딘-1-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

크실렌(이성질체의 혼합물, 10mL)내 3,6-디클로로-4-(피페리딘-1-일)피리다진(0.55g, 2.4mmol), 벤질 하이드라진(370mg, 2.7mmol), 트리에틸아민(375mL, 2.7mmol) 및 p-톨루엔설폰산 모노하이드레이트(510mg, 2.7mmol)의 혼합물을 교반하고 환류에서 질소하에 24시간 동안 가열한다. 냉각시 크실렌을 진공에서 제거하고 잔사를 디클로로메탄 및 물 사이에 분배시킨다. 수성액을 디클로로메탄(×3)으로 추가로 추출한다. 배합된 추출물을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과시키고 증발시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 30% 에틸 아세테이트/디클로로메탄으로 용출시켜 목적하지 않은 부분 이성질체(보다 덜 극성)(177mg, 23%) 및 표제 화합물(383mg, 50%)(보다 극성)을 수득한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.86(6H, m), 3.09-3.13(4H, m), 7.42(1H, s), 7.50-7.60(3H, m), 8.40-8.44(2H, m).

e) 3-페닐-7-(피페리딘-1-일)-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진. 0.45 하이드레이트

수소화나트륨(오일내 60% 분산, 39mg, 0.96mmol)을 실온에서 질소하에 무수 DMF(10mL)내 2-피리딜 카비놀(104mg, 0.96mmol) 용액에 가한다. 실온에서 1시간 후에 무수 DMF(10mL)내 6-클로로-3-페닐-7-(피페리딘-1-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진(200mg, 0.64mmol) 용액을 주사기를 통해 가한다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 이어서 DMF를 진공에서 제거하고 잔사를 디클로로메탄과 물 사이에 분배시킨다. 배합된 추출물을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과시키고 증발시킨다. 잔사(246mg)를 결정화에 의해 에틸 아세테이트/헥산(×2)으로부터 정제하여 표제 화합물(130mg, 53%)을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.64-1.86(6H, m), 3.20-3.26(4H, m), 5.63(2H, br, s), 7.22-7.32(2H, m), 7.42-7.56(4H, m), 7.76(1H, td, $J=7.7$, 1.6Hz), 8.31-8.35(2H, m), 8.66(1H, br, s). (nOe 데이터를 사

용하여 부분입체화학을 확립한다). MS (ES^+) m/e 387 [MH] $^+$.

$C_{22}H_{22}N_6O$ 0.45H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 66.97; H, 5.85; N, 21.30.

계산치: C, 67.08; H, 5.63; N, 20.96%.

실시예 16

3-페닐-7-(피리딘-4-일)-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진. 0.5 하이드레이트

a) 3,6-디클로로-4-(피리딘-4-일)피리다진

1,2-디메톡시에탄(20mL)내 4-브로모-1,2-디하이드로피리다진-3,6-디온(실시예 15의 단계 a) 참조)(530mg, 2.8mmol) 및 4-피리딜 브롬산, 디-리튬염(500mg, 3.7mmol) 및 탄산나트륨(800mg, 7.6mmol)의 혼합물을 질소 순환과 함께 3회의 배출/충전에 의해 탈산소화시킨다. 이어서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(350mg, 0.3mmol)을 가하고 반응 혼합물을 질소 순환과 함께 추가 3회 배출/충전에 의해 다시 탈산소화시킨다. 이어서 혼합물을 교반하고 환류에서 질소하에 가열하고 광으로부터 16시간동안 보호한다. 냉각시 휘발물을 진공에서 제거한다. 잔사를 추가의 정제없이 사용한다.

상기로부터의 고체를 산화염화인(10mL)에 넣는다. 암색의 현탁액을 호나류에서 20시간동안 가열한다. 냉각시 휘발물을 진공에서 제거한다. 잔사를 톨루엔($\times 2$)으로 비등한 후에 디클로로메탄과 물 사이에 분배시킨다. 혼합물을 고체 탄산나트륨으로 조심스럽게 염기성화시킨다. 2개의 층을 분리시킨다(셀라이트를 통한 여과에 의해 제거될 수 있는 침전물형). 수성액을 디클로로메탄($\times 3$)으로 추가로 추출한다. 배합된 추출물을 건조(MgSO₄)시키고, 여과시키고 증발시킨다. 잔사를 실리카 겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 3% 메탄올/디클로로메탄으로 용출하여 표제 화합물(240mg, 2단계에 걸쳐서 38%)을 담황색 고체로서 수득한다.

^1H NMR(250MHz, d₆-DMSO) δ 7.77-7.79(2H, m), 8.37(1H, s), 8.90-8.93(2H, m). MS (ES^+) m/e 226 [MH] $^+$, 228[MH] $^+$.

b) 6-클로로-3-페닐-7-(피리딘-4-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

크실렌(이성질체 혼합물)(5mL)내 3,6-디클로로-4-(피리딘-4-일)피리다진(390mg, 1.7mmol), 벤조일 하이드라진(260mg, 1.9mmol), 트리에닐아민(270mL, 1.9 mmol) 및 p-톨루엔설폰산(32mg, 0.2mmol)의 혼합물을 교반하고 환류에서 질소하에 20시간동안 가열한다. 혼합물을 디클로로메탄과 포화 수성 탄산나트륨사이에 분배시킨다. 수성액을 디클로로메탄($\times 3$)으로 추가로 추출한다. 배합된 추출물을 건조(황산나트륨)시키고, 여과시키고 증발시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 3% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시켜 표제 화합물(218mg, 42%)을 담황색 고체로서 수득한다.

^1H NMR(360MHz, d₆-DMSO) δ 7.60-7.69(5H, m), 8.36-8.38(2H, m), 8.72(1H, s), 8.78-8.80(2H, m). MS (ES^+) m/e 308 [MH] $^+$, 310 [MH] $^+$.

c) 3-페닐-7-(피리딘-4-일)-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진. 0.5 하이드레이트

2-피리딜카비놀(105mL, 1.1mmol)을 실온에서 질소하에 무수 DMF(10mL)내 수소화나트륨(오일내 60% 분산, 40mg, 1.0mmol)의 교반된 현탁액에 가한다. 1시간 후에 무수 DMF(10+5mL)내 6-클로로-3-페닐-7-(피리딘-4-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진(200mg, 0.65mmol) 용액을 가한다. 용액을 실온에서 16시간동안 교반한 후에 물(100mL)에 붓는다. 수성액을 에틸 아세테이트($5 \times 100mL$)로 추출한다. 배합된 추출물을 건조(Na₂SO₄)시키고, 여과시키고 증발시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트(20mL로 실온에서 적정한다. 잔존하는 고체(170mg)를 온 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 표제 화합물(120mg, 49%)을 무색 고체로서 수득한다, 융점=215°C 분해.

^1H NMR(360MHz, d₆-DMSO) δ 5.76(2H, s), 7.47-7.50(1H, m), 7.67-7.72(4H, m), 7.97-8.02(3H, m), 8.38-8.42(2H, m), 8.72-8.78(2H, m), 8.87-8.89(2H, m). MS (ES^+) 381 [MH] $^+$.

$C_{22}H_{16}N_6O$. 0.5H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 68.21; H, 4.10; N, 21.34.

계산치: C, 67.86; H, 4.40; N, 21.58%.

실시예 17 및 18

3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-6,7,8,9-테트라하이드로-1,2,3a,4,8-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌 0.35 하이드레이트 및 3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-6,7,8,9-테트라하이드로-1,2,3a,4,7-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌 0.75 하이드레이트

a) 3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-6,7,8,9-테트라하이드로-1,2,3a,4,8-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌 및 3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-6,7,8,9-테트라하이드로-1,2,3a,4,7-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌

메탄올(140mL)내 3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,3a,4,7-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌 및 3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,3a,4,8-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌(실시예 10 및 11 참조), 2N HCl(1.0mL, 2mmol)의 혼합물을 실온에서 45분동안 30psi로 산화플라티늄(140mg)으로 수소화시킨다. 결정을 디클로로메탄/메탄올/암모니아-80:8:1로 용출시키면서 셀라이트를 통해 실리카 겔상에서 크로마토그래피

피시커 표제 아민(465mg, 65%)을 황색 고체로서 수득한다. 혼합물은 성광 크로마토그래피에 의해 분리될 수 없다. 2개의 이성질체를 하기 단계 b), c) 및 d)에 기술된 프로토콜을 사용하여 분리한다.

b) 3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-6,9-디하이드로-7H-1,2,3a,4,8-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌-8-카복실산 3급-부틸에스테르 및 3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-8,9-디하이드로-6H-1,2,3a,4,7-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌-7-카복실산 3급-부틸 에스테르

디-3급-부틸 디카보네이트(700mg, 3.2mmol)을 0°C에서 질소하에 무수 디클로로메탄내 3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-6,7,8,9-테트라하이드로-1,2,3a,4,8-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌 및 3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-6,7,8,9-테트라하이드로-1,2,3a,4,7-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌(555mg, 1.55mmol) 및 트리에틸아민(550mL, 3.9mmol) alc 4-디메틸아미노피리딘(20mg, 0.16mmol)의 혼합물의 교반된 용액에 가한다. 실온에서 1시간동안 반응시킨 후에 당해 온도에서 16시간동안 교반한다. 혼합물을 디클로로메탄과 포화 수성 탄산수소나트륨사이에 분배시킨다. 수성액을 디클로로메탄($\times 3$)으로 추가로 추출한다. 배합된 추출물을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과시키고 증발시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 5% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시켜 표제 화합물을 혼합물(610mg, 86%)로서 무색 고체로 수득한다.

에틸 아세테이트로 용출시키면서 중간 압력 액체 크로마토그래피에 의해 2가지 성분을 분리하여 하기 물질을 수득할 수 있다:

보다 덜 극성: 3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-6,9-디하이드로-7H-1,2,3a,4,8-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌-8-카복실산 3급-부틸 에스테르(274mg). 샘플을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시킨다: 융점=170 내지 173°C.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.52(9H, s), 2.84-2.90(2H, m), 3.81(1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 5.00(2H, br, s), 5.60(2H, s), 7.32(1H, dd, $J=7.5$, 4.9Hz), 7.49-7.55(4H, m), 7.79(1H, td, $J=7.7$, 1.8Hz), 8.34-8.38(2H, m), 8.64-8.69(1H, m). MS (ES^+) m/e 459 [MH] $^+$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$. 1.4H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 61.83; H, 5.60; N, 17.52.

계산치: C, 62.07; H, 6.00; N, 17.37%.

보다 극성: 3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-8,9-디하이드로-6H-1,2,3a,4,7-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌-7-카복실산 3급-부틸 에스테르(227mg). 샘플을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시킨다: 융점=166 내지 168°C.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.53(9H, s), 3.20-3.26(2H, m), 3.82(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 4.62(2H, br, s), 5.61(2H, s), 7.31(1H, dd, $J=7.0$, 5.5Hz), 7.48-7.56(4H, m), 7.79(1H, td, $J=7.7$, 1.7Hz), 8.35-8.38(2H, m), 8.64-8.68(1H, m). MS (ES^+) m/e 459 [MH] $^+$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 65.76; H, 5.81; N, 18.25.

계산치: C, 65.49; H, 5.71; N, 18.32%.

c) 3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-6,7,8,9-테트라하이드로-1,2,3a,4,8-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌 0.35 하이드레이트

트리플루오로아세트산(3mL)을 0°C에서 질소하에 무수 디클로로메탄(3mL)내 3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-6,9-디하이드로-7H-1,2,3a,4,8-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌-8-카복실산 3급-부틸 에스테르(250mg, 0.56mmol) 용액에 가한다. 1시간 후에 휘발물을 진공에서 제거하고 잔사를 디클로로메탄과 포화 수성 탄산칼륨 사이에 분배시킨다. 수성액을 디클로로메탄($\times 2$)으로 추가로 추출한다. 배합된 추출물을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과시키고 증발시킨다. 잔사를 실리카 겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제하고, 디클로로메탄/메탄올/암모니아(60:8:1 $\rightarrow$ 50:8:1)로 용출하여 표제 아민(176mg, 88%)을 무색 고체로서 수득한다, 융점=175 내지 178°C.

^1H NMR(360MHz, d_6 -DMSO) δ 2.62-2.66(2H, m), 3.08(2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.13(2H, s), 5.56(2H, s), 7.37(1H, dd, $J=6.9$, 5.3Hz), 7.50-7.59(4H, m), 7.87(1H, td, $J=7.7$, 1.7), 8.22-8.25(2H, m), 8.62-8.64(1H, m). MS (ES^+) m/e 359 [MH] $^+$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$. 0.35H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 66.14; H, 4.98; N, 22.71.

계산치: C, 65.86; H, 5.17; N, 23.04%.

d) 3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-6,7,8,9-테트라하이드로-1,2,3a,4,7-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌 0.75 하이드레이트

트리플루오로아세트산(3mL)을 0°C에서 질소하에 무수 디클로로메탄(3mL)내 3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-8,9-디하이드로-6H-1,2,3a,4,7-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌-7-카복실산 3급-부틸 에스테르(217mg, 0.47mmol) 용액에 가한다. 1시간 후에 휘발물을 진공에서 제거하고 잔사를 디클로로메탄과 포화 수성 탄산칼륨 사이에 분배시킨다. 수성액을 디클로로메탄($\times 2$)으로 추가로 추출한다. 배합된 추출물을 건조

(Na₂SO₄)시키고, 여과시키고 증발시킨다. 잔사를 실리카 겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제하고, 디클로로메탄/메탄올/암모니아(60:8:1)로 용출하여 표제 아민(162mg, 96%)을 무색 고체로서 수득한다, 융점 =157 내지 159℃.

¹H NMR(360MHz, d₆-DMSO) δ 2.92-2.96(2H, m), 3.07(2H, t, J=5.8Hz), 3.84(2H, s), 5.56(2H, s), 7.36(1H, dd, J=6.7, 4.9Hz), 7.52-7.60(4H, m), 7.87(1H, td, J=7.8, 1.7), 8.23(2H, dd, J=6.3, 1.9Hz), 8.62-8.64(1H, m). MS (ES⁺) m/e 359 [MH]⁺.

C₂₀H₁₈N₆O. 0.75H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 64.93; H, 5.31; N, 22.30.

계산치: C, 64.59; H, 5.29; N, 22.60%.

실시에 19

7-메틸-3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-6,7,8,9-테트라하이드로-1,2,3a,4,7-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌

나트륨 시아노보로하이드리드(55mg, 0.88mmol)을 실온에서 질소하에 무수 메탄올(10mL)내 3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-6,7,8,9-테트라하이드로-1,2,3a,4,7-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌(126mg, 0.35mmol) 및 아세트산(100mL, 1.75mmol)의 교반된 용액에 가한다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고 수성 포름알데히드(35mL, 0.48mmol)을 가한다. 반응물을 0℃에서 30분동안, 이어서 실온에서 5시간동안 교반한다. 반응물을 포화 수성 탄산칼륨(5mL)으로 퀀칭시킨다. 휘발물을 진공에서 제거한 후에 잔사를 디클로로메탄(×3)으로 추가로 추출한다. 배합된 추출물을 건조(Na₂SO₄)시키고, 여과시키고 증발시킨다. 잔사를 실리카 겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제하고, 디클로로메탄/메탄올/암모니아(95:5:0.5→92:7:1)로 용출하여 표제 아민(130mg, 100%)을 무색 고체로서 수득한다. 이 물질을 에틸 아세테이트로부터 재결정화시킨다: 융점 186 내지 188℃.

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 2.57(3H, s), 2.84(2H, t, J=5.7Hz), 3.27-3.31(2H, m), 3.61(2H, br s), 5.59(2H, s), 7.28(1H, dd, J=6.7, 4.9Hz), 7.45-7.52(4H, m), 7.75(1H, td, J=7.8, 1.8Hz), 8.35(2H, dd, J=8.3, 1.8Hz), 8.64-8.68(1H, m). MS (ES⁺) m/e 373[MH]⁺.

C₂₁H₂₀N₆O에 대한 원소분석

실측치: C, 67.95; H, 5.57; N, 22.43.

계산치: C, 67.73; H, 5.41; N, 22.57%.

실시에 20

3-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-7-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진 0.45 하이드레이트

상기 화합물을 실시에 16의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조하되, 단 2-티오펜 보론산을 단계 a)의 4-피리딜 보론산, 디리튬염 대신 사용하고 1.1 등가의 p-톨루엔설폰산을 0.1 등가 대신 단계 b)에 사용한다.

표제 화합물에 대한 데이터:

¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 5.74(2H, s), 7.18(1H, dd, J=5.2, 3.8Hz), 7.28-7.34(1H, m), 7.50-7.58(5H, m), 7.74-7.77(2H, m), 8.28(1H, s), 8.38-8.42(2H, m), 8.68-8.72(1H, m). MS (ES⁺) m/e 386 [MH]⁺.

C₂₁H₁₅N₅OS. 0.45H₂O. 0.05(C₄H₁₀O)에 대한 원소분석

실측치: C, 64.46; H, 4.16; N, 17.63.

계산치: C, 64.10; H, 3.82; N, 17.35%.

실시에 21

3-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진 0.2 하이드레이트

상기 화합물을 실시에 16의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조하되, 단 3-티오펜 보론산을 단계 a)의 4-피리딜 보론산, 디리튬염 대신 사용하고 1.1 등가의 p-톨루엔설폰산을 0.1 등가 대신 단계 b)에 사용한다.

표제 화합물에 대한 데이터:

¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 5.70(2H, s), 7.26-7.32(1H, m), 7.44-7.58(6H, m), 7.70-7.80(1H, m), 7.96(1H, br s), 8.20(1H, s), 8.40-8.43(2H, m), 8.58(1H, br d, J=5.6Hz). MS (ES⁺) m/e 386 [MH]⁺.

C₂₁H₁₅N₅OS. 0.2H₂O. 0.07(C₄H₁₀O)에 대한 원소분석

실측치: C, 64.83; H, 4.11; N, 17.78.

계산치: C, 65.04; H, 3.69; N, 17.38%.

실시예 22

(±)-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-프로파노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 a)의 비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-2,3-디카복실산 안하이드리드 대신 사용되는 비사이클로[3.2.2]논-6-엔-6,7-디카복실산 안하이드리드[참조 문헌: J. Chem. Soc., 2524, 1970]와 함께 실시예 1의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=187°C.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.42-2.19(10H, m), 3.56(1H, s), 3.98(1H, s), 5.60(2H, s), 7.28(1H, m), 7.48(4H, m), 7.74(1H, m), 8.38(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.66(1H, m); MS (ES^+) m/e 398[MH] $^+$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 72.93; H, 5.85; N, 17.64.

계산치: C, 72.52; H, 5.83; N, 17.62%.

실시예 23

3-(4-메틸)페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라진 대신 사용되는 4-톨루익 하이드라지드와 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=167°C.

^1H NMR(360MHz, DMSO) δ 1.40(4H, m), 1.90(4H, m), 2.40(3H, s), 3.48(1H, s), 3.74(1H, s), 5.57(2H, s), 7.36(3H, m), 7.57(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.87(1H, ddd, $J=7.8, 7.8$ 및 1.7Hz), 8.14(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.68(1H, m); MS (ES^+) m/e 398 [MH] $^+$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 72.37; H, 5.73; N, 17.62.

계산치: C, 72.52; H, 5.83; N, 17.62%.

실시예 24

3-(3-메톡시)페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라진 대신 사용되는 3-메톡시벤즈하이드라지드와 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=185°C.

^1H NMR(360MHz, DMSO) δ 1.40(4H, m), 1.91(4H, m), 3.49(1H, s), 3.76(1H, s), 3.85(3H, s), 5.59(2H, s), 7.08(1H, m), 7.37(1H, m), 7.47(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.88(2H, m), 7.96(1H, m), 8.64(1H, m); MS (ES^+) m/e 414 [MH] $^+$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 69.36; H, 5.65; N, 16.58.

계산치: C, 69.72; H, 5.61; N, 16.94%.

실시예 25

3-(2-플루오로)페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라진 대신 사용되는 2-플루오로벤즈하이드라지드와 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=159°C.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.51(4H, m), 1.92(4H, m), 3.56(1H, s), 3.98(1H, s), 5.46(2H, s), 7.26(3H, m), 7.44(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.54(1H, m), 7.71(1H, m), 7.80(1H, m), 8.63(1H, m); MS (ES^+) m/e 402[MH] $^+$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 68.81; H, 4.81; N, 17.17.

계산치: C, 68.81; H, 5.02; N, 17.45%.

실시예 26

3-(3-피리딜)-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라진 대신 사용되는 니코틴산 하이드라지드와 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=198℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.49(4H, m), 1.96(4H, m), 3.59(1H, s), 3.99(1H, s), 5.61(2H, s), 7.28(1H, m), 7.49(2H, m), 7.78(1H, m), 8.72(3H, m), 9.69(1H, s); MS (ES^+) m/e 385 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 67.56; H, 5.66; N, 19.51.

계산치: C, 67.27; H, 5.65; N, 19.61%.

실시예 27

3-사이클로프로필-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라진 대신 사용되는 사이클로프로판카복실산 하이드라지드와 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=160℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.09(2H, m), 1.31(2H, m), 1.44(4H, m), 1.89(4H, m), 2.38(1H, m), 3.52(1H, s), 3.90(1H, s), 5.57(2H, s), 7.28(1H, m), 7.52(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.76(1H, m), 8.64(1H, m); MS (ES^+) m/e 348 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치 C, 69.12; H, 5.85; N, 20.19.

계산치 C, 69.14; H, 6.09; N, 20.16%.

실시예 28

6-((6-메틸)-2-피리딜)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진 하이드로클로라이드

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 6-메틸-2-하이드록시메틸 피리딘과 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 합성 말단의 부가적인 단계는 증발 및 재결정화전에 메탄올에 염화수소 용액내 화합물을 용해시키는 것이다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=255℃.

^1H NMR(360MHz, DMSO) δ 1.42(4H, m), 1.91(4H, m), 2.71(3H, s), 3.51(1H, s), 3.78(1H, s), 5.80(2H, s), 7.59(4H, m), 7.80(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.22(1H, m), 8.30(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 398 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O} \cdot \text{HCl}$ 에 대한 원자분석

실측치: C, 61.67; H, 5.36; N, 14.74.

계산치: C, 61.28; H, 5.36; N, 14.89%.

실시예 29

6-((3-메틸)-2-피리딜)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 3-메틸-2-하이드록시메틸 피리딘과 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=245℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.48(4H, m), 1.88(4H, m), 2.43(3H, s), 3.47(1H, s), 3.98(1H, s), 5.63(2H, s), 7.26(1H, m), 7.49(3H, m), 7.60(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.43(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.48(1H, d, $J=7.1\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 398 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 72.09; H, 5.76; N, 17.79.

계산치: C, 72.20; H, 5.86; N, 17.54%.

실시예 30

6-((4-메틸)-2-피리딜)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 4-메틸-2-하이드록시메틸 피리딘과 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=190℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.49(4H, m), 1.93(4H, m), 2.39(3H, s), 3.58(1H, s), 3.99(1H, s), 5.59(2H, s), 7.13(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.35(1H, s), 7.50(3H, m), 8.41(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 398[MH] $^+$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 72.91; H, 5.78; N, 17.32.

계산치: C, 72.52; H, 5.83; N, 17.62%.

실시에 31

6-((5-메틸)-2-피리딜)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 5-메틸-2-하이드록시메틸 피리딘과 함께 실시에 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=205 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.48(4H, m), 1.92(4H, m), 2.38(3H, s), 3.56(1H, s), 3.99(1H, s), 5.58(5H, s), 8.45(3H, m); MS (ES^+) m/e 398[MH] $^+$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 72.66; H, 5.72; N, 17.32.

계산치: C, 72.52; H, 5.83; N, 17.62%.

실시에 32

3-페닐-6-(3-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 3-피리딜카비놀과 함께 실시에 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=202 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR(360MHz, DMSO) δ 1.39(4H, m), 1.90(4H, m), 3.40(1H, s), 3.74(1H, s), 5.58(2H, s), 7.46(1H, m), 7.56(3H, m), 7.97(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.36(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.58(1H, m), 8.77(1H, m); MS (ES^+) m/e 384 [MH] $^+$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 72.70; H, 5.49; N, 18.19.

계산치: C, 72.04; H, 5.52; N, 18.26%.

실시에 33

3-페닐-6-(4-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 4-피리딜카비놀과 함께 실시에 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=205 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.49(4H, m), 1.95(4H, m), 3.55(1H, s), 3.99(1H, s), 5.49(2H, s), 7.41(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.49(3H, m), 8.32(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.69 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 384[MH] $^+$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$. 0.1 H_2O 에 대한 원소분석

실측치: C, 71.29; H, 5.16; N, 17.82.

계산치: C, 71.70; H, 5.54; N, 18.18%.

실시에 34

3-페닐-6-(2-(1-메틸)이미다졸릴)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 1-메틸-2-하이드록시메틸이미다졸과 함께 실시에 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=274 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR(360MHz, CD_3OD) δ 1.52(4H, m), 2.03(4H, m), 3.50(1H, s), 3.82(3H, s), 3.88(1H, s), 5.64 (2H, s), 7.05(1H, s), 7.23(1H, s), 7.66(3H, m), 8.41(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 387 [MH] $^+$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치 C, 68.20; H, 5.69; N, 21.77.

계산치 C, 68.38; H, 5.74; N, 21.75%.

실시예 35

6-(3-시아노페닐)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

a) 6-하이드록시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

실시예 1의 단계 c)로부터의 생성물(3.0g, 9.6mmol)을 수산화나트륨 용액(2N, 5몰 당량의 24mℓ)과 함께 10% 수성 1,4-디옥산(100mℓ)에 용해시키고 반응 혼합물을 환류에서 3일동안 가열한다. 유기 용매를 회전식 증발에 의해 제거하고 잔사를 물(250mℓ) 및 디에틸 에테르(250mℓ) 사이에 분배시킨다. 수성층을 분리하고 디에틸 에테르(100mℓ)로 2회 추가로 세정한 후에, pH가 2가 될 때까지 5N 염산으로 처리한다. 용액으로부터 침전된 고체를 여과에 의해 수집하여 목적하는 생성물(2.7g, 용점 약 300°C 분해).

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.35(4H, m), 2.00(4H, m), 3.49(1H, s), 3.84(1H, s), 7.71(3H, m), 8.54(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 293 [MH] $^+$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 69.33; H, 5.32; N, 19.17.

계산치: C, 69.86; H, 5.19; N, 19.23%.

b) 6-(3-시아노페닐)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

실시예 35의 단계 a)로부터의 생성물(0.3g, 1.02mmol)을 60% 수소화나트륨(0.019g, 1.2몰 당량)과 함께 디메틸포름아미드(40mℓ)에 용해시키고 80°C에서 20분동안 가열한다. α -브로모-메타-톨루오니트릴(0.22g, 1.1몰 당량)을 가하고 14시간동안 계속하여 가열한다. 용액이 혼탁해질 때까지 물을 가하고 침전된 고체를 여과에 의해 수집한 후에 용출제로서 디클로로메탄내 0 내지 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제한다. 생성물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 목적하는 화합물(0.22g)을 수득한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 용점=216°C.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.48(4H, m), 1.93(4H, m), 3.54(1H, s), 3.98(1H, s), 5.80(2H, s), 7.42(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.50(3H, m), 7.86(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 8.45(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 408[MH] $^+$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 64.54; H, 4.98; N, 17.79.

계산치: C, 64.76; H, 4.92 N, 17.98%.

실시예 36

6-(1-(3,5-디메틸)피라졸릴)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 1-하이드록시메틸-3,5-디메틸피라졸과 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 용점=210°C.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.43(4H, m), 1.89(4H, m), 2.27(3H, s), 2.32(3H, s), 3.41(1H, s), 3.96(1H, s), 5.96(1H, s), 6.27(2H, s), 7.54(3H, m), 8.51(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 401 [MH] $^+$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 69.32; H, 6.07; N, 21.01.

계산치: C, 68.98; H, 6.04; N, 20.99%.

실시예 37

6-(4-(2-메틸)티아졸릴)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 α -브로모-메타-톨루오니트릴 대신 사용되는 4-클로로메틸-2-메틸티아졸과 함께 실시예 35의 단계 b)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 용점=180°C.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.47(4H, m), 1.91(4H, m), 2.76(3H, s), 3.53(1H, s), 4.00(1H, s), 5.55(2H, s), 7.26(1H, s), 7.52(3H, m), 8.48(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 404 [MH] $^+$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 65.82; H, 5.17; N, 17.25.

계산치: C, 65.49; H, 5.25; N, 17.36%.

실시예 38

3-페닐-6-(2-퀴녹살리닐)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 α -브로모-메타-톨루오니트릴 대신 사용되는 2-클로로메틸퀴녹살리닐과 함께 실시예 35의 단계 b)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=250°C.

^1H NMR(360MHz, DMSO) δ 1.43(4H, m), 1.92(4H, m), 3.54(1H, s), 3.75(1H, s), 5.88(2H, s), 7.44(3H, m), 7.89(2H, m), 8.13(4H, m), 9.18(1H, s); MS (ES^+) m/e 435 [MH] $^+$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$. 0.375 H_2O 에 대한 원소분석

실측치: C, 71.15; H, 5.10; N, 18.66.

계산치: C, 70.77; H, 5.20; N, 19.05%.

실시예 39

3-페닐-6-(3-피리다질)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 α -브로모-메타-톨루오니트릴 대신 사용되는 3-클로로메틸피리다진[문헌(참조: Jeronim et al., Chem. Ber., 1987, 120, 649-651)의 방법에 의해 제조됨]과 함께 실시예 35의 단계 b)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 3-클로로메틸피리다진은 특히 불안정한 시약이고 가열시 순간적으로 중합되는 것으로 보여, 반응을 알킬화제의 형성 후에 재빨리 수행한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=215°C.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.49(4H, m), 1.91(4H, m), 3.54(1H, s), 4.01(1H, s), 5.85(2H, s), 7.54(4H, m), 7.71(1H, dd, J=8.5 및 1.7Hz), 8.36(2H, d, J=7.8Hz), 9.22(1H, dd, J=4.9 및 1.7Hz); MS (ES^+) m/e 385 [MH] $^+$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 68.60; H, 5.31; N, 21.65.

계산치: C, 68.73; H, 5.24; N, 21.86%.

실시예 40

6-(1-벤질-2-이미다졸릴)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 1-벤질-2-(하이드록시메틸)-이미다졸[문헌(참조: Birker, Godefroi, Helder and Reedijk, J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 7556)의 방법에 따라 제조됨]과 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=205°C.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.20(2H, m), 1.43(2H, m), 1.80(4H, m), 3.11(1H, t, J=2.8Hz), 3.92(1H, t, J=2.7Hz), 5.24(2H, s), 5.55(2H, s), 7.03(3H, m), 7.18(1H, d, J=1.2Hz), 7.28(3H, m), 7.50(3H, m), 8.43(2H, m); MS (ES^+) m/e 463 [MH] $^+$.

$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}$. 0.5 H_2O 에 대한 원소분석

실측치: C, 71.49; H, 5.62; N, 17.82.

계산치: C, 71.32; H, 5.77; N, 17.82%.

실시예 41

3-페닐-6-(이소퀴놀린-1-일)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 α -브로모-메타-톨루오니트릴 대신 사용되는 1-클로로메틸이소퀴놀린과 함께 실시예 35의 단계 b)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=230°C.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.45(4H, m), 1.88(4H, m), 3.45(1H, s), 3.97(1H, s), 6.09(2H, s), 7.43(3H, m), 7.71(3H, m), 7.93(1H, d, J=8.2Hz), 8.24(1H, d, J=8.4Hz), 8.42(2H, m), 8.58(1H, d, J=6.2Hz); MS (ES^+) m/e 434 [MH] $^+$.

$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 75.04; H, 5.25; N, 16.40.

계산치: C, 74.81; H, 5.35; N, 16.16%.

실시예 42

6-(1-에틸-2-이미다졸릴)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-

a) 프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 1-에틸-2-(하이드록시메틸)-이미다졸[문헌(참조: Tasaka, Teranishi, Matsushita, Tamura, Hayashi, Okanogi and Itoh, Chem. Pharm. Bull., 1994, 42, 85)의 방법에 따라 제조됨]과 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=254°C.

^1H NMR(500MHz, DMSO) δ 1.34(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.36(4H, m), 1.87(4H, m), 3.28(1H, s), 3.74(1H, s), 5.58(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.55(2H, s), 6.96(1H, s), 7.33(1H, s), 7.58(3H, m), 8.50(2H, m); MS (ES^+) m/e 401 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 68.98; H, 6.07; N, 20.74.

계산치: C, 68.98; H, 6.04; N, 20.99%.

실시예 43

3-페닐-6-(1-피라졸릴)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 1-(하이드록시메틸)피라졸[문헌(참조: Julia, Martinez-Martorell and Elguero, Heterocycles, 1986, 24, 2233)의 방법에 따라 제조됨]과 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 최종 단계에서, 정확한 생성물을 수득하기 위해서 단계 c)로부터의 생성물을 수소화나트륨으로서 동시에 가할 필요가 있다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=196°C.

^1H NMR(360MHz, DMSO) δ 1.47(4H, m), 1.99(4H, m), 3.38(1H, s), 3.87(1H, s), 6.51(1H, m), 6.62(2H, s), 7.73(4H, m), 8.18(1H, m), 8.60(2H, m); MS (ES^+) m/e 373 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 67.73; H, 5.42; N, 22.48.

계산치: C, 67.73; H, 5.41; N, 22.57%.

실시예 44

3-페닐-6-(N-피롤리딘카보닐)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

a) N-클로로메틸카보닐피롤리딘

0°C에서 디클로로메탄(100mL)내 피롤리딘(5g, 0.07mol) 용액에 트리에틸아민(11.8mL, 0.084mol)을 가한 후에 디크로메탄(20mL)내 클로로아세틸 클로라이드(6.2mL, 0.077mol)을 적가하고, 2시간동안 교반하여, 실온으로 가온한다. 반응물을 물($2 \times 100\text{mL}$), 염수($1 \times 100\text{mL}$)로 세정하고, 유기층을 건조(MgSO_4)시키고, 여과시키며 증발시켜 정제없이 사용되는 목적하는 생성물(9.8g)을 수득한다.

b) 3-페닐-6-(N-피롤리딘카보닐)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 α -브로모-메타-톨루오니트릴 대신 사용되는 N-클로로메틸카보닐피롤리딘과 함께 실시예 35의 단계 b)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=219 내지 221°C.

^1H NMR(360MHz, DMSO) δ 1.38(4H, m), 1.77(2H, m), 1.95(6H, s), 3.30(2H, m), 3.39(1H, s), 3.44(2H, m), 3.75(1H, s), 5.11(2H, s), 7.53(3H, m), 8.29(2H, m); MS (ES^+) m/e 404 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

실측치 C, 68.12; H, 6.23; N, 17.03.

계산치 C, 68.47; H, 6.24; N, 17.36%.

실시예 45

6-(4-(3-메틸)피리딜)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 4-하이드록시메틸-3-메틸피리딘과 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=226°C.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.48(4H, m), 1.93(4H, m), 2.40(3H, s), 3.54(1H, s), 4.00(1H, s), 5.49(2H, s), 7.39(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.45(3H, m), 8.31(2H, m), 8.47(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 399 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치 C, 71.50; H, 6.11; N, 16.50.

계산치 C, 71.16; H, 6.00; N, 16.87%.

실시예 46

3-페닐-6-(2-퀴놀리닐)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 α -브로모-메타-톨루오니트릴 대신 사용되는 2-클로로메틸퀴놀린과 함께 실시예 35의 단계 b)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=203℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.51(4H, m), 1.95(4H, m), 3.61(1H, s), 4.00(1H, s), 5.80(2H, s), 7.44(3H, m), 7.53(2H, m), 7.82(2H, m), 8.30(4H, m); MS (ES^+) m/e 434 [MH] $^+$.

$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 74.92; H, 5.38; N, 15.96.

계산치: C, 74.81; H, 5.35; N, 16.16%.

실시예 47

6-(2-이미다졸릴)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

a) 2-(하이드록시메틸)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다졸

메탄올(30mL)내 1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-이미다졸-2-카복스알데히드[문헌(참조: Whitten, Matthews and McCarthy, J. Org. Chem., 1986, 51, 1981)의 방법에 따라 제조됨](7.45g)에 0℃에서 교반 하면서 나트륨 보로하이드리드(0.42g)를 가한다. 용액을 0℃에서 40분동안 교반한다. 포화 염화나트륨 용액(15mL)을 가하고, 혼합물을 실온에서 15분동안 교반한다. 메탄올을 진공에서 제거하고, 수득된 수용액을 에틸 아세테이트(3×50mL)로 세정한다. 유기층을 배합하고, 건조(황산나트륨)시키고 진공에서 농축시켜 오일을 수득하여 0℃에서 결정화시킨다. 고체를 세정하고 헥산으로부터 재결정화시켜 1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-2-(하이드록시메틸)이미다졸을 무색 결정(1.99g)으로서 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 0.00(9H, s), 0.93(2H, t, J=8.2Hz), 3.54(2H, t, J=8.2Hz), 4.73(2H, s), 4.77(2H, br s), 5.39(2H, s), 6.94(1H, d, J=1.4Hz), 7.00(1H, d, J=1.4Hz); MS (ES^+) m/e 229 [MH] $^+$.

b) 6-(2-이미다졸릴)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진 하이드로클로라이드

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-2-(하이드록시메틸)이미다졸과 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 부가적인 단계는 단계 d)의 생성물을 수득하기 위한 것이고 이를 에틸 아세테이트/메탄올로부터의 증발 및 재결정화 전에 5N 염산에서 50℃로 90분동안 교반한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=219℃(분해).

^1H NMR(360MHz, DMSO) δ 1.42(4H, m), 1.91(4H, m), 3.51(1H, s), 3.78(1H, s), 5.84(2H, s), 7.59(3H, m), 7.76(2H, s), 8.23(2H, m); MS (ES^+) m/e 373 [MH] $^+$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 55.07; H, 5.11; N, 18.22.

계산치: C, 55.08; H, 5.15; N, 18.35%.

실시예 48

3-페닐-6-(2-티아졸릴)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 2-하이드록시메틸티아졸과 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=183℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.48(4H, m), 1.92(4H, m), 3.51(1H, s), 3.99(1H, s), 5.49(2H, s), 7.52(4H, m), 7.69(2H, m), 7.81(1H, m), 8.35(2H, d, J=7.8Hz); MS (ES^+) m/e 390 [MH] $^+$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 73.93; H, 5.17; N, 17.37.

계산치: C, 73.68; H, 5.19; N, 17.19%.

실시예 49

6-(2-(5-메틸)티아졸릴)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 2-하이드록시메틸-5-메틸티아졸과 함께 실시예 1

의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:
융점=228℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.47(4H, m), 1.93(4H, m), 2.50(3H, s), 3.53(1H, s), 3.99(1H, s), 5.74(2H, s), 6.95(1H, s), 7.51(3H, m), 8.45(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 404 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 65.92; H, 5.30; N, 17.21.

계산치: C, 65.49; H, 5.25; N, 17.36%.

실시에 50

6-(2-(4-메틸)티아졸릴)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 2-하이드록시메틸-4-메틸티아졸과 함께 실시에 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:
융점=165℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.47(4H, m), 1.92(4H, m), 2.49(3H, s), 3.52(1H, s), 3.98(1H, s), 5.70(2H, s), 7.49(4H, m), 8.46(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 404 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 65.92; H, 5.33; N, 17.09.

계산치: C, 65.49; H, 5.25; N, 17.36%.

실시에 51

6-(2-(3,5-디메틸)피리딜)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 2-하이드록시메틸-3,5-디메틸-피리딘(문헌[참조: Boekelheid and Linn, J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 1286]의 방법에 의해 제조됨)과 함께 실시에 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=199℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.46(4H, m), 1.86(4H, m), 2.34(3H, s), 2.38(3H, s), 3.44(1H, s), 3.96(1H, s), 5.57(2H, s), 7.39(1H, s), 7.49(3H, m), 8.31(1H, s), 8.47(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 412 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$. 0.1 H_2O 에 대한 원소분석

실측치: C, 72.51; H, 6.12; N, 16.86.

계산치: C, 72.65; H, 6.15; N, 16.94%.

실시에 52

3-페닐-6-(2-피라지닐)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 α -브로모-메타-톨루오이트릴 대신 사용되는 2-클로로메틸피라진(문헌[참조: Jeronim et al., Chem. Ber., 1987, 120, 649-651]의 방법에 의해 제조됨)과 함께 실시에 35의 단계 b)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=215℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.50(4H, m), 1.94(4H, m), 3.57(1H, s), 4.00(1H, s), 5.65(2H, s), 7.51(3H, m), 8.38(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.63(2H, m), 8.84(1H, s); MS (ES^+) m/e 385 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 68.53; H, 5.24; N, 21.86.

계산치: C, 68.73; H, 5.24; N, 21.86%.

실시에 53

6-(2-(4,6-디메틸)피리딜)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 2-하이드록시메틸-4,6-디메틸피리딘(문헌[참조: Boekelheid and Linn, J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 1286]의 방법과 유사한 방법으로 제조됨)과 함께 실시에 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=200℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.48(4H, m), 1.93(4H, m), 2.34(3H, s), 2.59(3H, s), 3.57(1H, s), 3.98(1H, s), 5.55(2H, s), 6.98(1H, s), 7.14(1H, s), 7.51(3H, m), 8.43(2H, m); MS (ES^+) m/e 412 [MH] $^+$.

실시예 54

3-페닐-6-(4-티아졸릴)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 4-하이드록시메틸티아졸(문헌[참조: Boekeheid and Linn, J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 1286]의 방법과 유사한 방법으로 제조됨)과 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=219℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.46(4H, m), 1.89(4H, m), 3.51(1H, s), 3.97(1H, s), 5.66(2H, s), 7.52(4H, m), 8.46(2H, d, J=7.8Hz), 8.88(1H, s); MS (ES^+) m/e 390 [MH] $^+$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 64.71; H, 4.90; N, 17.88.

계산치: C, 64.76; H, 4.91; N, 17.98%.

실시예 55

6-(2-(5,6-디메틸)피리딜)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 2-하이드록시메틸-5,6-디메틸피리딘(문헌[참조: WO 제93/21158호]에 기술된 바와 같이 제조됨)과 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=250℃.

^1H NMR(360MHz, CD_3OD) δ 1.58(4H, m), 2.10(4H, m), 2.56(3H, s), 2.84(3H, s), 3.71(1H, s), 3.83(1H, s), 5.95(2H, s), 7.75(3H, m), 8.05(1H, d, J=8.06Hz), 8.39(3H, m); MS (ES^+) m/e 412 [MH] $^+$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$. 1.9HCl에 대한 원소분석

실측치: C, 62.62; H, 5.44; N, 14.39.

계산치: C, 62.46; H, 5.64; N, 14.53%.

실시예 56

6-(4-메틸-2-이미다졸릴)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진 하이드로클로라이드

a) 2-(하이드록시메틸)-4-메틸-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다졸 및 2-(하이드록시메틸)-5-메틸-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다졸

상기 화합물의 혼합물을 1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-2-(하이드록시메틸)(실시예 47의 단계 a) 참조)에 유사한 방법으로 제조한다. 4- 및 5-메틸 치환된 이성질체는 규소 보호 그룹의 제거시 목적하는 생성물을 수득할 수 있으므로, 이들 2가지 화합물을 분리하고자 하지 않는다. 1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-4(5)-메틸-2-(하이드록시메틸)이미다졸에 대한 데이터:

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 0.00(9H, s), 0.91(2H, m), 2.18 및 2.25(3H, 2×s), 3.53(2H, m), 3.53(2H, m), 4.66 및 4.68(2H, 2×s), 5.30 및 5.33(2H, 2×s), 6.65 및 6.69(1H, 2×s); MS(ES^+) m/e 243 [MH] $^+$.

b) 6-(4-메틸-2-이미다졸릴)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진 하이드로클로라이드

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 실시예 56의 단계 a)로부터의 생성물과 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 추가적인 단계는 단계 d)의 생성물을 수득하기 위한 것이고 이를 에탄올/에틸 아세테이트로부터의 증발 및 재결정화 전에 5N 염산에서 50℃로 90분동안 교반한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=220℃(분해).

^1H NMR(360MHz, DMSO) δ 1.43(4H, m), 1.91(4H, m), 2.29(3H, s), 3.50(1H, s), 3.77(1H, s), 5.80(2H, s), 7.43(1H, s), 7.59(3H, m), 8.28(2H, m); MS (ES^+) m/e 387 [MH] $^+$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$. 2HCl. 1.8H₂O. 0.2C₄H₆O₂에 대한 원소분석

실측치: C, 54.0 ; H, 6.0 ; N, 16.5.

계산치: C, 53.76; H, 5.78; N, 16.48%.

실시예 57

3-페닐-6-(4-피리미디닐)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 α -브로모-메타-톨루오니트릴 대신 사용되는 4-클로로메틸피리미딘(문헌[참조: Jeronim et al., Chem. Ber., 1987, 120, 649-651]의 방법에 의해 제조됨)과 함께 실시예 35의 단계 b)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=194°C.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.51(4H, m), 1.96(4H, m), 3.59(1H, s), 4.01(1H, s), 5.58(2H, s), 7.49(4H, m), 8.33(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.81(1H, m), 9.26(1H, s); MS (ES^+) m/e 385 [MH] $^+$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 68.64; H, 5.29; N, 21.58.

계산치: C, 68.73; H, 5.24; N, 21.86%.

실시예 58

6-(4-(2-에틸)티아졸릴)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진 하이드로클로라이드

상기 화합물을 α -브로모-메타-톨루오니트릴 대신 사용되는 4-클로로메틸-2-에틸티아졸과 함께 실시예 35의 단계 b)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=168°C.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.46(7H, m), 1.99(4H, m), 3.13(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.66(1H, s), 4.53(1H, s), 5.67(2H, s), 7.42(1H, s), 7.62(3H, m), 8.45(2H, m); MS (ES^+) m/e 418 [MH] $^+$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS} \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 59.66; H, 5.32; N, 14.90.

계산치: C, 59.67; H, 5.44. 15.12%.

실시예 59

6-(6-클로로-3-피리다지닐)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 α -브로모-메타-톨루오니트릴 대신 사용되는 3-클로로메틸-6-클로로-피리다진(문헌[참조: Jeronim et al., Chem. Ber., 1987, 120, 649-651]의 방법에 의해 제조됨)과 함께 실시예 35의 단계 b)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=206°C.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.51(4H, m), 1.94(4H, m), 3.51(1H, s), 4.00(1H, s), 5.81(2H, s), 7.51(4H, m), 7.61(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.34(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 419 [MH] $^+$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 62.95; H, 4.43; N, 19.60.

계산치: C, 62.81; H, 4.60; N, 19.98%.

실시예 60

6-(2-이미다졸릴)메틸옥시-3-(4-메틸페닐)-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진 하이드로클로라이드

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라진 대신 사용되는 4-톨루익 하이드라지드, 및 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 1-[[2-(트리메틸실릴)-에톡시]메틸]-2-(하이드록시메틸)이미다졸(단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 실시예 47의 단계 a)에 기술된 바와 같이 제조됨)과 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 추가적인 단계는 실시예 d)의 생성물을 수득하기 위한 것이고 이를 에탄올/에틸 아세테이트로부터의 증발 및 재결정화 전에 5N 염산에서 50°C로 90분동안 교반한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=214°C(분해).

^1H NMR(360MHz, DMSO) δ 1.42(4H, m), 1.91(4H, m), 2.43(3H, s), 3.51(1H, s), 3.78(1H, s), 5.86(2H, s), 7.43(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.76(2H, s), 8.12(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 387 [MH] $^+$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 54.64; H, 5.72; N, 16.94.

계산치: C, 54.33; H, 5.60; N, 17.28%.

실시예 61

6-(4-하이드록시메틸페닐)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

표제 화합물을 하기 방법을 사용하여 신속한 아날로그 라이브러리의 일부로서 제조한다. 질소하에 격벽으로 밀봉된 기저 유리 접촉관이 장착된 시험관내 4-하이드록시메틸벤질 알콜(200mg)에 디메틸포름아미드(1.5mL)내 6-클로로-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진 용액(50mg), 이어서 핵산(0.5mL)내 용액 1mL로서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드를 가한다. 반응물을 실온

에서 18시간동안 교반한다. TLC가 완전 반응을 나타내고 또한 혼합물을 물(10mL)에 붓고 형성된 침전물을 여과에 의해 분리하고 진공 오븐에서 80℃로 건조시켜 표제 화합물(48mg)을 수득한다. 이를 질량 분광분석 및 HPLC에 의해 특징짓는다; MS (ES^+) m/e 413 [MH^+], HPLC>98%(HP 1090으로 작동, 히크롬(Hichrom) S50DS2 사용, 23cm 칼럼, 유속 1mL/분 및 이동상으로서 50% 아세토니트릴/pH 3.5 인산 완충액)

실시예 62

6-(4-하이드록시부틸)옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 4-하이드록시메틸벤질 알콜 대신 사용되는 1,4-디하이드록시부탄과 함께 실시예 61에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: MS (ES^+) m/e 365 [MH^+], HPLC>99%(HP1090으로 작동, 히크롬 S50DS2, 23cm 칼럼, 유속 1mL/분 및 이동상으로서 50% 아세토니트릴/pH 3.5 인산 완충액).

실시예 63

6-시스/트랜스-(4-하이드록시메틸사이클로헥실)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 4-하이드록시메틸벤질 알콜 대신 사용되는 시스/트랜스-1,4-디하이드록시메틸사이클로헥산과 함께 실시예 61에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: MS (ES^+) m/e 419 [MH^+], HPLC 82% 및 17%(HP1090으로 작동, 히크롬 S50DS2, 23cm 칼럼, 유속 1mL/분 및 이동상으로서 50% 아세토니트릴/pH 3.5 인산 완충액).

실시예 64

6-(3-하이드록시메틸페닐)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 4-하이드록시메틸벤질 알콜 대신 사용되는 3-하이드록시메틸벤질 알콜과 함께 실시예 61에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: MS (ES^+) m/e 413 [MH^+], HPLC>99%(HP1090으로 작동, 히크롬 S50DS2, 23cm 칼럼, 유속 1mL/분 및 이동상으로서 50% 아세토니트릴/pH 3.5 인산 완충액).

실시예 65

6-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-메탄올(문헌 [참조: EP-A 제421210호]에 기술된 조건을 사용하여 제조됨)과 함께 실시예 1의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=237℃.

^1H NMR(360MHz, $CDCl_3$) δ 1.47(4H, m), 1.88(4H, m), 3.51(1H, s), 3.96(4H, s), 5.54(2H, s), 7.50(3H, m), 8.07(1H, s), 8.52(2H, d, J=7.8Hz); MS (ES^+) m/e 388 [MH^+].

$C_{21}H_{21}N_7O$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 64.90; H, 5.38; N, 25.18.

계산치: C, 65.10; H, 5.46; N, 23.51%.

실시예 66

6-(2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)-메탄올(문헌 [참조: EP-A 제421210호]에 기술된 조건을 사용하여 제조됨)과 함께 실시예 1의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=270℃.

^1H NMR(360MHz, $CDCl_3$) δ 1.46(4H, m), 1.93(4H, m), 3.45(1H, s), 3.96(3H, s), 3.99(1H, s), 5.62(2H, s), 7.52(3H, m), 7.94(1H, s), 8.39(2H, d, J=7.8Hz); MS (ES^+) m/e 388 [MH^+].

$C_{21}H_{21}N_7O$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 65.40; H, 5.47; N, 25.29.

계산치: C, 65.10; H, 5.46; N, 23.51%.

실시예 67

3-페닐-6-(3-사이클로프로필메틸옥시-2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

a) 3-사이클로프로필메틸옥시-2-하이드록시메틸 피리딘

수산화칼륨(5.2g, 0.093mmol)을 질소하에 분말로 연마하여, DMSO(30mℓ)에 가하고 실온에서 질소하에 20분 동안 교반한다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고 3-하이드록시-2-하이드록시메틸 피리딘 하이드로클로라이드(5.0g, 0.031mmol)을 가한다. 슬러리를 사이클로프로필메틸 브로마이드(3.01mℓ, 4.2g, 0.031mmol)를 가하기 전에 0℃에서 1시간동안 교반한다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 수득된 용액을 염산(5N)으로 pH 1로 산성화시킨다. 용액을 디클로로메탄(3×100mℓ)으로 세정하고, 수산화나트륨 용액(4N)으로 pH 14로 염기성화시키고, 디클로로메탄(3×100mℓ)으로 다시 세정한다. 두 번째 추출로부터 유기층을 배합하고, 물(1×100mℓ) 및 포화 염화나트륨 용액(1×100mℓ)으로 세정하고 황산나트륨으로 건조시키고 진공에서 농축시켜 3-사이클로프로필메틸옥시-2-하이드록시메틸 피리딘을 암갈색 고체(2.40g)로서 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 0.35(2H, m), 0.65(2H, m), 1.26(1H, m), 3.85(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 4.33(1H, br s), 4.77(2H, s), 7.13(2H, m), 8.13(2H, m); MS (ES^+) m/e 180 [MH] $^+$.

b) 3-페닐-6-(3-사이클로프로필메틸옥시-2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 3-사이클로프로필메틸옥시-2-하이드록시메틸 피리딘과 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=213℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 0.28(2H, m), 0.53(2H, m), 1.17(1H, m), 1.47(4H, m), 1.88(4H, m), 3.50(1H, s), 3.88(2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 3.96(1H, s), 5.67(2H, s), 7.26(2H, m), 7.47(3H, m), 8.22(1H, m), 8.46(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 454 [MH] $^+$.

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 71.43; H, 5.98; N, 15.39.

계산치: C, 71.50; H, 6.00; N, 15.44%.

실시예 68

3-페닐-6-(3-에톡시-2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

a) 3-에톡시-2-하이드록시메틸 피리딘

상기 화합물을 사이클로프로필메틸 브로마이드 대신 사용되는 이오도에탄과 함께 실시예 67의 단계 a)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.44(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.06(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.75(2H, s), 7.16(2H, m), 8.14(1H, m); MS (ES^+) m/e 154 [MH] $^+$.

b) 3-페닐-6-(3-에톡시-2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 3-에톡시-2-하이드록시메틸 피리딘과 함께 실시예 1의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=230℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.38(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.44(4H, m), 1.88(4H, m), 3.50(1H, t, $J=2.6\text{Hz}$), 3.96(1H, t, $J=2.6\text{Hz}$), 4.10(2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 5.64(2H, s), 7.26(2H, m), 7.49(3H, m), 8.23(1H, m), 8.45(2H, m); MS (ES^+) m/e 428 [MH] $^+$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 70.50; H, 5.93; N, 16.41.

계산치: C, 70.24; H, 5.89; N, 16.38%.

실시예 69

6-(6-메틸피리딘-2-일)메틸옥시-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

a) 2-아세톡시메틸-6-메틸피리딘

무수아세트산(23mℓ)을 110℃로 가열하고 2,6-루티딘-N-옥사이드(20g)을 1시간에 걸쳐 적가한다. 용액을 110℃에서 5시간동안 가열한다. 냉각 후에, 조 혼합물을 증류시켜 2-아세톡시메틸-6-메틸피리딘을 수득한다(18.4g, 비등점 110 내지 120℃ @ 15mmHg).

b) 2-하이드록시메틸-6-메틸피리딘

2-아세톡시메틸-6-메틸피리딘(5g)을 메탄올내 포화 염산(250mℓ, 아세틸 클로라이드 25mℓ를 메탄올 225mℓ에 가하여 제조)에 적가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반한다. 용매를 진공하에 제거하고 잔사를 디클로로메탄(100mℓ)에 용해시키고 2N 수산화나트륨 용액(1×200mℓ)으로 세정한다. 배합된 유기층을 염수(1×200mℓ)로 세정한 후에, 건조(MgSO_4)시키고, 여과시키고 증발시켜 목적하는 생성물을 오일로 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 2.54(3H, s), 3.80(1H, bs), 4.72(2H, s), 7.04(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.57(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$).

c) 1-클로로-4-하이드라지노프탈라진 하이드로클로라이드

80℃에서 에탄올(120mL)내 하이드라진 하이드레이트(40mL)의 교반된 용액에 1,4-디클로로프탈라진(20g)을 가한다. 반응 혼합물을 80℃에서 0.5시간동안 교반한 후에, 냉각시키고 생성물을 여과에 의해 수집하고 진공하에 건조시켜 1-클로로-4-하이드라지노프탈라진 하이드로클로라이드(14.6g)을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, DMSO) δ 4.64(2H, vbs), 7.2(1H, vbs), 7.92(4H, bm).

d) 6-클로로-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

디옥산(220mL)내 1-클로로-4-하이드라지노프탈라진 하이드로클로라이드(10g) 용액에 트리에틸아민(7.24mL) 및 벤조일 클로라이드(6.04mL)를 가한다. 상기 혼합물을 질소하에 환류에서 8시간 동안 가열한다. 냉각 후에 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 수득된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 및 디에틸 에테르로 세정하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물(120g)을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, DMSO) δ 7.60(3H, m), 8.00(1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 8.19(1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 8.31(3H, m), 8.61(1H, d, $J=6.3\text{Hz}$).

e) 6-(6-메틸피리딘-2-일)메틸옥시-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

질소하에 무수 디메틸포름아미드(20mL)내 2-하이드록시메틸-6-메틸피리딘(실시예 67의 단계 b, 0.5g) 용액에 수소화나트륨(오일내 60% 중 107mg)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간동안 교반한다. 상기 혼합물에 6-클로로-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진(실시예 67의 단계 d, 330mg)을 가하고 용액을 0.25시간동안 80℃로 가열한다. 냉각 후에 용매를 진공하에 제거하고 잔사를 디클로로메탄(30mL)에 용해시키고 물 및 염수로 세정한다. 건조(MgSO_4) 후에 용액을 여과시키고 증발시켜 메틸 아세테이트와 헥산의 혼합물로부터 재결정화되는 목적하는 생성물을 제조하여 표제 화합물을 수득한다(210mg, 융점 186 내지 187℃).

^1H NMR(360MHz, DMSO) δ 2.52(3H, s), 5.65(2H, s), 7.25(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.58(3H, m), 7.76(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.94(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 8.08(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 8.30(3H, m), 8.58(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 368 [MH] $^+$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$. H_2O 에 대한 원소분석

실측치: C, 71.32; H, 4.44; N, 18.53.

계산치: C, 71.22; H, 4.73; N, 18.88%.

실시예 70

6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 2의 단계 d에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 82% 수율로 제조하되, 단 2-피리딜카비놀 대신 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸로-3-일)메탄올(실시예 65에 기술된 바와 같이 제조)을 사용한다. 당해 경우에 반응 혼합물을 물과 층 분리를 원활히 하기 위해 첨가된 포화 수성 NaCl과 함께 메틸 아세테이트 사이에 분배하고, 배합된 유기 추출물을 건조(MgSO_4)시키고 진공에서 증발시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 2% MeOH/ CH_2Cl_2)에 의해 정제하고 EtOAc- CH_2Cl_2 로부터 재결정화시킨다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=229 내지 233℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 3.92(3H, s), 5.61(2H, s), 7.45-7.59(6H, m), 7.68(2H, dd, $J=7.9$, $J'=1.6\text{Hz}$), 8.03(1H, s), 8.05(1H, s), 8.55(2H, m); MS (ES^+) m/e 384 [MH] $^+$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 66.05; H, 4.34; N, 25.68.

계산치: C, 65.79; H, 4.47; N, 25.57%.

실시예 71

6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 2의 단계 d에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 40% 수율로 제조하되, 단 2-피리딜카비놀 대신 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(실시예 66에 기술된 바와 같이 제조)을 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=198 내지 202℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 3.74(3H, s), 5.67(2H, s), 7.47-7.61(8H, m), 7.90(1H, s), 8.08(1H, s), 8.42(2H, m); MS (ES^+) m/e 384 [MH] $^+$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}$ 0.7 H_2O 에 대한 원소분석

실측치: C, 63.70; H, 4.45; N, 24.59.

계산치: C, 63.69; H, 4.68; N, 24.75%.

실시에 72

3,7-디페닐-6-(2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

a) [2-(2-(트리메틸실라닐)에톡시메틸)-2H-1,2,4-트리아졸-3-일]메탄올

1-(2-(트리메틸실라닐)에톡시메틸)-1H-1,2,4-트리아졸(6.57g)(문헌[참조: Fugina et al., Heterocycle, 1992, 303-314]에 기술된 바와 같이 제조)을 THF(10mL)에 용해시키고 -70℃로 냉각시키고, 이때 부틸리튬(헥산내 1.6M 용액 23.12mL)을 -70℃로 온도를 유지하면서 15분에 걸쳐 적가한다. 1시간 후에 DMF(2.4mL, 1mol 당량)를 가하고 반응 혼합물을 30분에 걸쳐 0℃로 가온한다. 포화 염화암모늄 용액(300mL)을 가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(2×300mL)로 추출한다. 유기층을 건조(Na₂SO₄)시키고 여과시키고 진공에서 농축시켜 청정 오일(6.5g)을 수득한다. 상기 오일을 메탄올(120mL) 및 나트륨 보로하이드라이드(1.08mL, 1mol 당량)를 20분에 걸쳐 분할하여 적가한다. 1시간 후에 용매를 진공하에 제거하고 잔사를 물(50mL)과 디클로로메탄(2×100mL) 사이에 분배시킨다. 배합된 유기층을 염수(1×30mL)로 세정하고 건조(Na₂SO₄)시키고 여과하고 진공에서 농축시켜 용출제로서 디클로로메탄내 0 내지 4% 메탄올을 사용하여 실리카 겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 화합물(5g)을 청정 오일로서 수득한다.

¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 0.00(9H, s), 0.93(2H, t, J=8.2Hz), 3.63(2H, t, J=8.2Hz), 4.87(2H, s), 4.11(1H, br s), 5.28(2H, s), 7.85(1H, s).

b) 3,7-디페닐-6-[2-(2-(트리메틸실라닐)에톡시메틸)-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시]-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 실시예 72a)로부터의 생성물과 함께 실시예 2의 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 0.00(9H, s), 0.83(2H, t, J=8.2Hz), 3.55(2H, t, J=8.2Hz), 5.46(2H, s), 5.78(2H, s), 7.55-7.68(8H, m), 8.00(1H, s), 8.15(1H, s), 8.45(2H, d, J=7.8Hz).

c) 3,7-디페닐-6-(2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

실시에 72의 단계 b)로부터의 생성물(0.68g)을 2N 염산(21mL)과 함께 메탄올(10mL)에 현탁시키고 65℃로 5.5시간동안 가열한다. 포화 탄산나트륨 용액을 고체가 침전할 때까지 적가하고 이를 여과에 의해 수집하고 당화 깔때기를 통해 물로 수회 세정한다. 고체를 메탄올로부터 재결정화하여 목적하는 생성물을 수득한다(0.245g, 융점=248℃).

¹H NMR(360MHz, d₆-DMSO) δ 5.61(2H, s), 7.48-7.63(6H, m), 7.44-7.77(2H, m), 8.40(4H, m), 14.13(1H, br s); MS(ES⁺) m/e 370 [MH]⁺.

C₂₀H₁₅N₇O 에 대한 원소분석

실측치: C, 65.02; H, 4.04; N, 26.35.

계산치: C, 65.03; H, 4.09; N, 26.54%.

실시에 73

6-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

a) 3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-온

1,4-디옥산(60mL) 및 물(12mL)내 6-클로로-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진(실시에 2의 단계 c) 용액에 4M 수성 NaOH(4.17mL, 16.7mmol)을 가하고 용액을 자기적으로 교반하면서 환류에서 7.5시간동안 가열한다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고 수성 잔사를 물(200mL)과 디에틸 에테르(100mL) 사이에 분배시킨다. 이어서 수성층을 pH가 3이 될 때까지 5M 수성 HCl로 산성화시킨다. 수득된 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세정한 후에, 진공하에 60℃에서 건조시켜 표제 화합물 0.8885g(92%)을 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR(360MHz, d₆-DMSO) δ 7.47-7.63(6H, m), 7.71(2H, dd, J=8.0, J=1.8Hz), 8.31(1H, s), 8.46(2H, m), 12.80(1H, br s); MS(ES⁺) m/e 289 [MH]⁺.

b) 6-(2-메틸-2H-트리아졸-5-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

무수 DMF(5mL)내 실시예 73의 단계 a)로부터의 생성물(0.15g, 0.52mmol)에 수소화나트륨(오일내 60% 분산)을 가하고 혼합물을 질소하에 실온에서 45분 이어서 80℃에서 추가 20분동안 교반한다. 냉각 후에, 무수 DMF(4mL)내 5-클로로메틸-2-메틸-2H-테트라졸[참조 문헌: Moderhack, D., Chem. Ber., 1975, 108, 887-896] 용액을 가하고 혼합물을 실온에서 질소하에 1.5시간, 이어서 80℃에서 17시간동안 교반한다. 이어서 혼합물을 물(30mL)과 에틸 아세테이트(40mL) 사이에 분배시킨다. 수성층을 에틸 아세테이트(9×40mL)로 추가로 추출하고 배합된 유기 추출물을 건조(MgSO₄)시키고 진공에서 증발시킨다. 잔사를 EtOAc-CH₂Cl₂-MeOH로부터 재결정화시켜 표제 화합물 0.1002g(50%)을 백색 고체로서 수득한다: 융점 228 내지 233℃;

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 4.36(3H, s), 5.79(2H, s), 7.47-7.60(8H, m), 8.07(1H, s), 8.48(2H, m); MS(ES⁺) m/e 385 [MH]⁺.

$C_{20}H_{16}N_8O$. 0.17H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 62.01; H, 4.13; N, 28.92.

계산치: C, 62.00; H, 4.25; N, 28.92%.

실시에 74

3,7-디페닐-6-(2-프로필-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

a) 3- 및 5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-1-프로필-1H-1,2,4-트리아졸

질소하에 0°C로 냉각된, 무수 DMF(100mL)내 수소화나트륨(오일내 60% 분산, 1.5g, 37.5mmol) 및 1-요오도프로판(4.4mL, 45mmol)의 교반된 혼합물에 무수 DMF(25mL)내 3-(3급-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-1H-1,2,4-트리아졸(문헌[참조: EP-A 제421210호]에 기술된 바와 같이 제조)(8.0g, 37.5mmol)을 10분에 걸쳐 적가한다. 혼합물을 질소하에 0°C에서 25분동안 교반하고 수소화나트륨(오일내 60% 분산, 0.45g, 11.3mmol)을 추가로 가하고 혼합물을 추가 30분동안 교반한다. 이어서 물(300mL)을 가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출한다. 배합된 유기 추출물을 염수(100mL)로 세정하고 건조(Na₂SO₄)시키고 진공에서 농축시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 40 내지 50% EtOAc/헥산; 및 알루미늄, 15% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-1-프로필-1H-1,2,4-트리아졸 4.10g(43%) 및 3-(3급-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-1-프로필-1H-1,2,4-트리아졸 2.97g(31%)를 무색 고체로서 수득한다.

3-(3급-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-1-프로필-1H-1,2,4-트리아졸:

¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 0.12(6H, s), 0.92(9H, s), 0.93(3H, t, J=7.3Hz), 1.91(2H, 육중선, J=7.3Hz), 4.09(2H, t, J=7.1Hz), 4.77(2H, s), 8.03(1H, s).

5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-1-프로필-1H-1,2,4-트리아졸:

¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 0.10(6H, s), 0.90(9H, s), 0.95(3H, t, J=7.4Hz), 1.92(2H, 육중선, J=7.4Hz), 4.19(2H, m), 4.84(2H, s), 7.81(1H, s).

b) (2-프로필-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올

에탄올(18mL) 및 메탄올(36mL)내 5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-1-프로필-1H-1,2,4-트리아졸(실시에 a)(4.16g, 16.1mmol) 용액에 4M 수성 NaOH(6mL, 24mmol)를 가하고 혼합물을 실온에서 19시간, 이어서 45°C에서 추가 5시간동안 교반한다. 용매를 진공에서 제거하고 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc, 이어서 10% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 표제 화합물 1.976g을 담황색 오일로서 수득한다:

¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 0.95(3H, t, J=7.4Hz), 1.91(2H, 육중선, J=7.4Hz), 4.16(2H, t, J=7.3Hz), 4.76(2H, s), 7.81(1H, s).

c) 3,7-디페닐-6-(2-프로필-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시에 2의 단계 d에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 44% 수율로 제조하되, 단 2-피리딜카비놀 대신 (2-프로필-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(단계 b)을 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=211 내지 213°C.

¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 0.68(3H, t, J=7.4Hz), 1.65(2H, 육중선, J=7.4Hz), 3.96(2H, t, J=7.4Hz), 5.66(2H, s), 7.45-7.63(8H, m), 7.93(1H, s), 8.09(1H, s), 8.46(2H, m); MS (ES⁺) m/e 412 [MH]⁺.

$C_{23}H_{21}N_7O$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 66.75; H, 4.82; N, 23.60.

계산치: C, 67.14; H, 5.14; N, 23.83%.

실시에 75

3,7-디페닐-6-(1-프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

a) (1-프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올

에탄올(13mL) 및 메탄올(26mL)내 3-(3급-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-1-프로필-1H-1,2,4-트리아졸(실시에 74의 단계 a)(2.97g, 11.6mmol) 용액에 4M 수성 NaOH(4.3mL, 17.4mmol)를 가하고 혼합물을 45°C에서 2일동안 교반한다. 용매를 진공에서 제거하고 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc, 이어서 10% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 표제 화합물 1.509g(92%)을 백색 고체로서 수득한다:

¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 0.94(3H, t, J=7.4Hz), 1.92(2H, 육중선, J=7.4Hz), 4.10(2H, t, J=7.1Hz), 4.76(2H, s), 8.01(1H, s).

b) 3,7-디페닐-6-(1-프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시에 2의 단계 d에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 70% 수율로 제조하되, 단 2-피리딜카비놀 대신 (1-프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(단계 a)을 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=212 내지 214°C.

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 0.90(3H, t, J=7.4Hz), 1.90(2H, 육중선, J=7.3Hz), 4.10(2H, t, J=7.0Hz),

5.62(2H, s), 7.45–7.58(6H, m), 7.68(2H, m), 8.03(1H, s), 8.06(1H, s), 8.56(2H, m); MS(ES^+) m/e 412 [MH] $^+$.

C₂₃H₂₁N₇O에 대한 원소분석

실측치: C, 67.51; H, 5.01; N, 23.86.

계산치: C, 67.14; H, 5.14; N, 23.83%.

실시예 76

6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

a) 4- 및 5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-1-메틸-1H-이미다졸

질소하에 -78℃로 냉각된, 무수 THF(25mL)내 5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-1H-이미다졸[참조 문헌: Amino, Y.; Eto, H.; Eguchi, C., Chem. Pharm. Bull., 1989, 37, 1481–1487](3.158g, 14.9mmol) 용액에 헥산(10.2mL, 16.4mmol)내 1.6M 부틸리튬 용액을 가한다. 혼합물을 질소하에 -78℃에서 30분동안 교반한 후에 요오도메탄(0.97mL, 15.6mmol)을 가한다. 혼합물을 실온에서 가온하고 5시간동안 교반한다. 이어서 물(150mL)을 가하고 혼합물을 디에틸 에테르(150mL)로 추출한다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조(MgSO₄)시키고 진공에서 농축시킨다. 잔사를 성광 크로마토그래피(알루미나, 40% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 4-(3급-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-1-메틸-1H-이미다졸 0.4732g(14%) 및 5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-1-메틸-1H-이미다졸 1.463g(43%)를 수득한다.

4-(3급-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-1-메틸-1H-이미다졸:

^1H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 0.11(6H, s), 0.93(9H, s), 3.65(3H, s), 4.68(2H, s), 6.80(1H, s), 7.35(1H, s).

5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-1-메틸-1H-이미다졸:

^1H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 0.05(6H, s), 0.88(9H, s), 3.67(3H, m), 4.65(2H, s), 6.90(1H, s), 7.41(1H, s).

b) (1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메탄올

메탄올(2.4mL) 및 메탄올(4.7mL)내 4-(3급-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-1-메틸-1H-이미다졸(실시예 a)(0.4732g, 2.09mmol) 용액에 4M 수성 NaOH(0.778mL, 3.14mmol)를 가하고 혼합물을 45℃에서 2일동안 교반한다. 이어서 혼합물을 진공에서 증발시키고 잔사를 성광 크로마토그래피(실리카 겔, CH₂Cl₂-MeOH-NH₃(수성); 80:20:2)에 의해 정제하여 표제 화합물 0.224g을 수득한다:

^1H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 3.66(3H, s), 4.58(2H, s), 6.84(1H, s), 7.39(1H, s).

c) 6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 2의 단계 d에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 44% 수율로 제조하되, 단 2-피리딜카비놀 대신 (1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메탄올(단계 b)을 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점 199 내지 202℃.

^1H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 3.63(3H, s), 5.50(2H, s), 6.88(1H, s), 7.41–7.64(9H, m), 8.02(1H, s), 8.56(2H, m); MS(ES^+) m/e 383 [MH] $^+$

C₂₂H₁₈N₆O. 0.025H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 69.02; H, 4.42; N, 21.55.

계산치: C, 69.01; H, 4.75; N, 21.95%.

실시예 77

6-(3-메틸-3H-이미다졸-4-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

a) (3-메틸-3H-이미다졸-4-일)메탄올

메탄올(0.5mL) 및 메탄올(1mL)내 5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-1-메틸-1H-이미다졸(실시예 76의 단계 a)(0.100g, 0.442mmol) 용액에 4M 수성 NaOH(0.165mL, 0.66mmol)를 가하고 혼합물을 실온에서 2시간, 이어서 50℃에서 16시간동안 교반한다. 이어서 혼합물을 진공에서 제거하고 잔사를 성광 크로마토그래피(실리카 겔, CH₂Cl₂-MeOH-NH₃(수성); 80:20:2)에 의해 정제하여 표제 화합물 31.3mg(63%)을 수득한다:

^1H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 3.71(3H, s), 4.62(2H, s), 6.87(1H, s), 7.38(1H, s).

b) 6-(3-메틸-3H-이미다졸-4-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 2의 단계 d에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 30% 수율로 제조하되, 단 2-피리딜카비놀 대신 (3-메틸-3H-이미다졸-4-일)메탄올(단계 a)을 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점 195 내지 196℃.

^1H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 3.53(3H, s), 5.52(2H, s), 7.20(1H, s), 7.44–7.65(9H, m), 8.04(1H, s),

8.49(2H, m); MS (ES⁺) m/e 383 [MH]⁺.

C₂₂H₁₈N₆O. 0.12H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 68.31; H, 4.38; N, 21.55.

계산치: C, 68.70; H, 4.78; N, 21.85%.

실시예 78

6-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 2의 단계 d에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 46% 수율로 제조하되, 단 2-피리딜카비놀 대신 (4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올[참조 문헌: WO 제95/34542호]을 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점 230 내지 235°C.

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 3.50(3H, s), 5.74(2H, s), 7.45-7.62(8H, m), 8.07(1H, s), 8.12(1H, s), 8.49(2H, m); MS (ES⁺) m/e 384 [MH]⁺.

C₂₁H₁₇N₇O에 대한 원소분석

실측치: C, 65.48; H, 4.34; N, 25.31.

계산치: C, 65.79; H, 4.47; N, 25.57%.

실시예 79

6-(5-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

a) (3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일옥시)아세트나이트릴

질소하에 무수 DMF(20mL)내 3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-온(실시예 73의 단계 a)(0.4021g, 1.39mmol)의 교반된 용액에 수소화나트륨(오일내 60% 분산, 84.0mg, 2.10mmol)을 가하고 혼합물을 실온에서 30분, 이어서 80°C에서 20분동안 교반한다. 냉각 후에, 브로모아세트나이트릴(0.146mL, 2.10mmol)을 적가하고 혼합물을 실온에서 14시간동안 교반한다. 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)와 물(100mL) 사이에 분배하고 층 분리를 원활하게 하기 위해 포화 수성 NaCl을 가한다. 수성층을 에틸 아세테이트(2×100mL)로 추가로 추출하고 배합된 유기 추출물을 건조(Na₂SO₄)시키고 진공에서 증발시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 2% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 표제 화합물 0.4566g(100)을 담황색 고체로서 수득한다.

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 5.11(2H, s), 7.52-7.63(8H, m), 8.12(1H, s), 8.45(2H, m); MS (ES⁺) m/e 328 [MH]⁺.

b) 6-(5-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

질소하에 무수 메탄올(35mL)내 단계 a로부터의 생성물(0.280g, 0.855mmol)의 빙냉 용액에 나트륨 메톡사이드(2.6mg, 0.048mmol)를 가하고, 혼합물을 질소하에 실온에서 19시간, 이어서 50°C에서 3일동안 교반하고, 무수 디클로로메탄(3mL)을 가하여 고체를 용해시킨다. 냉각 후에, 아세트산(2.5mL, 0.044mmol)을 가하여 혼합물을 중화시킨다. 이어서 아세트하이드라지드(63mg, 0.850mmol)를 가하고 혼합물을 실온에서 20시간, 이어서 50°C에서 23시간동안 교반한다. 냉각 후에, 수득된 갈색 고체를 여과에 의해 수집하고, 디클로로메탄으로 세정하여 중간체 아실이미드라존 230mg을 수득한다. 이어서 이를 질소하에 145°C에서 2일동안 가열하고, 잔사를 예비 TLC(실리카 겔, 5% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하고 재결정화시켜 표제 화합물 61mg을 백색 고체로서 수득한다: 융점 233 내지 235°C

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 2.50(3H, s), 5.61(2H, s), 7.41-7.52(6H, m), 7.58-7.59(2H, m), 7.96(1H, s), 8.44(2H, m); MS (ES⁺) m/e 384 [MH]⁺.

실시예 80

6-(3-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

a) 3-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-카복스알데히드

질소하에 -70°C로 냉각된, 무수 THF(20mL)내 1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸(0.500g, 6.02mmol)의 교반된 용액에 헥산(4.23mL, 6.77mmol)내 1.6M 부틸 리튬 용액을 적가한다. 혼합물을 상기 온도에서 1시간동안 교반한 후에 무수 DMF(0.465mL, 6.02mmol)을 가하고 혼합물을 30분에 걸쳐 0°C로 가온한다. 이어서 포화 수성 NH₄Cl(25mL)을 가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 건조(Na₂SO₄)시키고 진공에서 증발시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 40% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 0.128g(19%)을 황색 오일로서 수득한다.

¹H NMR(360MHz, d₆-DMSO) δ 4.27(3H, s), 8.45(1H, s), 10.01(1H, s); MS (ES⁺) m/e 144 [M+MeOH+H]⁺, 111[M]⁺.

b) (3-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-일)-메탄올

질소하에 0°C로 냉각된, 무수 메탄올(1.1mL)내 단계 a로부터의 생성물(0.128g, 1.15mmol)의 교반된 용액에 나트륨 보로하이드라드(14.8mg, 0.390mmol)를 가하고, 혼합물을 상기 온도에서 1시간동안 교반한다. 이어

서 포화 수성 NaCl(5mℓ)을 가하고 혼합물을 10분동안 교반한다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 배합된 유기 추출물을 건조(Na₂SO₄)시키고 진공에서 증발시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 5% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 표제 화합물 86.3mg(66%)을 수득한다:

¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 4.10(3H, s), 4.77(2H, s), 7.53(1H, s).

c) 6-(3-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 2의 단계 d에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 29% 수율로 제조하되, 단 2-피리딜카비놀 대신 (3-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄올(실시예 b)을 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점 190 내지 193℃;

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 3.94(3H, s), 5.60(2H, s), 7.49(5H, s), 7.54-7.63(3H, m), 7.75(1H, s), 8.08(1H, s), 8.41(2H, dd, J=8.3, 1.6Hz); MS (ES⁺) m/e 384 [MH]⁺.

C₂₁H₁₇N₇O·H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 62.88; H, 4.63; N, 24.10.

계산치: C, 62.83; H, 4.77; N, 24.42%.

실시예 81

3-(4-메톡시페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라진 대신 사용되는 4-메톡시벤질 하이드라지드 및 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올과 함께 실시예 2 a), b), c), d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=205 내지 206℃

¹H NMR(360MHz, d₆-DMSO) δ 3.87(6H, s), 5.54(2H, s), 7.16-7.18(2H, d, J=7.2Hz), 7.49(3H, m), 7.74(2H, m), 8.36(1H, s), 8.41-8.43(2H, d, J=7.2Hz), 8.49(1H, s); MS (ES⁺) m/e 414 [MH]⁺.

실시예 82

6-(3-메틸피리딘-2-일메톡시)-3-페닐-7-(피페리딘-1-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 3-메틸-2-피리딘메탄올과 함께 실시예 15의 단계 a), b), c), d) 및 e)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=160℃

¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 1.52-1.81(6H, m), 2.45(1H, s), 3.08-3.28(4H, m), 5.63(1H, s), 7.20-7.30(1H, m), 7.38-7.52(4H, m), 7.60(1H, d, J=7.6Hz), 8.25-8.36(2H, m); MS (ES⁺) m/e 401 [MH]⁺.

C₂₃H₂₄N₆O에 대한 원소분석

실측치: C, 69.01; H, 6.00; N, 21.00.

계산치: C, 68.98; H, 6.04; N, 20.99%.

실시예 83

7-(코르폴린-4-일)-3-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 피페리딘 대신 사용되는 3모르폴린과 함께 실시예 15의 단계 a), b), c), d) 및 e)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=214℃

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 3.30-3.38(4H, m), 3.88-3.94(4H, m), 5.64(2H, s), 7.30(2H, t, J=5.76Hz), 7.45-7.58(3H, m), 7.78(1H, dt, J=7.8, 1.7Hz), 8.26-8.35(2H, m), 8.67(1H, d, J=7.2Hz); MS (ES⁺) m/e 389 [MH]⁺.

C₂₁H₂₀N₆O₂·0.15H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 64.37, H, 5.22; N, 21.62.

계산치: C, 64.49; H, 5.22; N, 21.49%.

실시예 84

3-페닐-7-(피리딘-3-일)-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 a)의 4-피리딜 보론산 대신 3-피리딜 보론산을 사용하여 실시예 16의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=206℃

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 5.66(2H, s), 7.28(1H, t, J=6.5Hz), 7.35(1H, d, J=7.8Hz), 7.40-7.62(4H, m), 7.72(1H, td, 7.7, 1.7 Hz), 8.04(1H, dt, J=7.7, 1.7Hz), 8.11(1H, s), 8.43(2H, dd, J=9.6, 1.3Hz), 8.64(1H, d, J=6.5Hz), 8.74(1H, d, J=6.5Hz), 8.95(1H, s); MS (ES⁺) m/e 381 [MH]⁺.

$C_{22}H_{16}N_6O$. 0.15(C_2H_5)₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 69.33; H, 4.27; N, 21.57.

계산치: C, 69.33; H, 4.51; N, 21.47%.

실시에 85

8-메틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜 카비놀 대신 사용되는 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(문헌 [참조: EP-A 제421210호]에 기술된 조건을 사용하여 제조)과 함께 실시예 8의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=195°C

^1H NMR(360MHz, $CDCl_3$) δ 2.57(3H, s), 3.56(3H, s), 5.57(2H, s), 7.28(2H, dd, J=7.7, 2.2Hz), 7.47-7.60(6H, m), 7.84(1H, s), 8.44(2H, dd, J=6.8, 2.0Hz), 7.47-7.60(6H, m), 7.84(1H, s), 8.44(2H, dd, J=6.8, 2.0Hz); MS (ES^+) m/e 398 [MH]⁺.

$C_{22}H_{19}N_7O$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 66.52; H, 4.87; N, 23.74.

계산치: C, 66.49; H, 4.82; N, 24.67%.

실시에 86

6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-(모르폴린-4-일)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 피페리딘 대신 사용되는 모르폴린 및 단계 e)의 2-피리딜 카비놀 대신 사용되는 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(문헌 [참조: EP-A 제421210호의 조건을 사용하여 제조]과 함께 실시예 15의 단계 a), b), c), d) 및 e)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=205 내지 206°C

^1H NMR(360MHz, $CDCl_3$) δ 3.28(4H, t, J=5.5Hz), 3.88(4H, t, J=4.7Hz), 3.94(3H, s), 5.59(2H, s), 7.21(1H, s), 7.45-7.55(3H, m), 8.05(1H, s), 8.46(2H, dd, J=2.0, 6.9Hz); MS (ES^+) m/e 393 [MH]⁺.

$C_{19}H_{20}N_8O_2$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 58.55; H, 4.95; N, 28.42.

계산치: C, 58.15; H, 5.14; N, 28.55%.

실시에 87

6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-(모르폴린-4-일)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 e)의 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 대신 사용되는 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)-메탄올(문헌 [참조: EP-A 제421210호의 조건을 사용하여 제조]과 함께 실시예 86의 단계 a), b), c), d) 및 e)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=210 내지 211°C

^1H NMR(360MHz, $CDCl_3$) δ 3.21(4H, t, J=4.7Hz), 3.84(4H, t, J=4.7Hz), 3.97(3H, s), 5.63(2H, s), 7.24(1H, s), 7.47-7.56(3H, m), 7.93(1H, s), 8.27(2H, dd, J=1.7, 8.3Hz); MS (ES^+) m/e 393 [MH]⁺.

$C_{19}H_{20}N_8O_2$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 58.34; H, 4.88; N, 28.33.

계산치: C, 58.15; H, 5.14; N, 28.55%.

실시에 88

7-사이클로헥실-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

a) 6-클로로-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

3,6-디클로로피리다진(20g, 134mmol)을 벤조일하이드라진(20.1g, 1.1mol 당량) 및 트리에틸아민 하이드로클로라이드(20.3g, 1.1mol 당량)과 함께 크실렌(200mL)에 현탁시키고 반응 혼합물을 환류하에 2시간동안 가열한다. 용매를 고도의 진공하에 제거하고 잔사를 용출제로서 디클로로메탄내 1% 메탄올을 사용하여 실리카 겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다(17.1g, 융점=199°C).

^1H NMR(250MHz, $CDCl_3$) δ 7.16(1H, d, J=9.7Hz), 7.53-7.61(3H, m), 8.16(1H, d, J=9.7Hz), 8.44-8.50(2H, m); MS (ES^+) m/e 231 [MH]⁺.

b) 6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

THF(30mL)내 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(0.9g, 8.0mmol)(문헌 [참조: EP-A 제421210호]에 기술된 조건을 사용하여 제조)의 용액에 수소화나트륨(오일내 60% 분산 0.32g)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분동안 교반한다. 이 후에 실시예 88의 단계 a)로부터의 생성물(1.15g, 5.0mmol)을 DMF(20mL)내

용액으로서 가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 물(200mL)로 희석시키고 수성액을 디클로로메탄(4×150mL)으로 추출한다. 배합된 유기층을 건조(Na₂SO₄)시키고 여과하여, 증발시킨다. 잔사를 용출제로서 디클로로메탄내 4% MeOH를 사용하여 실리카 겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다(1.5g, 융점=254℃).

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 3.98(3H, s), 5.61(2H, s), 6.90(1H, d, J=9.8Hz), 7.51-7.60(3H, m), 7.94(1H, s), 8.12(1H, d, J=9.8Hz), 8.39(2H, dd, J=9.6, 1.5Hz); MS(ES⁺) m/e 308 [MH]⁺.

c) 7-사이클로헥실-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

실시에 88의 단계 c)로부터의 생성물(0.91g, 3.0mmol)에 물(12mL) 및 황산(0.24mL, 1.5mol 당량, sp.gr.=1.84)을 가한다. 혼합물을 70℃로 가열하고 사이클로헥산 카복실산(0.85g, 2.3mol 당량) 및 질산은(0.05g, 0.1mol 당량)을 가한다. 반응 혼합물을 질소로 탈기시키고 수중 과황산암모늄 용액(1.0g, 1.5mol 당량)을 주사기를 통해 5분에 걸쳐 가한다. 70℃에서 추가적으로 가열한 후에, 반응물을 얼음에 붓고 수성 수산화암모늄으로 pH 8 내지 9로 염기성화시키고 디클로로메탄(2×100mL)으로 추출한다. 배합된 유기 추출물을 건조(Na₂SO₄)시키고 여과하여, 증발시켜 목적하는 생성물을 수득한다(0.21g, 융점=192℃).

¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 1.22-1.54(6H, m), 1.72-2.04(4H, m), 2.79(1H, m), 3.98(3H, s), 5.64(2H, s), 7.48-7.60(3H, m), 7.88(1H, d, J=0.9Hz), 7.95(1H, s), 8.34-8.38(2H, m); MS(ES⁺) m/e 398 [MH]⁺.

C₂₁H₂₃N₇O에 대한 원소분석

실측치: C, 65.01; H, 5.82; N, 25.10%.

계산치: C, 64.78; H, 5.95; N, 25.18%.

실시에 89

7-사이클로헥실-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 b)의 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 대신 사용되는 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-메탄올(문헌[참조: EP-A 제421210호의 조건을 사용하여 제조]과 함께 실시에 88의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.52(5H, m), 1.72-1.92(3H, m), 1.20-2.03(2H, m), 2.83-2.93(1H, m), 3.94(3H, s), 5.57(2H, s), 7.48-7.56(3H, m), 7.83(1H, s), 8.06(1H, s), 8.48-8.54(2H, m); MS(ES⁺) m/e 398 [MH]⁺.

C₂₁H₂₃N₇O 0.15C₆H₁₄ 0.1H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 64.40; H, 5.95; N, 23.89%.

계산치: C, 64.79; H, 6.33; N, 24.15%.

실시에 90

7-사이클로펜틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 사이클로헥산 카복실산 대신 사용되는 사이클로펜탄 카복실산과 함께 실시에 88의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 1.56-1.88(6H, m), 2.04-2.16(2H, m), 3.15-3.25(1H, m), 3.97(3H, s), 5.63(2H, s), 7.51-7.57(3H, m), 7.91(1H, d, J=0.8Hz), 7.95(1H, s), 8.37(2H, dd, J=6.6, 1.3Hz); MS(ES⁺) m/e 376 [MH]⁺.

C₂₀H₂₁N₇O. 0.2C₂H₆O에 대한 원소분석

실측치: C, 63.65; H, 5.51; N, 25.26%.

계산치: C, 63.70; H, 5.82; N, 25.49%.

실시에 91

8-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 2-피리딜카비놀 대신 단계 d)에 사용된 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-메탄올(문헌[참조: EP-A 제421210호의 조건을 사용하여 제조]과 함께 실시에 8의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 2.56(3H, s), 3.87(3H, s), 5.49(2H, s), 7.36-7.57(8H, m), 7.97(1H, s), 8.50-8.56(2H, m); MS(ES⁺) m/e 398[MH]⁺.

C₂₂H₁₉N₇O에 대한 원소분석

실측치 C, 66.45; H, 4.36; N, 23.95.

계산치 C, 66.49; H, 4.82; N, 24.67%.

실시예 92

7-사이클로부틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 b)의 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 대신 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-메탄올(문헌[참조: EP-A 제421210호의 조건을 사용하여 제조) 및 단계 c)의 사이클로헥산 카복실산 대신 사이클로부탄 카복실산을 사용하여 실시예 88의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.88-2.05(2H, m), 2.06-2.39(2H, m), 2.40-2.50(2H, m), 3.67-3.71(1H, m), 3.95(3H, s), 5.53(2H, s), 7.49-7.85(3H, m), 8.06(1H, s), 8.49(1H, s), 8.51(2H, d, $J=1.3\text{Hz}$), MS (ES^+) m/e 362[MH] $^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 62.98; H, 5.07; N, 26.90.

계산치: C, 63.14; H, 5.30; N, 27.13%.

실시예 93

7-3급-부틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 사이클로헥산 카복실산 대신 트리메틸아세트산을 사용하여 실시예 88의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.41(9H, s), 3.97(3H, s), 5.65(2H, s), 7.50-7.57(3H, m), 7.96(1H, s), 8.01(1H, s), 8.36-8.38(2H, m); MS (ES^+) m/e 364 [MH] $^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ 0.15H₂O에 대한 원소분석

실측치 C, 62.38; H, 5.83; N, 26.45.

계산치 C, 62.33; H, 5.86; N, 26.78%.

실시예 94

7-사이클로부틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 사이클로헥산 카복실산 대신 사이클로부탄을 사용하여 실시예 88의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=228°C

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.86-1.98(1H, m), 2.00-2.22(3H, m), 2.26-2.45(2H, m), 3.54-3.68(1H, m), 3.97(3H, s), 5.59(2H, s), 7.47-7.60(3H, m), 7.86(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.94(1H, s), 8.35-8.42(2H, m); MS (ES^+) m/e 397 [MH] $^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 63.38; H, 5.22; N, 27.19.

계산치: C, 63.14; H, 5.30; N, 27.13%.

실시예 95

7-에틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 사이클로헥산 카복실산 대신 프로피온산을 사용하여 실시예 88의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.31(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.71(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.99(3H, s), 5.63(2H, s), 7.47-7.60(3H, m), 7.87(1H, s), 7.94(1H, s), 8.34-8.42(2H, m); MS (ES^+) m/e 336 [MH] $^+$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}$ 0.1H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 60.85; H, 5.39; N, 28.22.

계산치: C, 60.50; H, 4.98; N, 27.77%.

실시예 96

7-3급-부틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 b)의 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 대신 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(문헌[참조: EP-A 제421210호]에 기술된 조건을 사용하여 제조) 및 단계 c)의 사이클로헥산 카복실산 대신 트리메틸아세트산을 사용하여 실시예 88의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.45(9H, s), 3.95(3H, s), 5.59(2H, s), 7.43-7.60(3H, m), 7.95(1H, s), 8.06(1H, s), 8.49-8.55(2H, m); MS (ES^+) m/e 364 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ 0.12 C_6H_{14} 0.33 H_2O 에 대한 원소분석

실측치: C, 62.03; H, 5.58; N, 25.67.

계산치: C, 62.36; H, 6.19; N, 25.84%.

실시예 97

7-에틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 b)의 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 대신 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(문헌[참조: EP-A 제421210호]에 기술된 조건을 사용하여 제조) 및 단계 c)의 사이클로헥산 카복실산 대신 프로피온산을 사용하여 실시예 88의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.31(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.68-2.84(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.94(3H, s), 5.56(2H, s), 7.43-7.64(3H, m), 7.82(1H, s), 8.06(1H, s), 8.46-8.60(2H, m); MS (ES^+) m/e 336 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 60.91; H, 4.73; N, 29.07.

계산치: C, 60.88; H, 5.11; N, 29.24%.

실시예 98

7-에틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜 카비놀 대신 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(문헌[참조: EP-A 제421210호]에 기술된 조건을 사용하여 제조)을 사용하여 실시예 5의 단계 c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 2.34(3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 3.99(3H, s), 5.62(2H, s), 7.47-7.60(3H, m), 7.85(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.94(1H, s), 8.34-8.41(2H, m); MS (ES^+) m/e 322 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}$ 0.05 C_6H_{14} 에 대한 원소분석

실측치: C, 60.26; H, 4.45; N, 30.18.

계산치: C, 60.12; H, 4.86; N, 30.11%.

실시예 99

7-(1-메틸사이클로부틸)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 사이클로헥산 카복실산 대신 1-메틸사이클로부탄 카복실산[참조 문헌: Journal of Organometallic Chemistry, 1988, 352, 263-272]을 사용하여 실시예 88의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.51(3H, s), 1.80-1.92(1H, m), 2.02-2.26(3H, m), 2.34-2.45(2H, m), 3.95(3H, s), 5.60(2H, s), 7.47-7.60(3H, m), 7.47(1H, s), 7.94(1H, s), 8.38(2H, dd, $J=6.6, 1.7\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 376 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 63.82; H, 5.53; N, 25.82.

계산치: C, 63.98; H, 5.64; N, 26.12%.

실시예 100

7-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 d)의 하이드록시메틸 피리딘 대신 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(문헌[참조: EP-A 제421210호]에 기술된 조건을 사용하여 제조)을 사용하여 실시예 5의 단계 c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 2.37(3H, s), 3.95(3H, s), 5.55(2H, s), 7.45-7.59(3H, m), 7.83(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.07(1H, s), 8.43-8.54(2H, m); MS (ES^+) m/e 322 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 59.51; H, 4.45; N, 29.88.

계산치: C, 59.80; H, 4.71; N, 30.51%.

실시예 101

7-사이클로부틸-3-페닐-6-(2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 a)의 사이클로펜탄 카복실산 대신 사이클로부탄 카복실산 및 단계 b)의 2-티오펜 카복실산 하이드라지드 대신 벤조익 하이드라지드 및 3-하이드록시메틸-2-[2-(트리메틸실라닐)에톡시]메틸-2H-1,2,4-트리아졸(실시예 72의 단계 a)을 사용하여 실시예 102의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. 실시예 72의 단계 c)에 기술된 방법으로 표제 화합물을 수득한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, d_6 -DMSO) δ 1.74-1.90(1H, m), 1.90-2.29(5H, m), 3.50-3.71(1H, m), 5.54(2H, s), 7.48-7.69(3H, m), 8.14(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 8.30-8.49(2H, m), 8.52(1H, br s); MS (ES^+) m/e 348 [MH] $^+$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_3$ 0.17H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 61.93; H, 4.65; N, 27.58.

계산치: C, 61.69; H, 4.99; N, 27.98%.

실시예 102

7-사이클로펜틸-6-(피리딘-2-일메톡시)-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

a) 3,6-디클로로-4-사이클로펜틸피리다진

3,6-디클로로피리다진(10g)을 물(200mL)에 현탁시키고 농축 H_2SO_4 (19.7g) 및 사이클로펜탄 카복실산(32.7g)을 가하고 반응물을 N_2 하에 70°C에서 탈기시킨다. 질산은(2.28g)을 가하고 수(120mL)중 과황산암모늄(45.9g)을 적가한다. 70°C에서 1시간동안 적가한 후에, 반응물을 얼음에 붓고 수산화암모늄으로 pH 8 내지 9로 염기성화시키고 에틸 아세테이트/디클로로메탄($3 \times 500\text{mL}$)으로 추출하고 건조(MgSO_4)시키고 증발시켜 건조시킨다. 헥산-에틸 아세테이트 혼합물로 정제하여 순수 생성물(13.4g)을 수득한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.57(2H, m), 1.82(4H, m), 2.20(1H, m), 3.30(1H, m), 7.38(1H, s); MS (ES^+) m/e 217 [MH] $^+$.

b) 6-클로로-7-사이클로펜틸-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

3,6-디클로로-4-사이클로펜틸피리다진(1.6g)을 140°C에서 18시간동안 크실렌(10mL)내 2-티오펜 카복실산 하이드라지드(1.16g) 및 트리에틸아민 하이드로클로라이드(1.16g)으로 가열한다. 냉각된 반응물을 에틸 아세테이트와 탄산나트륨 용액 사이에 분배하고 유기상을 분리시키고, 건조(MgSO_4)시키고 증발시켜 건조시키고 헥산-에틸 아세테이트 혼합물로 용출하여 실리카 겔상에서 정제하여 7- 및 8-사이클로펜틸 이성질체를 수득한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.89(6H, m), 2.30(2H, m), 6.93(1H, s), 7.23(1H, dd, $J=5.2, 3.9\text{Hz}$), 7.54(1H, dd, $J=4.9, 0.9\text{Hz}$), 8.25(1H, dd, $J=3.8, 1.0\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 305 [MH] $^+$ (보다 덜 극성).

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.70(6H, m), 2.23(2H, m), 3.36(1H, m), 7.24(1H, m), 7.55(1H, dd, $J=7.0, 1.6\text{Hz}$), 7.99(1H, s), 8.24(1H, dd, $J=5.3, 1.6\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 305 [MH] $^+$ (보다 더 극성).

c) 7-사이클로펜틸-6-(피리딘-2-일메톡시)-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

2-하이드록시메틸피리딘(56mg)을 N_2 하에 디메틸포름아미드(2mL)에 용해시킨다. 수산화나트륨(오일내 60% w/w, 21mg)을 가하고 5 내지 10분 후에 6-클로로-7-사이클로펜틸-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진(100mg)을 가한다. 반응물을 실온에서 18시간동안 교반하고 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고 유기상을 분리하고 건조(MgSO_4)시키고 증발시켜 건조시킨다. 에테르 또는 메탄올내 에틸 아세테이트에 재결정화시켜 순수 생성물을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.73(6H, m), 2.16(2H, m), 3.38(1H, m), 5.68(2H, s), 7.21(1H, m), 7.28(1H, m), 7.51(2H, m), 7.77(1H, m), 7.88(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 8.15(1H, m), 8.65(1H, m); MS (ES^+) m/e 337 [MH] $^+$.

실시예 103

7-사이클로펜틸-3-(2,4-디플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

2,4-디플루오로벤조산 하이드라지드를 사용하여 실시예 102 b) 및 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸로-3-일)메탄올을 사용하여 실시예 102 c)에 개요된 바와 유사한 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.75(6H, m), 2.14(2H, m), 3.24(1H, m), 3.93(3H, s), 5.42(2H, s), 7.14(2H, m), 7.86(1H, s), 7.90(1H, m), 8.04(1H, s); MS (ES^+) m/e 412 [MH] $^+$.

실시예 104

7-사이클로펜틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

2-티오펜 카복실산 하이드라지드를 사용하여 실시예 102 b) 및 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸로-3-일)메탄올을 사용하여 실시예 102 c)에 개요된 바와 유사한 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.32(6H, m), 2.14(2H, m), 3.28(1H, m), 3.95(3H, s), 5.61(2H, s), 7.24(1H, m), 7.50(1H, dd, $J=1.2$, 5.1Hz), 7.84(1H, d, $J=1.1$ Hz), 8.07(1H, s), 8.25(1H, dd, $J=3.7$, 1.1Hz); MS (ES^+) m/e 382 [MH] $^+$.

실시예 105

7-사이클로펜틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-(3-티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

2-티오펜 카복실산 하이드라지드를 사용하여 실시예 102 b) 및 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸로-3-일)메탄올을 사용하여 실시예 102 c)에 개요된 바와 유사한 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ 1.73(6H, m), 2.08(2H, m), 3.18(1H, m), 4.03(3H, s), 5.69(2H, s), 7.24(1H, m), 7.52(1H, dd, $J=5.0$, 1.2Hz), 7.88(1H, d, $J=1.1$ Hz), 8.01(1H, s), 8.18(1H, dd, $J=3.7$, 1.1Hz); MS (ES^+) m/e 382 [MH] $^+$.

실시예 106

7-사이클로펜틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(피리딘-4-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

이소니코티닉 하이드라지드를 사용하여 실시예 102 b) 및 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸로-3-일)메탄올을 사용하여 실시예 102 c)에 개요된 바와 유사한 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.75(6H, m), 2.12(2H, m), 3.22(1H, m), 4.02(3H, s), 5.68(2H, s), 7.96(1H, m), 8.43(2H, d, $J=6.2$ Hz), 8.83(2H, d, $J=6.0$ Hz); MS (ES^+) m/e 377 [MH] $^+$.

실시예 107

7-사이클로펜틸-3-(2-플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

α -플루오로벤질 하이드라지드를 사용하여 실시예 102 b) 및 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸로-3-일)메탄올을 사용하여 실시예 102 c)에 개요된 바와 유사한 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.69(6H, m), 2.12(2H, m), 3.23(1H, m), 3.93(3H, s), 5.41(2H, s), 7.29(2H, m), 7.51(1H, m), 7.85(1H, d, $J=0.7$ Hz), 7.97(1H, m), 8.04(1H, s); MS (ES^+) m/e 394 [MH] $^+$.

실시예 108

7-사이클로부틸-3-(2-플루오로페닐)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

α -플루오로벤질 하이드라지드를 사용하여 실시예 102 b) 및 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸로-3-일)메탄올을 사용하여 실시예 102 c)에 개요된 바와 유사한 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.72(6H, m), 2.08(2H, m), 3.19(1H, m), 3.84(3H, s), 5.49(2H, s), 7.32(2H, m), 7.58(1H, m), 7.87(2H, m), 7.90(1H, m); MS (ES^+) m/e 394 [MH] $^+$.

실시예 109

7-사이클로펜틸-3-(2-플루오로페닐)-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

α -플루오로벤질 하이드라지드를 사용하여 실시예 102 b) 및 2-하이드록시메틸 피리딘을 사용하여 실시예 102 c)에 개요된 바와 유사한 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.74(6H, m), 2.16(2H, m), 3.32(1H, m), 5.48(2H, s), 7.25(3H, m), 7.42(1H, m), 7.51(1H, m), 7.51(1H, m), 7.71(1H, d, $J=1.1$ Hz), 7.88(1H, d, $J=0.7$ Hz), 8.60(1H, m); MS (ES^+) m/e 390 [MH] $^+$.

실시예 110

7-사이클로펜틸-3-(2,4-디플루오로페닐)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

2,4-디플루오로벤조산 하이드라지드를 사용하여 실시예 102 b) 및 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸로-3-일)메탄올을 사용하여 실시예 102 c)에 개요된 바와 유사한 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.73(6H, m), 2.09(2H, m), 3.18(1H, m), 3.85(3H, s), 5.49(2H, s), 7.07(2H, m), 7.90(3H, m); MS (ES^+) m/e 412 [MH] $^+$.

실시에 111

7-사이클로펜틸-3-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

벤조익 하이드라지드를 사용하여 실시예 102 b) 및 2-하이드록시메틸 피리딘을 사용하여 실시예 102 c)에 개요된 바와 유사한 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.76(6H, m), 2.18(2H, m), 3.34(1H, m), 5.62(2H, s), 7.30(1H, m), 7.50(4H, m), 7.77(1H, m), 7.88(1H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 8.36(2H, m), 8.65(1H, m); MS (ES^+) m/e 372 [MH] $^+$.

실시에 112

7-사이클로펜틸-8-메틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

3,6-디클로로-4-메틸피리다진을 사용하여 실시예 102a, 벤조익 하이드라지드를 사용하여 실시예 102b 및 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸로-3-일)메탄올을 사용하여 실시예 102c에 개요된 바와 유사한 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.63(4H, m), 1.83(4H, m), 2.74(3H, s), 3.46(1H, m), 3.94(3H, s), 5.57(2H, s), 7.51(3H, m), 7.95(1H, s), 8.36(2H, m); MS (ES^+) m/e 390 [MH] $^+$.

실시에 113

7-사이클로펜틸-3-페닐-6-(2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 b)의 2-티오펜 카복실산 하이드라지드 대신 벤조익 하이드라지드 및 단계 c)의 2-하이드록시메틸피리딘 대신 3-하이드록시메틸-2-[2-(트리메틸실라닐)에톡시]메틸-2H-1,2,4-트리아졸(실시에 72의 단계 a)을 사용하여 실시예 102의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 실시예 72의 단계 c)에 기술된 방법으로 표제 화합물을 수득한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.74(6H, m), 2.11(2H, m), 3.12(1H, br s), 3.22(1H, m), 5.58(2H, m), 7.50(3H, m), 7.85(1H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 8.27(1H, m), 8.37(2H, m); MS (ES^+) m/e 362 [MH] $^+$.

실시에 114

3-(4-메틸페닐)-7-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 2의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하되, 단 단계 c)에서 p-톨루익 하이드라지드를 벤조일하이드라지드 대신 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 2.45(3H, s), 5.68(2H, s), 7.29-7.39(1H, m), 7.51-7.55(3H, m), 7.66-7.77(3H, m), 8.07(1H, s), 8.18-8.31(2H, m), 8.64(1H, br d, $J=5.6\text{Hz}$). MS (ES^+) m/e 394 [MH] $^+$.

실시에 115

3-(4-메틸페닐)-6-(3-메틸피리딘-2-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 2의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하되, 단 단계 c)에서 벤조일하이드라지드 대신 p-톨루익 하이드라지드, 및 단계 d)에서 2-피리딜카비놀 대신 3-메틸-2-피리딘메탄올을 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 2.31(3H, s), 2.45(3H, s), 5.68(2H, s), 7.24(1H, dd, $J=7.7, 4.9\text{Hz}$), 7.32-7.46(5H, m), 7.54-7.64(3H, m), 8.03(1H, s), 8.30(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.46(1H, br d, $J=5.5\text{Hz}$). MS (ES^+) m/e 408 [MH] $^+$.

실시에 116

6-(1-에틸-1H-이미다졸-2-일메톡시)-3-(4-메틸페닐)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 2의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하되, 단 단계 c)에서 벤조일하이드라지드 대신 p-톨루익 하이드라지드, 및 단계 d)에서 2-피리딜카비놀 대신 1-에틸-2-(하이드록시메틸)이미다졸을 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.14(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.46(3H, s), 3.88(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.62(2H, s), 6.98(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.34-7.54(7H, m), 8.02(1H, s), 8.40(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$). MS (ES^+) m/e 411 [MH] $^+$.

실시에 117

3-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-7-(티오모르폴린-4-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 15의 단계 a), b), c), d) 및 e)에 기술된 방법을 사용하되, 단 단계 c)의 피페리딘 대신 티오모르폴린을 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 2.81-2.84(4H, m), 3.56-3.58(4H, m), 5.62(2H, s), 7.29-7.32(2H, m), 7.49-7.53(4H, m), 7.79(1H, td, $J=7.7$, 1.7Hz), 8.31(2H, dd, $J=8.3$, 2.4Hz), 8.64-8.66(2H, m). MS (ES^+) m/e 405 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{OS}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 62.30; H, 4.90; N, 20.60.

계산치: C, 62.36; H, 4.98; N, 20.78.

실시예 118

6-[2-(4-메틸티아졸-5-일)에톡시]-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 61에 기술된 방법을 사용하되, 단 4-하이드록시메틸벤질 알콜 대신 5-(2-하이드록시메틸)-4-메틸티아졸을 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터: MS (ES^+) m/e 414 $[\text{MH}]^+$. HPLC 90%(히크롬 S50DS2를 사용하여 HP1090으로 작동, 23cm 칼럼, 유속 1ml/분 및 이동상으로서 70% 아세토니트릴/pH 3.5 인산 완충액)

실시예 119

(±)-7-(2-메틸피롤리딘-1-일)-3-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 15의 단계 a), b), c), d) 및 e)에 기술된 방법을 사용하되, 단 단계 c)의 피페리딘 대신 2-메틸피롤리딘(라세미형)을 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.17(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.64-1.69(1H, m), 1.87-2.24(3H, m), 3.42-3.48(1H, m), 3.67-3.74(1H, m), 4.23-4.28(1H, m), 5.60(2H, s), 6.81(1H, s), 7.29(1H, dd, $J=7.5$, 4.8Hz), 7.42-7.49(4H, m), 7.74(1H, td, $J=7.7$, 1.8Hz), 8.27-8.30(2H, m), 8.66(1H, br d, $J=5.5\text{Hz}$). MS (ES^+) m/e 387 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 68.24; H, 5.76; N, 21.67

계산치: C, 68.38; H, 5.74; N, 21.74.

실시예 120

6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-7-(피리딘-4-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 16의 단계 a), b), c), d) 및 e)에 기술된 방법을 사용하되, 단 단계 c)의 2-피리딜 카비놀 대신 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올[참조 문헌: EP-A 제421210호]을 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, d_6 -DMSO) δ 3.87(3H, s), 5.56(2H, s), 7.55-7.65(3H, m), 7.75-7.77(2H, m), 8.46-8.50(3H, m), 8.61(1H, s), 8.71(2H, br d, $J=7\text{Hz}$). MS (ES^+) m/e 385 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}$. 0.05($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$). 0.3(H_2O)에 대한 원소분석

실측치: C, 61.66; H, 4.09; N, 28.14.

계산치: C, 61.55; H, 4.35; N, 28.43.

실시예 121

7-사이클로펜탄-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 88의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하되, 단 단계 b)의 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 대신 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올[참조 문헌: EP-A 제421210호]를 사용하고 단계 c)의 사이클로헥산 카복실산 대신 사이클로펜탄 카복실산을 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.86(6H, m), 2.10-2.18(2H, m), 3.22-3.32(1H, m), 3.95(3H, s), 5.57(2H, s), 7.46-7.57(3H, m), 7.88(1H, s), 8.02(1H, s), 8.50(2H, br d, $J=8\text{Hz}$). MS (ES^+) m/e 376 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$. 0.1($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$). 0.1(H_2O)에 대한 원소분석

실측치: C, 63.73; H, 5.56; N, 25.16.

계산치: C, 63.70; H, 5.82; N, 25.59.

실시예 122

7-이소프로필-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 88의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하되, 단 단계 b)에서 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 대신 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올[참조 문헌: EP-A 제421210호]을 사용하고 단계 c)에서 사이클로헥산 카복실산 대신 2-메틸프로피온산을 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

$^1\text{H NMR}$ (360MHz, CDCl_3) δ 1.31(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.25(1H, 칠중선, $J=6.7\text{Hz}$), 3.94(3H, s), 5.57(2H, s), 7.46-7.56(3H, m), 7.86(1H, s), 8.06(1H, s), 8.50(2H, br d, $J=8\text{Hz}$). MS (ES^+) m/e 350 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 61.86; H, 5.43; N, 27.71.

계산치: C, 61.88; H, 5.48; N, 28.06.

실시예 123

3-사이클로프로필-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라진 대신 사용되는 사이클로프로필 하이드라지드 및 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올과 함께 실시예 2의 단계 a), b), c), d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

$^1\text{H NMR}$ (360MHz, CDCl_3) δ 1.14-1.18(2H, m), 1.36-1.40(2H, m), 2.42-2.46(1H, m), 3.92(3H, s), 5.55(2H, s), 7.41-7.45(3H, m), 7.61-7.64(2H, m), 7.89(1H, s), 8.03(1H, s); MS (ES^+) m/e 348 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O} + 0.5\% \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 60.79; H, 4.79; N, 27.33.

계산치: C, 60.66; H, 5.09; N, 25.71%.

실시예 124

3-(2-플루오로페닐)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라진 대신 사용되는 2-플루오로벤질 하이드라지드 및 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올과 함께 실시예 2의 단계 a), b), c), d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

$^1\text{H NMR}$ (360MHz, CDCl_3) δ 3.89(3H, s), 5.47(2H, s), 7.32(6H, m), 7.65-7.68(2H, m), 7.96(3H, m); MS (ES^+) m/e 402 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_7\text{OF} + 1\% \text{Na}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 61.85; H, 3.35; N, 23.77.

계산치: C, 61.78; H, 3.95; N, 24.01%.

실시예 125

3-(2-플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라진 대신 사용되는 2-플루오로벤질 하이드라지드 및 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올과 함께 실시예 2의 단계 a), b), c), d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

$^1\text{H NMR}$ (360MHz, CDCl_3) δ 3.66(3H, s), 5.53(2H, s), 7.27(8H, m), 7.85-7.88(2H, m), 8.06(1H, s); MS (ES^+) m/e 402 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_7\text{OF} + 0.5\% \text{Na}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 62.49; H, 3.73; N, 23.81.

계산치: C, 62.48; H, 3.96; N, 24.29%.

실시예 126

6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라진 대신 사용되는 2-티오펜 카복실산 하이드라지드 및 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올[참조 문헌: EP-A 제421210호]과 함께 실시예 2의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

$^1\text{H NMR}$ (360MHz, CDCl_3) δ 3.91(3H, s), 5.66(2H, s), 7.25(1H, m), 7.43-7.69(6H, m), 8.03(2H, m),

8.31(1H, m); MS (ES^+) m/e 390 [MH] $^+$.

$C_{19}H_{15}N_7OS$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 59.01; H, 3.64; N, 25.10.

계산치: C, 58.60; H, 3.88; N, 25.17.

실시예 127

6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-3-(피리딘-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라진 대신 사용되는 2-피리딜 하이드라지드 및 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올과 함께 실시예 2의 단계 a), b), c), d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

^1H NMR(360MHz, d_6 -DMSO) δ 3.86(3H, s), 5.55(2H, s), 7.49-7.51(3H, m), 7.64(1H, m), 7.73(2H, m), 8.44-8.48(2H, d, $J=14.4$ Hz), 8.66(1H, m), 8.82-8.84(1H, d, $J=7.2$ Hz), 9.56(1H, s); MS (ES^+) m/e 385 [MH] $^+$.

$C_{20}H_{16}N_8O + 0.2\% H_2O$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 62.03; H, 3.97; N, 28.54.

계산치: C, 61.91; H, 4.26; N, 28.88%.

실시예 128

6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라진 대신 사용되는 2-티오펜 카복실릭 하이드라지드 및 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(문헌[참조: EP-A 제421210호]에 기술된 바와 같이 제조)과 함께 실시예 2의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

^1H NMR(360MHz, $CDCl_3$) δ 3.79(3H, s), 5.74(2H, s), 7.26(1H, m), 7.47-7.57(6H, m), 7.90(1H, s), 8.05(1H, s), 8.24(1H, m); MS (ES^+) m/e 390 [MH] $^+$.

$C_{19}H_{15}N_7OS$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 58.20; H, 4.09; N, 25.02.

계산치: C, 58.60; H, 3.88; N, 25.17.

실시예 129

6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-3-(피리딘-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라진 대신 사용되는 3-피리딜 카복실릭 하이드라지드 및 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(문헌[참조: EP-A 제421210호]에 기술된 바와 같이 제조)과 함께 실시예 2의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

^1H NMR(360MHz, $CDCl_3$) δ 3.79(3H, s), 5.69(2H, s), 7.47-7.57(6H, m), 7.90(1H, s), 8.10(1H, s), 8.77(2H, m), 9.76(1H, s); MS (ES^+) m/e 385 [MH] $^+$.

$C_{20}H_{16}N_8O$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 62.48; H, 4.02; N, 25.56.

계산치: C, 62.49; H, 4.20; N, 29.15%.

실시예 130

3-(푸란-3-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라지드 대신 사용되는 2-푸란 하이드라지드 및 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올과 함께 실시예 2의 단계 a), b), c), d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

^1H NMR(360MHz, d_6 -DMSO) δ 3.85(3H, s), 5.57(2H, s), 6.84(1H, m), 7.47(3H, m), 7.68(3H, m), 8.01(1H, s), 8.39(1H, s), 8.47(1H, s). MS (ES^+) m/e 374 [MH] $^+$.

$C_{19}H_{15}N_7O_2 + 0.1 H_2O$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 60.46; H, 4.12; N, 24.14.

계산치: C, 60.46; H, 4.06; N, 25.97%.

실시예 131

6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라지드 대신 사용되는 2-티오펜 하이드라지드 및 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올과 함께 실시예 2의 단계 a), b), c), d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

$^1\text{H NMR}$ (360MHz, d_6 -DMSO) δ 3.86(3H, s), 5.60(2H, s), 7.34(4H, m), 7.74-7.76(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.84-7.86(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.29(1H, m), 8.39(1H, s), 8.48(1H, s). MS (ES^+) m/e 390 [MH] $^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{OS}$ + 0.1% H_2O 에 대한 원소분석

실측치: C, 58.33; H, 3.50; N, 24.63.

계산치: C, 58.33; H, 3.92; N, 25.06.

실시예 132

6-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 3-하이드록시메틸-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸[참조 문헌: J. Med. Chem., 1991, 34, 1086-94]과 함께 실시예 2의 단계 a), b), c), d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

$^1\text{H NMR}$ (360MHz, CDCl_3) δ 2.62(3H, s), 5.70(2H, s), 7.50-7.80(7H, m), 8.45(2H, m), 8.48(1H, s); MS (ES^+) m/e 385 [MH] $^+$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$. 0.25 H_2O 에 대한 원소분석

실측치: C, 65.24; H, 3.94; N, 21.21.

계산치: C, 64.85; H, 4.28; N, 21.61.

실시예 133

7-페닐-3-(티오펜-2-일)-6-(2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 2c)의 벤조일 하이드라진 대신 사용되는 2-티오펜 카복실산 하이드라지드 및 단계 2d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 72a)의 생성물과 함께 실시예 2의 단계 a), b), c), d) 및 72c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

$^1\text{H NMR}$ (360MHz, CDCl_3) δ 5.14(2H, s), 6.72(1H, m), 6.91(3H, m), 7.05-7.26(3H, m), 7.55(1H, s), 7.76(2H, m), 13.41(1H, br s); MS (ES^+) m/e 376 [MH] $^+$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{OS}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 57.19; H, 2.98; N, 25.61.

계산치: C, 57.58; H, 3.49; N, 26.12%.

실시예 134

3-(푸란-2-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라진 대신 사용되는 2-푸릴 카복실릭 하이드라지드 및 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(문헌[참조: EP-A 제421210호]에 기술된 바와 같이 제조)과 함께 실시예 2의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

$^1\text{H NMR}$ (360MHz, CDCl_3) δ 3.91(3H, s), 5.63(2H, s), 6.66(1H, m), 7.26-7.69(7H, m), 8.02(2H, m); MS (ES^+) m/e 374 [MH] $^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 60.77; H, 3.93; N, 25.82.

계산치: C, 61.12; H, 4.05; N, 26.26%.

실시예 135

6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 16의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하되, 단 3-티오펜 보론산을 단계 a)의 4-피리딜 보론산, 디-리튬염 대신 사용하고 트리에틸아민 하이드로클로라이드의 1.1등가물을 p-톨루엔설폰산 및 트리에틸아민의 1.1등가물 대신 사용하고 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(실시예 65)를 2-피리딜카비놀 대신 단계 c)에 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점 233 내지 235 $^{\circ}\text{C}$ (MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (360MHz, DMSO) δ 3.89(3H, s), 5.61(2H, s), 7.56-7.65(3H, m), 7.71(1H, dd, $J=5.2\text{Hz}$), 7.80(1H,

d, J=5Hz), 8.29(1H, d, J=2Hz), 8.47(2H, d, J=7Hz), 8.50(1H, s), 8.65 (1H, s). MS (ES^+) 390 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{OS}$. 0.25 H_2O 에 대한 원소분석

실측치: C, 57.92; H, 3.81; N, 24.79.

계산치: C, 57.93; H, 3.97; N, 24.89%.

실시예 136

6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 16의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하되, 단 3-티오펜 보론산을 단계 a)의 4-피리딜 보론산, 디-리튬염 대신 사용하고 트리에틸아민 하이드로클로라이드의 1.1등가물을 p-톨루엔설폰산 및 트리에틸아민의 1.1등가물 대신 사용하고 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(실시예 66)을 2-피리딜카비놀 대신 단계 c)에 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점 220 내지 222 $^{\circ}\text{C}$ (MeOH).

^1H NMR(360MHz, DMSO) δ 3.91(3H, s), 5.79(2H, s), 7.58-7.65(3H, m), 7.71-7.74(2H, m), 8.00(1H, s), 8.20(1H, br s), 8.39(2H, d, J=7Hz), 8.68(1H, s). MS (ES^+) 390 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{OS}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 58.46; H, 3.86.

계산치: C, 58.60; H, 3.88%.

실시예 137

3-페닐-7-(티오펜-3-일)-6-(2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 16의 단계 a) 및 b) 그리고 실시예 72의 단계 b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조하되, 단 3-티오펜 보론산을 실시예 16의 단계 a)의 4-피리딜 보론산, 디-리튬염 대신 사용하고 트리에틸아민 하이드로클로라이드의 1.1등가물을 p-톨루엔설폰산 및 트리에틸아민의 1.1등가물 대신 실시예 16의 단계 b)에 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점 264 내지 266 $^{\circ}\text{C}$ (MeOH).

^1H NMR(500MHz, DMSO, 330K) δ 5.68(2H, s), 7.54-7.62(3H, m), 7.66(1H, dd, J=5.2Hz), 7.77(1H, d, J=5Hz), 8.26(1H, d, J=2Hz), 8.41(2H, d, J=7Hz), 8.50(1H, br s), 8.58(1H, s). MS (ES^+) 376 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{OS}$. 0.14 CH_2Cl_2 에 대한 원소분석

실측치: C, 56.23; H, 3.28.

계산치: C, 56.26; H, 3.46%.

실시예 138

6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-7-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 16의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조하되, 단 2-티오펜 보론산을 단계 a)의 4-피리딜 보론산, 디-리튬염 대신 사용하고 트리에틸아민 하이드로클로라이드의 1.1등가물을 p-톨루엔설폰산 및 트리에틸아민의 1.1등가물 대신 단계 b)에 사용하고 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(실시예 66)을 2-피리딜카비놀 대신 단계 c)에 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점 250 내지 254 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR(360MHz, d_6 -DMSO) δ 3.96(3H, s), 5.82(2H, s), 7.24(1H, dd, J=5 및 4Hz), 7.52-7.65(3H, m), 7.80(1H, d, J=5Hz), 8.00(1H, d, J=4Hz), 8.02(1H, s), 8.42(2H, d, J=7Hz), 8.80(1H, s). MS (ES^+) 390 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{OS}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 58.56; H, 3.93; N, 25.35.

계산치: C, 58.60; H, 3.88; N, 25.18%.

실시예 139

6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 16의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조하되, 단 2-티오펜 보론산을 단계 a)의 4-피리딜 보론산, 디-리튬염 대신 사용하고 트리에틸아민 하이드로클로라이드의 1.1등가물을 p-톨루엔설폰산 및 트리에틸아민의 1.1등가물 대신 단계 b)에 사용하고 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(실시예 65)을 2-피리딜카비놀 대신 단계 c)에 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점 237 내지 239 $^{\circ}\text{C}$ (DMF- H_2O).

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 3.96(3H, s), 5.69(2H, s), 7.14(1H, dd, J=6, 5Hz), 7.47(1H, d, J=6Hz), 7.50-7.60(3H, m), 7.81(1H, d, J=5Hz), 8.08(1H, s), 8.27(1H, s), 8.56(2H, d, J=7Hz). MS (ES^+) 390

$[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_5$. 0.5 H_2O 에 대한 원소분석

실측치: C, 57.11; H, 3.96; N, 24.70.

계산치: C, 57.27; H, 4.05; N, 24.61%.

실시예 140

7-(푸란-2-일)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

a) 3,6-디클로로-4-(푸란-2-일)-피리다진

무수 THF(60 mL)내 4-브로모-1,2-디하이드로피리다진-3,6-디온(실시예 15의 단계 a 참조)(3.5g, 18.3 mmol), 2-트리부틸스탄닐푸란(6.3 mL , 20 mmol) 및 디클로로팔라듐 비스(트리페닐포스핀)(1.42g, 11 $\text{mol}\%$)을 탈기시키고 질소로 퍼징시킨 후에 70 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간동안 교반한다. 냉각 후에, 혼합물을 농축시킨다. 잔사를 연마시키고 핵산, 이어서 디에틸 에테르로 세정하여 조 생성물을 정제없이 사용되는 베이지색 분말(5.23g)로서 수득한다.

상기 고체를 산화염화인(80 mL)과 혼합하고 4시간동안 환류시킨다. 과량의 산화염화인을 증발에 의해 제거하고 톨루엔으로 비등시킨다. 잔사를 얼음(100 mL) 및 디클로로메탄(200 mL)으로 희석시키고 포화 수성 탄산수소나트륨(200 mL)으로 중화시킨다. 화합물을 여과하고 2개의 상을 분리시킨다. 유기층을 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시킨다. 짧은 실리카 칼럼상에서 여과하고, 에틸 아세테이트로 용출시켜 표제 화합물을 갈색 결정(1.67g, 두 단계에 걸쳐 44%)으로서 수득한다.

^1H NMR(250 MHz , CDCl_3) δ 6.67(1H, dd, $J=4$, 2Hz), 7.63(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.92(1H, s). MS (ES^+) 215 및 217 $[\text{MH}]^+$.

b) 7-(푸란-2-일)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 16의 단계 b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 3,6-디클로로-4-(푸란-2-일)-피리다진으로부터 제조하되, 단 트리에틸아민 하이드로클로라이드의 1.1등가물을 p-톨루엔설폰산 및 트리에틸아민의 1.1등가물 대신 단계 b)에 사용하고, (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(실시예 66)을 2-피리딜카비놀 대신 단계 c)에 사용한다.

표제 화합물에 대한 데이터: 융점 263 내지 265 $^{\circ}\text{C}$ (DMF).

^1H NMR(360 MHz , d_6 -DMSO) δ 3.95(3H, s), 5.84(2H, s), 6.74(1H, dd, $J=4$, 2Hz), 7.21(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.55-7.65(3H, m), 8.00(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.03(1H, s), 8.41(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.47(1H, s). MS (ES^+) 374 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 60.93; H, 4.00; N, 26.09.

계산치: C, 61.12; H, 4.05; N, 26.26%.

실시예 141

7-(푸란-2-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 16의 단계 b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 3,6-디클로로-4-(푸란-2-일)-피리다진(실시예 140의 단계 a)으로부터 제조하되, 단 트리에틸아민 하이드로클로라이드의 1.1등가물을 p-톨루엔설폰산 및 트리에틸아민의 1.1등가물 대신 단계 b)에 사용하고, (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(실시예 65)을 2-피리딜카비놀 대신 단계 c)에 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

융점 257 내지 259 $^{\circ}\text{C}$ (DMF).

^1H NMR(360 MHz , d_6 -DMSO) δ 3.91(3H, s), 5.63(2H, s), 6.74(1H, dd, $J=4$ 및 2Hz), 7.33(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.54-7.65(3H, m), 7.99(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.44(1H, s), 8.46(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.57(1H, s). MS (ES^+) 374 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_2$. 0.15 H_2O 에 대한 원소분석

실측치: C, 60.68; H, 4.11; N, 25.82.

계산치: C, 60.68; H, 4.10; N, 26.07%.

실시예 142

6-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

a) 5-클로로메틸-3-메틸-1,2,4-옥사디아졸

디클로로메탄(30 mL)내 아세트아미드 옥심(1g, 0.0135 mmol)의 용액에 트리에틸아민(2.06 mL , 0.015 mmol)을 가하고 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시킨다. 클로로아세틸 클로라이드(1.18 mL , 0.015 mmol)을 5분에 걸쳐 적가한다. 반응 혼합물을 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 10분, 이어서 실온에서 1시간동안 교반한다. 반응물을 디클로로메탄(40 mL)으로 희석시키고

물(2×30mℓ), 염수(1×30mℓ)로 세정한다. 유기층을 건조(MgSO₄)시키고 여과시키고 증발시켜 조 생성물을 수득한다.

b) 6-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 2c)로부터의 생성물 및 당해 실시예의 단계 a)로부터의 조 생성물을 사용하여 실시예 35의 단계 a) 및 b)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 2.35(3H, s), 5.85(2H, s), 7.51-7.80(7H, m), 8.24(2H, m), 8.48(1H, s); MS (ES⁺) m/e 385 [MH]⁺.

C₂₁H₁₆N₆O₂. 0.05CH₂Cl₂. 0.1EtOAc에 대한 원소분석

실측치: C, 65.19; H, 3.99; N, 21.07.

계산치: C, 64.82; H, 4.29; N, 21.15%.

실시예 143

3-(4-플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라진 대신 사용되는 4-플루오로벤질 하이드라지드 및 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올과 함께 실시예 2의 a), b), c), d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 융점=233 내지 235℃.

¹H NMR(360MHz, d₆-DMSO) δ 3.85(3H, s), 5.52(2H, s), 7.42(5H, m), 7.73(2H, m), 8.40(1H, s), 8.49(3H, m); MS (ES⁺) m/e 402 [MH]⁺.

실시예 144

3,7-디페닐-6-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

a) 5-포밀-1-[2-(트리메틸실라닐)에톡시]메틸-1H-1,2,3-트리아졸

질소하에 -75℃ 미만으로 냉각된, 무수 THF(30mℓ)내 1-[2-(트리메틸실라닐)에톡시]메틸-1H-1,2,3-트리아졸[참조 문헌: Holzer, W.; Ruso, K., J. Heterocycle. Chem., 1992, 29, 1203-7](2.0344g, 10.2mmol)의 교반된 용액에 헥산(6.70mℓ, 10.7mmol)내 1.6M 부틸 리튬 용액을 11분에 걸쳐 적가한다. 혼합물을 상기 온도에서 30분동안 교반한 후에 13분에 걸쳐 -20℃로 가온한다. 이어서 혼합물을 -75℃ 미만으로 재냉각시키고 무수 DMF(0.87mℓ, 11.3mmol)을 8분에 걸쳐 적가한다. 혼합물을 -75℃ 미만에서 1.75시간, 이어서 0℃에서 75분동안 교반한다. 이어서 포화 수성 NH₄Cl(50mℓ)을 가하고 혼합물을 디에틸 에테르(75mℓ) 이어서 에틸 아세테이트(2×75mℓ)로 추출한다. 유기 추출물을 건조(Na₂SO₄)시키고 진공에서 증발시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 40% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 1.7256g(74%)을 무색 오일로서 수득한다:

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ -0.03(9H, s), 0.91(2H, m), 3.63(2H, m), 6.01(2H, s), 8.28(1H, s), 10.08(1H, s); MS (ES⁺) m/e 170 [M-SiMe₂+H]⁺.

b) 5-하이드록시메틸-1-[2-(트리메틸실라닐)에톡시]메틸-1H-1,2,3-트리아졸

질소하에 0℃로 냉각된, 무수 메탄올(8mℓ)내 단계 a)로부터의 생성물(1.7204g, 7.57mmol)의 교반된 용액에 나트륨 보로하이드리드(0.2875g, 7.60mmol)를 가하고, 혼합물을 상기 온도에서 20분동안 교반한 후에, 30분에 걸쳐 실온으로 가온한다. 반응물을 물을 가하여 권청시키고 혼합물을 포화 수성 NaCl(40mℓ)과 디클로로메탄(30mℓ) 사이에 분배시킨다. 수성층을 디클로로메탄(3×30mℓ)으로 추가 추출하고 배합된 유기층을 건조(Na₂SO₄)시키고 진공에서 증발시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 3% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 표제 화합물 1.4642g(84%)을 수득한다:

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ -0.02(9H, s), 0.90(2H, m), 3.59(2H, m), 4.82(2H, s), 5.78(2H, s), 7.67(1H, s); MS (ES⁺) m/e 230 [M+H]⁺, 119.

c) 3,7-디페닐-6-[1-[2-(트리메틸실라닐)에톡시]메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일]메톡시-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 실시예 2의 단계 d)에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 84% 수율로 제조하되, 단 2-피리딜카비놀 대신 5-하이드록시-1-[2-(트리메틸실라닐)에톡시]메틸-1H-1,2,3-트리아졸(실시예 b)을 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ -0.07(9H, s), 0.80(2H, m), 3.49(2H, m), 5.62(2H, s), 5.67(2H, s), 7.47-7.62(8H, m), 7.77(1H, s), 8.39(1H, s), 8.40(2H, dd); MS (ES⁺) m/e 500 [MH]⁺.

d) 3,7-디페닐-6-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

에탄올(12mℓ) 및 2M 수성 HCl(25mℓ)내 단계 c)로부터의 생성물(0.7025g, 1.41mmol)의 혼합물을 60℃에서 5.5시간동안 교반한다. 이어서 혼합물을 포화 수성 Na₂CO₃를 적가하여 중화시킨다. 수득된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물, 이어서 헥산으로 세정하고 진공하에 60℃에서 건조시킨다. 이를 재결정화(실리

카 겔, 3 내지 5% MeOH/CH₂Cl₂)시켜 정제한 후에 성광 크로마토그래피(실리카 겔, 3 내지 5% MeOH/CH₂Cl₂)시켜 표제 화합물 0.2044g(39%)을 백색 고체로서 수득한다: 융점 208 내지 220℃;

¹H NMR(360MHz, d₆-DMSO) δ 5.66(2H, s), 7.48-7.49(3H, m), 7.58-7.72(5H, m), 7.94(1H, br s), 8.40(1H, s), 8.47(2H, d, J=7.2Hz), 15.10(1H, br s); MS (ES⁺) m/e 370 [MH]⁺;

C₂₀H₁₅N₇O. 0.1H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 65.07; H, 4.05; N, 26.01.

계산치: C, 64.72; H, 4.13; N, 26.41%.

실시에 145

3,7-디페닐-6-(피라진-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

a) 2-하이드록시메틸피라진

THF(60mL)내 메틸 2-피라진카복실레이트(1.80g)에 -78℃에서 교반하면서 디소부틸알루미늄 하이드리드(THF내 1M 용액, 39mL)를 가한다. 용액을 실온으로 가온하고 24시간동안 교반한다. 반응물을 고체 타르타르산, 이어서 수성 나트륨 칼륨 타르테이트로 쿼칭시킨 후에, 실온에서 30분동안 교반한다. 포화 수성 탄산수소나트륨을 용액의 pH가 7 초과가 될 때까지 가한다. 용액을 에틸 아세테이트(3×200mL)로 세정하고 유기층을 배합하고, 포화 염화나트륨 용액(1×200mL)으로 세정하고, 건조(황산나트륨)시키고 진공에서 농축시킨다. 잔사를 성광 크로마토그래피(실리카 겔, 용출=디클로로메탄내 5% 메탄올)에 의해 정제하여 2-하이드록시메틸피라진을 암갈색 오일(0.16g)로서 수득한다.

¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ 3.42(1H, br s), 4.85(2H, s), 8.55(2H, m), 8.68(1H, s); MS (ES⁺) m/e 111 [MH]⁺.

b) 3,7-디페닐-6-(피라진-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 2-하이드록시메틸피라진과 함께 실시에 2의 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 5.69(2H, s), 7.54(5H, m), 7.65(2H, m), 8.09(1H, s), 8.39(2H, d, J=6.6Hz), 8.56(1H, s), 8.60(1H, s), 8.67(1H, s); MS (ES⁺) m/e 381 [MH]⁺.

실시에 146

3-(4-메틸페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라진 대신 사용되는 4-메틸벤조일 하이드라진 및 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올과 함께 실시에 2의 a), b), c), d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 융점=218.6 내지 219.7℃

¹H NMR(360MHz, DMSO) δ 2.51(3H, s), 3.87(3H, s), 5.54(2H, s), 7.44 (5H, m), 7.76(2H, s), 8.38(4H, m); MS (ES⁺) m/e 398 [MH]⁺.

실시에 147

6-(4-메틸티아졸-2-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 2-하이드록시메틸-4-메틸티아졸과 함께 실시에 2의 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=177℃

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 2.47(3H, s), 5.79(2H, s), 6.90(1H, s), 7.50-7.67(8H, m), 8.08(1H, s), 8.50(2H, d, J=7.9Hz); MS (ES⁺) m/e 400 [MH]⁺.

C₂₂H₁₇N₅OS에 대한 원소분석

실측치: C, 66.25; H, 3.90; N, 17.47,

계산치: C, 66.14; H, 4.29; N, 17.53%.

실시에 148

6-(5-메틸티아졸-2-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 2-하이드록시메틸-5-메틸티아졸과 함께 실시에 2의 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=182℃

¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 2.46(3H, s), 5.75(2H, s), 7.45-7.65(9H, m), 8.07(1H, s), 8.49(2H, d, J=7.9Hz); MS (ES⁺) m/e 400 [MH]⁺.

C₂₂H₁₇N₅OS에 대한 원소분석

실측치: C, 66.17; H, 4.02; N, 17.67.

계산치: C, 66.14; H, 4.29; N, 17.53%.

실시예 149

3,7-디페닐-6-(피리미딘-4-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 b)의 브로모아세토니트릴 대신 사용되는 4-클로로메틸피리미딘(문헌[참조: Jeronim et al., Chem. Ber., 1987, 120, 649-651]에 기술된 방법으로 제조)과 함께 실시예 79의 a) 및 b)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 5.61(2H, s), 7.33(1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.55(6H, m), 7.67(2H, m), 8.10(1H, s), 8.38(2H, m), 8.74(1H, d, $J=5.1\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 381 [MH^+].

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 70.01; H, 3.96; N, 21.97.

계산치: C, 69.46; H, 4.24; N, 22.09%.

실시예 150

3,7-디페닐-6-(피리다진-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 b)의 브로모아세토니트릴 대신 사용되는 3-클로로메틸피리다진(문헌[참조: Jeronim et al., Chem. Ber., 1987, 120, 649-651]에 기술된 방법으로 제조)과 함께 실시예 79의 a) 및 b)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 5.89(2H, s), 7.53(6H, m), 7.64(2H, m), 8.09(1H, s), 8.40(2H, m), 9.18(1H, m); MS (ES^+) m/e 381 [MH^+].

실시예 151

6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-(모르폴린-4-일)-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

a) 4-(3,6-디클로로피리다진-4-일)모르폴린

이를 실시예 15의 단계 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조하되, 단 모르폴린을 피페리딘 대신 사용한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 3.30-3.34(4H, m), 3.87-3.95(4H, m), 6.89(1H, s); MS (ES^+) m/s 234, 236, 238 [MH^+].

b) 6-클로로-5-(모르폴린-4-일)피리다진-3-일하이드라진

1,4-디옥산(100mL)내 4-(3,6-디클로로피리다진-4-일)모르폴린(5g, 21.3mmol) 및 하이드라진 하이드레이트(7.0mL, 141mmol)의 혼합물을 교반하고 환류에서 20시간동안 교반한다. 냉각 후에 1,4-디옥산을 진공에서 제거한다. 이어서 잔사를 디클로로메탄과 포화 수성 탄산수소나트륨 사이에 분배시킨다. 수성층을 디클로로메탄($\times 2$)으로 추가로 세정한다. 배합된 유기 추출물을 건조(Na_2SO_4)시키고 여과시키고 증발시킨다. 잔사를 디클로로메탄/메탄올/수성 암모니아로 용출시키면서 실리카 겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-클로로-5-(모르폴린-4-일)-피리다진-3-일하이드라진(3.6g, 74%)로서 수득한다:

^1H NMR(250MHz, d_6 -DMSO) δ 3.37-3.17(4H, m), 3.72-3.77(4H, m), 4.31(2H, br s), 6.58(1H, s), 7.97(1H, br s); MS (ES^+) m/e 230, 232 [MH^+].

c) 6-클로로-7-(모르폴린-4-일)-2H-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-온

트리포스겐(750mg, 2.5mmol)을 질소하에 실온에서 1,2-디클로로에탄(60mL)내 6-클로로-5-(모르폴린-4-일)피리다진-3-일하이드라진(1.42g, 6.2mmol)의 교반된 용액에 가한다. 이어서 혼합물을 교반하고 환류에서 22시간동안 가열한다. 냉각시 침전물을 여과에 의해 수집한다. 고체를 디에틸 에테르로 세정한 후에 진공에서 건조시켜 추가의 정제없이 사용되는 6-클로로-7-(모르폴린-4-일)-2H-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-올(1.1g, 67%)을 수득한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(250MHz, d_6 -DMSO) δ 3.02-3.05(4H, m), 3.72-3.76(4H, m), 7.19(1H, s), 12.57(1H, br s); MS (ES^+) m/e 256, 258 [MH^+].

d) 3-브로모-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-(모르폴린-4-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

6-클로로-7-(모르폴린-4-일)-2H-1,2,4-트리아졸[4,3-b]피리다진-3-온(1.1g, 4.3mmol) 및 포스포릴 브로마이드(25g)의 혼합물을 교반하고 80°C에서 24시간동안 가열한다. 냉각시 혼합물을 얼음으로 처리한다. 이어서 수성물을 수성 암모니아로 염기성화시킨다. 이어서 수성물을 디클로로메탄($\times 3$)으로 추출한다. 배합된 추출물을 건조(Na_2SO_4)시키고 여과시키고, 증발시킨다. 잔사를 5% 메탄올/디클로로메탄으로 용출하면서 실리카 겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-브로모-6-클로로-7-(모르폴린-4-일)-1,2,4-트

리아졸로 [4,3-b]피리다진(600mg)을 수득한다. ^1H NMR 및 질량 스펙트럼은 생성물이 목적하는 화합물과 6-브로모 화합물의 혼합물임을 나타낸다. 상기 혼합물을 추가의 정제없이 사용한다. 수소화나트륨(오일내 60% 분산, 80mg, 2.0mmol)을 질수하에 0°C에서 무수 DMF내 상기 생성물(600mg) 및 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(240mg, 2.1mmol, 실시예 65에 기술된 바와 같이 제조)의 교반된 용액에 분할하여 가한다. 방울을 제거하고 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반한다. 반응물을 물로 쿼칭한 후에 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시킨다. 수성층을 디클로로메탄($\times 3$)으로 추가 추출한다. 배합된 유기 추출물을 건조(Na_2SO_4)시키고 여과시키고, 증발시킨다. 잔사를 5 내지 8% 메탄올/디클로로메탄으로 용출하면서 실리카 겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(358mg, 2단계에 대해 48%)을 수득한다.

^1H NMR(360 MHz, d_6 -DMSO) δ 3.20-3.22(4H, m), 3.69-3.71(4H, m), 3.68(3H, s), 5.47(2H, s), 7.41(1H, s), 8.49 (1H, s); MS (ES^+) m/e 395, 397 [MH^+].

e) 6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-(모르폴린-4-일)-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진

무수 DMF(3mL)내 3-브로모-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-(모르폴린-4-일)-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진(100mg, 0.25mmol) 및 2-(트리부틸스타닐)티오펜(240mL, 0.75mmol)의 혼합물을 질소 기체를 통해 15분동안 발포시키면서 탈산소화시킨다. 이어서 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)(20mg)을 가한다. 전체 장치를 3회의 '배출/충전 N_2 ' 순환에 의해 추가로 탈산소화시킨다. 이어서 혼합물을 교반하고 질수하에 100°C에서 16시간동안 가열한다. 반응 혼합물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배시킨다. 수성층을 디클로로메탄($\times 2$)으로 추가로 추출한다. 배합된 추출물을 건조(Na_2SO_4)시키고

여과시키고, 증발시킨다. 잔류성 DMF를 고도의 진공하에 제거한다. 잔사를 5% 메탄올/디클로로메탄으로 용출하면서 실리카 겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 3.26-3.29(4H, m), 3.85-3.89(4H, m), 3.94(3H, s), 5.64(2H, s), 7.19-7.23(2H, m), 7.47-7.59(1H, m), 8.05(1H, s), 8.18-8.20(1H, m); MS (ES^+) m/e 399 [MH^+].

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$. 0.3(H_2O)에 대한 원소분석

실측치: C, 50.84; H, 4.39; N, 27.35.

계산치: C, 50.56; H, 4.64; N, 27.75%.

실시예 152

3,7-디페닐-6-(티아졸-4-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 4-하이드록시메틸-5-메틸티아졸과 함께 실시예 2의 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=236°C

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 5.73(2H, s), 7.29 (1H, s), 7.49-7.66(8H, m), 8.06(1H, s), 8.49(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.85(1H, s); MS (ES^+) m/e 386 [MH^+].

$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 65.11; H, 3.72; N, 17.97.

계산치: C, 65.44; H, 3.92; N, 18.17%.

실시예 153

6-(5-메틸이속사졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 5-메틸이속사졸-3-일메탄올과 함께 실시예 2의 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점=180°C

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 2.42(3H,s), 5.57(2H, s), 6.00(1H, s), 7.49-7.61(8H, m), 8.06(1H, s), 8.47(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 384 [MH^+].

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}$. 0.1 H_2O 에 대한 원소분석

실측치: C, 68.45; H, 4.09; N, 17.79.

계산치: C, 68.92; H, 4.47; N, 18.27%.

실시예 154

3-(3-플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-(모르폴린-4-일)-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진

1,2-디메톡시에탄/물(2:1, 5mL)내 3-브로모-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-(모르폴린-4-일)-1,2,4-트리아졸 [4,3-b]피리다진(100mg, 0.25mmol, 실시예 151의 단계 d), 3-플루오로벤젠 보론산(50mg, 0.35mmol) 및 무수 탄산나트륨(70mg, 0.66mmol)의 혼합물을 질소 기체를 통해 15분동안 발포시키면서 탈산소화시킨다. 이어서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(30mg)을 가한다. 전체 장치를

3회의 '배출/충전 N_2 ' 순환에 의해 추가로 탈산소화시킨다. 이어서 혼합물을 교반하고 질소하에 110°C 에서 16시간동안 가열한다. 냉각 후에 반응 혼합물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배시킨다. 수성층을 디클로로메탄($\times 2$)으로 추가로 추출한다. 배합된 추출물을 건조(Na_2SO_4)시키고 여과하고 증발시킨다. 잔사를 5% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시키면서 실리카 겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(65mg, 63%)을 수득한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 3.27-3.29(4H, m), 3.87-3.90(4H, m), 3.94(3, s), 5.60(2H, s), 7.14-7.19(1H, m), 7.20(1H, s), 7.46-7.52(1H, m), 8.05(1H, s), 8.21-8.28(1H, m); MS (ES^+) m/e 411 [MH^+].

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_2\text{F}$. 1.2(H_2O)에 대한 원소분석

실측치: C, 53.16; H, 4.85; N, 25.59.

계산치: C, 52.82; H, 4.99; N, 25.94%.

실시에 155

3,7-디페닐-6-(피리미딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

a) 디메틸 2-(피리미딘-2-일)말로네이트

1,4-디옥산(900mL)내 디메틸 말로네이트에 수소화나트륨(광물유내 60% 분산; 18.9g)을 분할하여 적가한다. 수득된 겔에 1,4-디옥산(200mL)내 2-브로모피리미딘(50.5g)을 적가한다. 혼합물을 실온에서 1시간, 이어서 환류에서 밤새 교반한다. 냉각된 용액에 pH가 약 10이 될 때까지 물(400mL) 및 5N 염산을 가한다. 용액을 에틸 아세테이트($2 \times 400\text{mL}$)로 세정하고, 유기층을 배합하고 포화 탄산수소나트륨 용액($1 \times 400\text{mL}$) 및 포화 염화나트륨 용액($1 \times 400\text{mL}$)으로 세정하고 건조(황산나트륨)시키고 진공에서 농축시킨다. 잔사를 석광 크로마토그래피(실리카 겔, 용출=디클로로메탄내 0 내지 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 디메틸 2-(피리미딘-2-일)말로네이트를 황색/오렌지색 오일로서 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 3.83(6H, s), 5.16(1H, s), 7.28(1H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 8.87(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 211 [MH^+].

b) 2-메틸피리미딘

디메틸 2-(피리미딘-2-일)말로네이트(14.0g), 염화나트륨(17.1g) 및 물(5.24mL)을 방새 160°C 로 DMSO(50 mL)에서 함께 가열한다. 용액을 냉각시킨 후에 무기 물질을 여과 제거한다. 여액을 대기압에서 증류시키고 95 내지 112°C 에서 비등하는 분획을 수집한다. 증류액을 대기압에서 재증류시키면서, 97 내지 99°C 에서 비등하는 분획을 수집하는데, 이는 각각 2:1의 비로 존재하는 2-메틸피리미딘과 디메틸설파이드의 혼합물(1.41g)이다. 상기 물질을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 2.70(3H, s), 7.13(1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 8.66(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 95 [MH^+].

c) 2-클로로메틸피리미딘

트리클로로이소시아누산(0.62g)을 환류성 클로로포름(30mL)내 실시에 155의 단계 b로부터의 생성물에 부분 적가하고, 슬러리를 환류에서 3시간동안 교반한다. 추가량의 트리클로로이소시아누산(0.62g)을 가한 후에 혼합물을 6시간동안 교반한다. 슬러리를 실온으로 냉각하고, 여과하여 불용성 물질을 제거하고, 여액을 1M 수산화나트륨 용액($1 \times 25\text{mL}$) 및 포화 염화나트륨 용액($1 \times 25\text{mL}$)으로 세정한다. 여액을 건조(황산마그네슘)시키고 진공에서 농축시켜 2-클로로메틸피리미딘을 옅은 오렌지색/갈색 오일로서 수득한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 4.77(2H, s), 7.27(1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 8.79(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 129 [MH^+].

d) 3,7-디페닐-6-(피리미딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 b)의 브로모아세토니트릴 대신 사용되는 2-클로로메틸피리미딘과 함께 실시에 79의 a) 및 b)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 5.74(2H, s), 7.23(1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 7.48(6H, m), 7.81(2H, m), 8.06(1H, s), 8.22(2H, m), 8.76(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 381 [MH^+].

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 69.45; H, 3.81; N, 22.11.

계산치: C, 69.46; H, 4.24; N, 22.09%.

실시에 156

6-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

질소하에 -5°C 로 냉각된, 무수 DMF(2mL)내 수소화나트륨(오일내 60% 분산, 22.6mg, 0.565mmol) 및 요오도 메탄(29.6mL, 0.475mmol)의 교반된 혼합물에 10분에 걸쳐 무수 DMF(7mL)내 3,7-디페닐-6-(2H-1,2,3-트리아

졸-4-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진(실시에 144의 단계 d)(0.1675g, 0.453mmol)을 적가한다. 이어서 혼합물을 2.5시간에 걸쳐 실온으로 가온한 후에, 물(40mL)과 에틸 아세테이트(40mL) 사이에 분배시킨다. 수성층을 에틸 아세테이트(4×30mL)로 추가로 추출하고, 포화 수성 NaCl을 가하여 층 분리를 촉진시킨다. 배합된 유기 추출물을 건조(Na_2SO_4)시키고 진공에서 증발시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 5 내지 100% MeOH/ CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 표제 화합물 69.8mg(44%)을 63:57의 비로 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일 유사체 및 1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일 유사체와 함께 백색 고체로서 수득한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점 203 내지 205°C

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 4.19(3H, s), 5.61(2H, s), 7.47-7.61(9H, m), 8.05(1H, s), 8.40(1H, s), 8.52(2H, m); MS (ES^+) m/e 384 [MH^+];

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}$. 0.1H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 65.27; H, 4.17; N, 25.14.

계산치: C, 65.48; H, 4.50; N, 25.45%.

실시에 157

7-(1-메틸사이클로부틸)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 b)의 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 대신 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(문헌[참조: EP-A 제421210호]에 기술된 조건을 사용하여 제조)을 사용하고 단계 c)의 사이클로헥산 카복실산 대신 1-메틸사이클로부탄 카복실산[참조 문헌: Journal of Organometallic Chemistry, 1988, 352, 263-272]을 사용하여 실시에 88의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.56(3H, s), 1.80-1.91(1H, m), 2.08-2.24(3H, m), 2.38-2.52(2H, m), 3.93(3H, s), 5.54(2H, s), 7.46-7.60(3H, m), 7.69(1H, s), 8.04(1H, s), 8.48-8.55(2H, m); MS (ES^+) m/e 376 [MH^+].

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 64.01; H, 5.51; N, 26.00.

계산치: C, 63.98; H, 5.64; N, 26.12%.

실시에 158

7-이소프로필-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 사이클로헥산 카복실산 대신 2-메틸프로피온산을 사용하여 실시에 88의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.32(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.10-3.25(1H, m), 3.98(3H, s), 5.63(2H, s), 7.47-7.61(3H, m), 7.91(1H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 7.94(1H, s), 8.32-8.43(2H, m); MS (ES^+) m/e 350 [MH^+].

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 62.20; H, 5.28; N, 27.78.

계산치: C, 61.88; H, 5.48; N, 28.06%.

실시에 159

7-3급-부틸-3-(2-플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 a)의 사이클로펜탄 카복실산 대신 트리메틸아세트산을 사용하고 단계 b)의 2-티오펜 카복실산 하이드라이드 대신 2-플루오로벤조익 하이드라이드를 사용하고 단계 c)의 2-하이드록시메틸피리딘 대신 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(문헌[참조: EP-A 제421210호]에 기술된 바와 같이 제조)을 사용하여 실시에 102의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.43(9H, s), 3.93(3H, s), 5.44(2H, s), 7.23-7.37(2H, m), 7.48-7.58(1H, m), 7.94(1H, s), 7.95-8.00(1H, m), 8.04(1H, s); MS (ES^+) m/e 382 [MH^+].

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_7\text{OF}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 60.20; H, 4.98; N, 25.53.

계산치: C, 59.83; H, 5.29; N, 25.71%.

실시에 160

7-사이클로펜틸-3-(4-메톡시페닐)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

리다진

4-메톡시벤조산 하이드라지드를 사용하는 실시예 102b 및 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올을 사용하는 실시예 102c에 개요된 바와 같은 유사 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.30(3H, s), 1.75(4H, m), 1.88(4H, m), 3.96(3H, s), 5.62(2H, s), 7.53(3H, m), 7.96(2H, s), 8.38(2H, m); MS (ES^+) m/e 390 $[\text{MH}]^+$.

실시예 161

7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

1-메틸사이클로펜탄산을 사용하는 실시예 102a, 벤조산 하이드라지드를 사용하는 실시예 102b 및 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올을 사용하는 실시예 102c에 개요된 바와 같은 유사 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.73(6H, m), 2.08(2H, m), 3.18(1H, m), 3.90(3H, s), 3.99(3H, s), 5.62(2H, s), 7.06(3H, m), 7.88(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 7.95(1H, s), 8.36(2H, m); MS (ES^+) m/e 406 $[\text{MH}]^+$.

실시예 162

7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

1-메틸사이클로펜탄산을 사용하는 실시예 102a, 벤조산 하이드라지드를 사용하는 실시예 102b 및 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올을 사용하는 실시예 102c에 개요된 바와 같은 유사 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.35(3H, s), 1.64(4H, m), 1.72(4H, m), 3.94(3H, s), 5.57(2H, s), 7.52(3H, m), 7.91(1H, s), 8.06(1H, s), 8.49(2H, m); MS (ES^+) m/e 390 $[\text{MH}]^+$.

실시예 163

7-사이클로펜틸-3-(푸란-2-일)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

2-푸란산 하이드라지드를 사용하는 실시예 102b 및 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올을 사용하는 실시예 102c에 개요된 바와 같은 유사 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.72(6H, m), 2.08(2H, m), 3.19(1H, m), 4.04(3H, s), 5.67(2H, s), 6.64(1H, m), 7.42(1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.95(1H, s); MS (ES^+) m/e 365 $[\text{MH}]^+$.

실시예 164

7-사이클로펜틸-3-(푸란-2-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

푸란산 하이드라지드를 사용하는 실시예 102b 및 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올을 사용하는 실시예 102c에 개요된 바와 같은 유사 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.74(6H, m), 2.13(2H, m), 3.26(1H, m), 3.95(3H, s), 5.59(2H, s), 6.64(1H, m), 7.55(1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 8.06(1H, s); MS (ES^+) m/e 365 $[\text{MH}]^+$.

실시예 165

3-(3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일메톡시)-1,2,4-트리아졸-1-아세트니트릴

실시예 72의 단계 c)로부터의 생성물을 DMF(5mL)DP 현탁시킨다. 수소화나트륨(광물유내 60% 분산 15mg)을 가하고, 혼합물을 실온에서 15분동안 교반한다. 클로로아세트니트릴(41 μL)을 가하고, 혼합물을 그 전에 2일동안 교반한다. 물(25mL)을 가하고 수득된 침전물을 여과 제거하고 성광 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄내 0 내지 3% 메탄올)에 의해 정제한다. 생성물을 에틸 아세테이트/메탄올로부터 재결정화시켜 무색 결정(17mg)을 수득한다.

^1H NMR(360MHz, d_6 -DMSO) δ 5.60(2H, s), 5.61(2H, s), 7.58(6H, m), 7.76(2H, m), 8.41(1H, s), 8.44(2H, m), 8.68(1H, s); MS (ES^+) m/e 409 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}$. 0.1 $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 64.62; H, 3.74; N, 26.82.

계산치: C, 64.62; H, 4.06; N, 26.87%.

실시에 166

7-(1-메틸사이클로프로필)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

1-메틸사이클로프로판산을 사용하는 실시예 102a, 벤조산 하이드라지드를 사용하는 실시예 102b 및 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올을 사용하는 실시예 102c에 개요된 바와 같은 유사 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 0.79-0.88(4H, m), 1.37(3H, s), 4.02(3H, s), 5.67(2H, s), 7.51-7.58(3H, m), 7.94(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.38(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 362 [MH^+].

실시에 167

7-(1-메틸사이클로프로필)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

1-메틸사이클로프로판산을 사용하는 실시예 102a, 벤조산 하이드라지드를 사용하는 실시예 102b 및 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올을 사용하는 실시예 102c에 개요된 바와 같은 유사 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 0.78-0.90(4H, m), 1.42(3H, s), 3.94(3H, s), 5.60(2H, s), 7.46-7.58(3H, m), 7.87(1H, s), 8.05(1H, s), 8.49(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 362 [MH^+].

실시에 168

3-(3-플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라진 대신 사용되는 3-플루오로벤질 하이드라지드 및 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올과 함께 실시예 2의 단계 a), b), c), d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 용점=250 내지 251°C

^1H NMR(360MHz, d_6 -DMSO) δ 3.55(3H, s), 5.25(2H, s), 7.36(3H, m), 7.42(3H, m), 7.95(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.98(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.12(1H, s), 8.17(1H, s); (ES^+) m/e 402 [MH^+].

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_7\text{OF} + 0.5\%\text{H}_2\text{O} + 0.1\%\text{EtOAc}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 61.66; H, 3.87; N, 23.29.

계산치: C, 61.64; H, 4.16; N, 23.51%.

실시에 169

7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(3-메틸피리딘-2-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

2-하이드록시메틸-3-메틸피리딘(43mg)을 N_2 하에 디메틸포름아미드(2mL)에 용해시킨다. 수소화나트륨(오일 내 60% w/w, 14mg)을 가하고 5 내지 10분 후에 6-클로로-7-(1-메틸-사이클로펜틸)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진(100mg)을 가한다. 반응물을 실온에서 18시간동안 교반하고, 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배하고, 유기상을 분리하고, 건조(MgSO_4)시키고 증발시켜 건조시킨다. 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 순수 생성물을 수득한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.30(3H, s), 1.77(6H, m), 1.93(2H, m), 2.44(3H, s), 5.62(2H, s), 7.25(1H, m), 7.50(3H, m), 7.58(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.92(1H, s), 8.42(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 8.50(1H, m), ms (ES^+) m/e 400 [MH^+].

실시에 170

6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

표제 화합물과 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일의 혼합물을 KR100-SC18(250×4.6mL)을 사용하는 예비 HPLC에 의해 분리하고, 1mL/분에서 35% MeCN/0.1% 수성 TFA로 용출시킨다. 서서히 용출되는 이성질체를 함유하는 분획을 배합하고 진공에서 증발시킨다. 잔사를 포화 수성 NaHCO_3 (30mL)와 디클로로메탄(15mL) 사이에 분배시킨다. 수성층을 디클로로메탄(2×15mL)으로 추가 추출하고, 배합된 유기 추출물을 건조(NaSO_4)시키고 진공에서 증발시킨다. 잔사를 CH_2Cl_2 -EtOAc-헥산으로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 HPLC에 의한 정제도 95% 초과와 백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 4.05(3H, s), 5.67(2H, s), 7.46-7.62(9H, m), 8.04(1H, s), 8.51(2H, m); MS (ES^+) m/e 384 [MH^+].

실시에 171

3-(5-메틸티오펜-2-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리

다진

상기 화합물을 단계 c)의 벤조일 하이드라지드 대신 사용되는 5-메틸티오펜 하이드라지드 및 단계 d)의 2-피리딜카비놀 대신 사용되는 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올과 함께 실시예 2의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 융점=209 내지 210℃

^1H NMR(360MHz, d_6 -DMSO) δ 2.37(3H, s), 3.66(3H, s), 5.37(2H, s), 6.83-6.84(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.28(3H, m), 7.52(2H, m), 7.88-7.89(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.17(1H, s), 8.28(1H, s); MS (ES^+) m/e 404 [MH^+].

실시예 172

2-[3-(3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일옥시메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-N,N-디메틸아세트아미드

상기 화합물을 클로로아세트ونی트릴 대신 사용되는 2-클로로-N,N-디메틸아세트아미드와 함께 실시예 165에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 2.99(3H, s), 3.07(3H, s), 4.99(2H, s), 5.62(2H, s), 7.50(6H, m), 8.04(1H, s), 8.24(1H, s), 8.54(2H, m); MS (ES^+) m/e 455 [MH^+].

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2$. 0.25 H_2O 에 대한 원소분석

실측치: C, 62.83; H, 4.46; N, 24.31.

계산치: C, 62.80; H, 4.94; N, 24.41%.

실시예 173

3,7-디페닐-6-[1-(피리딘-1-일메톡시)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시]-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 클로로아세트ونی트릴 대신 사용되는 2-피콜릴 클로라이드와 함께 실시예 165에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 5.42(2H, s), 5.63(2H, s), 7.08(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.21(1H, m), 7.51(7H, m), 7.68(2H, m), 8.03(1H, s), 8.24(1H, s), 8.51(3H, m); MS (ES^+) m/e 461 [MH^+].

$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}$. 0.1 $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 67.23; H, 4.22; N, 23.75.

계산치: C, 67.57; H, 4.47; N, 23.88%.

실시예 174

6-(1-벤질-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 아세트ونی트릴 대신 사용되는 벤조일 브로마이드와 함께 실시예 165에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 5.30(2H, s), 5.62(2H, s), 7.22(2H, m), 7.33(3H, m), 7.50(6H, m), 7.68(2H, m), 8.03(1H, s), 8.04(1H, s), 8.53(2H, m); MS (ES^+) m/e 460 [MH^+].

$\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 70.40; H, 4.20; N, 21.40,

계산치: C, 70.57; H, 4.61; N, 21.34%.

실시예 175

2-[5-(3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일메톡시메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]아세트아미드

상기 화합물을 클로로아세트ونی트릴 대신 사용되는 요오도아세트아미드와 실시예 165에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

^1H NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3 + d_6$ -DMSO) δ 4.82(2H, s), 5.74(2H, s), 6.55(1H, br s), 7.18(1H, br s), 7.54(8H, m), 7.90(1H, s), 8.06(1H, s), 8.39(2H, m); MS (ES^+) m/e 427 [MH^+].

실시예 176

N-[2-[3-(3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일옥시메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]-N,N-디메틸아민

실시예 72의 단계 c)로부터의 생성물(0.10g)을 THF(5ml)에 현탁시킨다. 트리페닐포스핀(71mg), N,N-디메틸에탄올아민(30 μl) 및 디에틸아조디카복살레이트(43 μl)를 가하고, 혼합물을 실온에서 24시간동안 교반한다. 추가의 트리페닐포스핀(71mg) 및 디에틸아조디카복살레이트(43 μl)를 가하고, 혼합물을 실온에서 24시간동안 교반한다. 물(50ml)을 가하고 수득된 용액을 5N 염산으로 산성화(pH 약 1)시킨다. 용액을 디

클로로메탄(3×25mℓ)으로 세정하고 4N 수산화나트륨으로 산성화(pH 약 1)시키고, 디클로로메탄(3×25mℓ)으로 다시 추출한다. 두 번째 추출로부터의 유기층을 배합하고, 건조(황산나트륨)시키고 진공에서 농축시킨다. 잔사를 석광 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄내 0 내지 9% 메탄올)에 의해 정제하고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 무색 결정(33mg)을 수득한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 2.22(6H, s), 2.70(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.21(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 7.52(6H, m), 8.04(1H, s), 8.16(1H, s), 8.55(2H, m); MS (ES^+) m/e 441 [MH^+].

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 64.97; H, 5.22; N, 25.06.

계산치: C, 65.44; H, 5.49; N, 25.44.

실시에 177

3,7-디페닐-6-(피리미딘-5-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

a) 5-브로모메틸피리미딘

5-메틸피리미딘(3.0g), N-브로모석신이미드(7.1g) 및 벤조일 퍼옥사이드(63mg)를 60W의 광구로부터의 조사하에 2시간 동안 사염화탄소(480mℓ)중에서 환류에서 함께 가열한다. 슬러리를 실온으로 냉각시키고 여과시킨다. 여액을 10% 중탄산나트륨 용액(2 x 250mℓ)으로 세척하고 건조시키고(황산마그네슘), 진공 농축시켜서 오렌지색 고체를 수득하는데, 이는 5-브로모메틸피리미딘 및 5-디브로모메틸피리미딘이 각각 3:2의 비로 존재하는 혼합물이다(4.2g). 이 물질을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용한다.

^1H NMR(250MHz, d_6 -DMSO) δ 4.98(2H, s), 9.30(2H, s), 9.43(1H, s); MS (ES^+) m/e 172, 174(1:1 비) [MH^+].

b) 3,7-디페닐-6-(피리미딘-5-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

단계 b)에서 브로모아세토니트릴 대신에 5-브로모메틸피리미딘을 사용하여, 실시에 79의 a) 및 b)에 기술되어 있는 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 5.56(2H, s), 7.56(8H, m), 8.07(1H, s), 8.38(2H, m), 8.82(2H, s), 9.22(1H, s); MS (ES^+) m/e 381 [MH^+].

실시에 178

6-[1-(2-모르폴린-4-일)-에틸]-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시]-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

N,N-디메틸에탄올아민 대신에 4-(2-하이드록시에틸)모르폴린을 사용하여, 실시에 176에 기술되어 있는 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 2.41(4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 2.75(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.63(4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 4.23(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 7.51(6H, m), 7.69(2H, m), 8.05(1H, s), 8.17(1H, s), 8.55(2H, m); MS (ES^+) m/e 483 [MH^+].

실시에 179

6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-7-(피롤리딘-1-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

a) 6-클로로-3-페닐-7-(피롤리딘-1-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

단계 c)에서 피롤리딘을 사용하여, 실시에 15의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술되어 있는 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

b) 6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-7-(피롤리딘-1-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

무수 DMF(5mℓ)중의 3-하이드록시에틸-2-메틸-1,2,4-트리아졸 및 6-클로로-3-페닐-7-(피롤리딘-1-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진(100mg, 0.33mmol)의 용액에 수소화나트륨(오일중 60%의 분산액, 20mg, 0.36mmol)을 가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물(50mℓ)로 희석하고, 디클로로메탄(3 x 25mℓ)으로 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 여과시키고 증발시킨다. 잔사를 메탄올로 연마하고, 여과에 의해 수집하여 표제 피리다진(68mg, 55%)을 수득한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.93-1.97(4H, m), 3.41-3.45(4H, m), 4.00(3H, s), 5.58(2H, s), 6.66(1H, s), 7.43-7.53(3H, m), 7.94(1H, s), 8.28(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$). MS (ES^+) 377 [MH^+].

실시에 180

7-(5-클로로티오펜-2-일)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

단계 a)에서 4-피리딜 보론산, 이리툼 염 대신에 5-클로로-2-티오펜 보론산을 사용하고, 1.1 당량의 p-톨

루엔설폰산 및 트리에틸아민 대신에 단계 b)에서 1.1 당량의 트리에틸아민 하이드로클로라이드를 사용하고, 2-피리딜카비놀 대신에 단계 c)에서 3-하이드록시메틸-2-메틸-1,2,4-트리아졸(실시예 65)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 16의 단계 a), b) 및 c)에 기술되어 있는 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점 244 내지 247°C(EtOAc)

^1H NMR(360MHz, d_6 -DMSO) δ 3.95(3H, s), 5.82(2H, s), 7.30(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.55-7.65(3H, m), 7.93(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 8.03(1H, s), 8.41(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.88(1H, s). MS (ES^+) 424 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_7\text{ClOS}$. 0.35H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 53.01; H, 3.37.

계산치: C, 53.05; H, 3.44%.

실시예 181

7-(5-클로로티오펜-2-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

단계 a)에서 4-피리딜 보론산, 이리튬 염 대신에 5-클로로-2-티오펜 보론산을 사용하고, 1.1 당량의 p-톨루엔설폰산 및 트리에틸아민 대신에 단계 b)에서 1.1 당량의 트리에틸아민 하이드로클로라이드를 사용하고, 2-피리딜카비놀 대신에 단계 c)에서 3-하이드록시메틸-1-메틸-1,2,4-트리아졸(실시예 65)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 16의 단계 a), b) 및 c)에 기술되어 있는 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점 248 내지 250°C(EtOAc)

^1H NMR(360MHz, d_6 -DMSO) δ 3.89(3H, s), 5.64(2H, s), 7.29(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.56-7.62(3H, m), 7.93(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 8.45(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.54(1H, s), 8.83(1H, s). MS (ES^+) 424 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_7\text{ClOS}$. 0.1H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 53.56; H, 3.36.

계산치: C, 53.61; H, 3.36%.

실시예 182

6-(1H-벤즈이미다졸-2-일메톡시)-3-(2,4-디플루오로페닐)-7-(1-메틸사이클로펜틸)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

2-(하이드록시메틸)벤즈이미다졸(39mg)을 N₂ 하에 디메틸포름아미드(2mL)에 용해시킨다. 수소화나트륨(오일중 60%중량/중량, 11mg)을 가한 지 5 내지 10분 후에 6-클로로-7-(1-메틸-사이클로펜틸)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[3,4-b]피리다진(80mg)을 가한다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 유기 상을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄) 증발시켜 무수물을 수득한다. 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 순수한 생성물을 수득한다.

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 1.33(3H, s), 1.67(4H, m), 1.80(2H, m), 1.93(2H, m), 5.69(2H, s), 7.04(1H, m), 7.13(1H, m), 7.31(2H, m), 7.40(1H, m), 7.79(1H, m), 7.88(1H, m), 7.96(1H, s); ms (ES^+) m/e 461 $[\text{MH}]^+$.

실시예 183

3-(푸란-3-일)-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

a) 2,3,5,6,7,8-헥사하이드로프탈라진-1,4-디온

3,4,5,6-테트라하이드로프탈산 무수물(25g, 0.164mol)을 아세트산 나트륨 삼수화물(26.8g, 0.197mol) 및 하이드라진 수화물(9.58mL, 0.197mol)과 함께 40%의 수성 아세트산(500mL)에 용해시킨다. 반응 혼합물을 환류하에 밤새 가열한 다음 냉각시킨다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 및 디에틸 에테르로 세척하고, 진공 건조시켜 표제 생성물(23g, 84%)을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, d_6 -DMSO) δ 1.64(4H, br s, CH₂ 중 2), 2.34(4H, br s, CH₂ 중 2), 11.30(2H, br s, NH 중 2); MS (ES^+) m/e 167 $[\text{MH}]^+$.

b) 1,4-디클로로-5,6,7,8-테트라하이드로프탈라진

상기 디온(23g, 0.14mol)을 옥시염화인(200mL)에 용해시키고 환류에서 밤새 가열한다. 용매를 진공 증발시키고, 톨루엔과 공비시킨다. 잔사를 디클로로메탄(200mL)에 용해시키고 신속하게 교반하고, 서서히 중탄산나트륨 용액(200mL)을 가하면서 포화시킨다. 발포가 멈출 때까지 고형의 중탄산나트륨을 조심스럽게 가한 다음, 혼합물을 디클로로메탄 및 물 사이에 분배시킨다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공 증발시킨다. 잔사를 디에틸 에테르로 연마하고, 진공 증발시켜 표제 생성물(25.8g, 92%)을 수득한다.

^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ 1.84-1.90(4H, m, CH₂ 중 2), 2.72-2.78(4H, m, CH₂ 중 2).

c) 1-클로로-4-하이드라지노-5,6,7,8-테트라하이드로프탈라진

에탄올(280mL)중의 하이드라진 모노하이드레이트(13.6mL, 0.28mol) 및 상기생성물(18.3g, 0.090mol)의 혼합물을 환류에서 밤새 가열한다. 혼합물을 실온에서 냉각시키고, 생성된 침전물을 여과시킨다. 여액을 진공 증발시켜 표제 생성물을 수득한다(14.86g, 83%).

^1H NMR(250MHz, $\text{CDCl}_3/\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 1.79–1.92(4H, m, CH_2 중 2), 2.59–2.65(2H, m, CH_2), 2.73–2.78(2H, m, CH_2).

d) 6-클로로-3-(푸란-3-일)-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

1,1'-카보닐디이미다졸(0.98g, 6.1mmol)을 THF(30mL)중의 3-푸로산(0.68g, 6.1mmol)의 교반된 혼합물에 가한다. 상기 하이드라진(1.0g, 5.1mmol)을 가하기 전에 혼합물을 0.75시간 동안 교반한다. 실온에서 4시간 후, 용매를 진공 증발시키고, 물을 가하고 혼합물을 0.5시간 동안 교반한다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 및 헥산으로 세척하고 진공 건조시켜 케토하이드라진을 수득한다. 크실렌(10mL)중의 트리에틸아민 하이드로클로라이드(0.10g, 0.73mmol) 및 케토하이드라진(0.80g)의 혼합물을 환류에서 밤새 가열한다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공 제거한다. 잔사는 5%의 에탄올/디클로로메탄으로 용출시키면서, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 프탈라진(0.21g)을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.90–2.02(4H, m, CH_2 중 2), 2.74–2.80(2H, m, CH_2), 3.16–3.24(2H, m, CH_2), 7.28(1H, m, Ar-H), 7.58(1H, t, $J=1.7\text{Hz}$, Ar-H), 8.53(1H, m, Ar-H).

e) 3-(푸란-3-일)-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진

수소화나트륨(오일중 60%의 분산액으로 55mg, 1.4mmol)을 DMF(10mL)중의 2-피리딜카비놀(160mg, 1.46mmol)에 가하고, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한다. 그 다음, 상기 생성물(100mg, 0.365mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 물로 붓기 전에 실온에서 3시간 동안 교반한다. 혼합물을 에틸 아세테이트(x3)로 추출하고, 합한 추출물은 물(x1) 및 염수(x1)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 진공 증발시킨다. 잔류성 고체를 에틸 아세테이트로 세척하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.92–2.02(4H, m, CH_2 중 2), 2.72–2.78(2H, m, CH_2), 3.12–3.16(2H, m, CH_2), 5.60(2H, s, CH_2), 7.24(1H, m, Ar-H), 7.31(1H, m, Ar-H), 7.51–7.57(2H, m, Ar-H), 7.79(1H, m, Ar-H), 8.44(1H, m, Ar-H), 8.64(1H, m, Ar-H); MS (ES^+) m/e 348 [MH] $^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$. 0.9H₂O에 대한 원소분석

실측치: C, 62.84; H, 4.98; N, 18.99.

계산치: C, 62.77; H, 5.21; N, 19.26%.

실시에 184

7-사이클로부틸-3-페닐-6-(프로프-2-일옥시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]-피리다진

DMF(2mL)중의 프로파르길 알콜(47mg, 0.84mmol)의 교반된 용액에 오일(31mg, 0.77mmol)중의 60% 수소화나트륨 현탁액을 가한다. 6-클로로-7-사이클로부틸-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진(200mg, 0.70mmol)을 가하기 전에 5분 동안 교반한 채로 둔다. 이를 90분 동안 교반한 채로 둔다. 이를 퀴칭시키고(H_2O) 추출하고(에틸 아세테이트), 세척하고(H_2O , 염수) 건조시키고(MgSO_4) 진공 증발시킨다. 잔사를 용출시키는데 50/50 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제한다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 2.19–2.26(1H, m), 2.37–2.55(3H, m), 2.69–2.80(2H, m), 2.90(1H, m), 3.97(1H, m), 5.35(2H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.77–7.89(3H, m), 8.13(1H, s), 8.80(1H, s), 8.86(1H, s). 질량 스펙트럼 ES^+ ($M+1$)=305.

실시에 185

(7-사이클로부틸-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일옥시)아세토니트릴

a) 7-사이클로부틸-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-온

6-클로로-7-사이클로부틸-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진(2.0g, 7.0mmol), 2N NaOH(50mL) 및 1,4-디옥산(10mL)을 환류에서 16시간 동안 가열한다. 이를 냉각시키고 물(150mL)을 가한다. 침전물을 여과시키고 H_2O 에 현탁시키고, 산성화하고(2N HCl), 여과시키고 건조시켜 백색 고체를 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.89–2.02(1H, m), 2.08–2.25(3H, m), 2.36–2.48(1H, m), 3.56–3.70(1H, m), 7.48–7.60(3H, m), 7.88(1H, s), 8.38(1H, m). 질량 스펙트럼 ES^+ ($M+1$)=267.

b) (7-사이클로부틸-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일옥시)-아세토니트릴

오일(54mg, 1.35mmol)중의 60%의 수소화나트륨 현탁액, 선행된 생성물(300mg, 1.13mmol) 및 브로모아세토니트릴(200mg, 1.69mmol)을 DMF중에서 90분 동안 함께 교반한다. 이를 퀴칭시키고(H_2O) 추출하고(에틸 아세테이트), 세척하고(H_2O , 염수) 건조시키고(MgSO_4) 진공 증발시킨다. 이를 용출시키는데 50/50의 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 이를 정제한다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.95(1H, m), 2.15-2.19(3H, m), 2.41-2.47(2H, m), 3.61-3.65(1H, m), 5.09(2H, s), 7.49-7.59(3H, m), 7.89(1H, s), 8.39(2H, m). 질량 스펙트럼 ES^+ ($\text{M}+1$)=306.

실시에 186

N-[4-(7-사이클로부틸-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일옥시)부트-2-이닐]-N,N-디메틸아민

a) 6-(4-클로로부트-2-이닐옥시)-7-사이클로부틸-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

DMF(3mL)중의 1,4-디클로로-2-부틴(275mg, 2.2mmol) 및 탄산칼슘(311mg, 2.2mmol)은 DMF(2mL)중의 실시에 185의 단계 a의 생성물(200mg, 0.75mmol)을 적가하기 전에 50°C로 가열한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 채로 둔다. 이를 냉각시키고 분배한다(에틸 아세테이트/물). 유기 층을 세척하고(H_2O , 염수), 건조시키고(MgSO_4) 진공 증발시킨다. 이를 용출시키는데 50/50의 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.93(1H, m), 2.11-2.16(3H, m), 2.42(2H, m), 4.2(2H, m), 5.10(2H, m), 7.50-7.59(3H, m), 7.84(1H, s), 8.47(2H, m)

b) N-[4-(7-사이클로부틸-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일옥시)-부트-2-이닐]-N,N-디메틸아민

1,4-디옥산(4mL)중의 디메틸아민(1mL) 및 선행된 생성물(40mg, 0.114mmol)을 밀봉된 튜브에서 50°C에서 60분 동안 가열한다. 이를 진공 증발시킨다. 이를 용출시키는데 50/50의 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 이를 정제한다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.93(1H, m), 2.14(3H, m), 2.25(6H, s), 2.43(2H, m), 3.30(2H, s), 3.66(1H, m), 5.09(2H, s), 7.48-7.55(3H, m), 7.82(1H, s), 8.49(2H, m).

실시에 187

2-[3-(3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일옥시메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸아민

N,N-디메틸에탄올아민 대신에 에탄올아민을 사용하여 실시에 176에 기술되어 있는 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

^1H NMR(500MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$) δ 3.12(2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.23(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 5.62(2H, s), 7.54(6H, m), 7.72(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.07(1H, s), 8.29(s, 1H), 8.53(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 413 [MH^+].

실시에 188

3,7-디페닐-6-[1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시]-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

N,N-디메틸에탄올아민 대신에 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘을 사용하여 실시에 176에 기술되어 있는 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.73(6H, m), 2.47(4H, s), 2.91(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.27(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.62(2H, s), 7.50(6H, m), 7.69(2H, m), 8.04(1H, s), 8.17(1H, s), 8.55(2H, m); MS (ES^+) m/e 467 [MH^+].

실시에 189

6-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시]-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

N,N-디메틸에탄올아민 대신에 4-하이드록시-1-메틸피페리딘을 사용하여 실시에 176에 기술되어 있는 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 2.07(6H, m), 2.33(3H, m), 2.96(2H, m), 4.13(1H, m), 5.61(2H, s), 7.50(6H, m), 7.70(2H, m), 8.04(1H, s), 8.09(1H, s), 8.53(2H, m); MS (ES^+) m/e 467 [MH^+].

실시에 190

3,7-디페닐-6-[1-(2-피페라진-1-일)에틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시]-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

N,N-디메틸에탄올아민 대신에 1-(2-하이드록시에틸)피페라진을 사용하여 실시에 176에 기술되어 있는 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 2.52(4H, s), 2.77(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.92(4H, s), 4.22(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 7.52(6H, m), 7.69(2H, m), 8.05(1H, s), 8.54(2H, m); MS (ES^+) m/e 482 [MH^+].

실시에 191

7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(2,4-디플루오로페닐)-1,2,4-트리

아졸로[4,3-b]피리다진

1-메틸사이클로펜타노산을 사용하는 실시예 102a, 2,4-디플루오로벤조산 하이드라자이드를 사용하는 실시예 102b 및 3-하이드록시메틸-2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸을 사용하는 실시예 102c에서 약술한 바와 유사한 공정으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.30(3H, s), 1.68-1.94(8H, m), 3.88(3H, s), 5.50(2H, s), 6.99-7.14(2H, m), 7.82-7.95(3H, m), ms (ES^+) m/e 426 [MH^+].

실시예 192

7-(사이클로부트-1-에닐)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

단계 a)에서 사이클로펜탄카복실산 대신에 1-플루오로사이클로부탄카복실산[참조 문헌: E.D. Bergmann and S. Szinai, J. Chem. Soc., 1956, 1521]을 사용하고, 단계 b)에서 2-티오펜 카복실산 하이드라자이드 대신에 벤조산 하이드라자이드를 사용하고, 단계 c)에서 2-하이드록시메틸피리딘 대신에 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올을 사용하여 실시예 102에서 약술한 바와 유사한 공정으로 제조하여 표제 화합물을 48%의 수율로 수득한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 2.63(2H, br s), 2.89-2.87(2H, m), 3.97(3H, s), 5.66(2H, s), 6.54(1H, s), 7.58-7.51(3H, s), 7.78(1H, s), 7.95(1H, s), 8.40-8.38(2H, m). MS (ES^+) m/e 360 [MH^+].

실시예 193

7-(푸란-3-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

용점이 241°C인 2-티오펜 보론산 대신에 3-푸란 보론산[참조 문헌: J. Heterocycl. Chem., 1975, 12, 195-196]을 사용하여 실시예 139에 기술되어 있는 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 3.90(3H, s), 5.62(2H, s), 7.37(1H, d, J=1.8Hz), 7.53-7.64(3H, m), 7.85(1H, t, J=1.8Hz), 8.46(3H, m), 8.48(1H, s), 8.67(1H, s); MS (ES^+) m/e 374 [MH^+].

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 60.96; H, 4.06; N, 25.94.

계산치: C, 61.12; H, 4.05; N, 26.26.

실시예 194

N,N-디에틸-N-[6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-7-일]아민

a) N-(6-클로로-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-7-일)-N,N-디에틸아민

실시예 15의 단계 a), b), c) 및 d)에 기술되어 있는 공정을 사용하고 단계 c)에서 디에틸아민을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

b) N,N-디에틸-N-[6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-7-일]아민

무수 DMF(5mL)중의 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(68mg) 및 N-(6-클로로-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-7-일)-N,N-디에틸아민(180mg, 0.33mmol)의 용액에 수소화나트륨(오일중 60% 분산액, 34mg, 0.36mmol)을 가한다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석하고 디클로로메탄(3 x 25mL)으로 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시키고 여과시키고 증발시킨다. 고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하고, 여과에 의해 수집하여 표제 피리다진(81mg, 36%)을 수득한다.

^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.08(6H, t, J=8.5Hz), 3.31(4H, q, J=8.5Hz), 3.87(3H, s), 5.50(2H, s), 7.22(1H, s), 7.47-7.59(3H, m), 8.37(2H, d, J=8.5Hz), 8.51(1H, s). MS (ES^+) 379 [MH^+].

실시예 195

7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(2,4-디플루오로페닐)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

1-메틸사이클로펜탄산을 사용하는 실시예 102a, 2,4-디플루오로벤조산 하이드라자이드를 사용하는 실시예 102b 및 3-하이드록시메틸-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸을 사용하는 실시예 102c에서 약술한 바와 유사한 공정으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.33(3H, s), 1.58-2.00(8H, m), 3.93(3H, s), 5.43(2H, s), 6.96-7.14(2H, m), 7.92-8.05(3H, m), ms (ES^+) m/e 426 [MH^+].

실시예 196

7-(1,1-디메틸프로필)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다

진

단계 c)의 사이클로헥산카복실산 대신에 2,2-디메틸부티르산을 사용하는 실시예 89의 단계 a), b) 및 c)에 기술되어 있는 공정을 사용하여 화합물을 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 0.70(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.41(6H, s), 1.89(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.94(3H, s), 5.58(2H, s), 7.46-7.56(3H, m), 7.90(1H, s), 8.06(1H, s) 8.51(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$); MS (ES^+) m/e 378 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_1$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 63.48; H, 6.19; N, 25.55

계산치: C, 63.34; H, 6.17; N, 25.85%.

실시예 197

6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(4-플루오로페닐)-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

단계 a)에서 4-피리딜 보론산, 이리튬 염 대신에 3-티오펜 보론산을 사용하고, 1.1 당량의 벤즈하이드라자이드, p-톨루엔설폰산 및 트리에틸 아민 대신에 단계 b)에서 1.1 당량의 4-퍼플루오로벤즈하이드라자이드 및 트리에틸아민 하이드로클로라이드를 사용하고, 2-피리딜카비놀 대신에 단계 c)에서 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(실시예 66)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 16의 단계 a), b) 및 c)에 기술되어 있는 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점 268 내지 269°C (MeOH).

^1H NMR(360MHz, DMSO) δ 3.92(3H, s), 5.79(2H, s), 7.46(2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.70-7.74(2H, m), 8.01(1H, s), 8.19-8.21(1H, m), 8.45-8.49(2H, m), 8.68(1H, s). MS (ES^+) 408 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_7\text{FOS}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 55.90; H, 3.44; N, 24.02.

계산치: C, 56.01; H, 3.46; N, 24.07%.

실시예 198

6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(4-플루오로페닐)-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

단계 a)에서 4-피리딜 보론산, 이리튬 염 대신에 3-티오펜 보론산을 사용하고, 1.1 당량의 벤즈하이드라자이드, p-톨루엔설폰산 및 트리에틸아민 대신에 단계 b)에서 1.1 당량의 4-퍼플루오로벤즈하이드라자이드 및 트리에틸아민 하이드로클로라이드를 사용하고, 2-피리딜카비놀 대신에 단계 c)에서 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(실시예 65)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 16의 단계 a), b) 및 c)에 기술되어 있는 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점 254 내지 255°C (MeOH).

^1H NMR(360MHz, DMSO) δ 3.89(3H, s), 5.61(2H, s), 7.46(2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.71(1H, dd, $J=5.3\text{Hz}$), 7.80(1H, dd, $J=5.1\text{Hz}$), 8.28-8.29(1H, m), 8.51-8.56(3H, m), 8.67(1H, s). MS (ES^+) 408 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_7\text{FOS}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 55.88; H, 3.40; N, 23.98.

계산치: C, 56.01; H, 3.46; N, 24.07.

실시예 199

6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(4-플루오로페닐)-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진. 0.6(하이드레이트)

단계 a)에서 4-피리딜 보론산, 이리튬 염 대신에 3-티오펜 보론산을 사용하고, 1.1 당량의 벤즈하이드라자이드, p-톨루엔설폰산 및 트리에틸아민 대신에 단계 b)에서 1.1 당량의 4-퍼플루오로벤즈하이드라자이드 및 트리에틸아민 하이드로클로라이드를 사용하고, 2-피리딜카비놀 대신에 단계 c)에서 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(실시예 66)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 16의 단계 a), b) 및 c)에 기술되어 있는 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점 175 내지 176°C (MeOH).

^1H NMR(360MHz, DMSO) δ 3.81(3H, s), 5.66(2H, s), 7.48-7.59(2H, m), 7.70-7.80(3H, m), 7.96-8.02(2H, m), 8.24(1H, dd, $J=4.3\text{Hz}$), 8.75(1H, s). MS (ES^+) 408 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_7\text{FOS}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 54.58; H, 3.94.

계산치: C, 54.56; H, 3.66%.

실시예 200

3-(2-플루오로페닐)-7-(1-메틸사이클로부틸)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진

단계 a)에서 사이클로펜탄 카복실산 대신에 1-메틸사이클로부탄 카복실산(미국 특허 제4,220,795)을 사용하고, 단계 b)에서 2-티오펜 카복실산 하이드라자이드 대신에 2-플루오로벤즈하이드라자이드를 사용하고, 단계 c)에서 2-하이드록시메틸피리딘 대신에 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(유럽 특허원 제 421210호에 기술되어 있는 조건을 사용하여 제조함)을 사용하는 실시예 102의 단계 a), b) 및 c)에 기술되어 있는 공정을 사용하여 화합물을 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.51(3H, s), 1.80-1.90(1H, m), 2.04-2.24(3H, m), 2.35-2.46(2H, m), 3.82(3H, s), 5.47(2H, s), 7.27(1H, br t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.34(1H, br t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.53-7.60(1H, m), 7.73(1H, s), 7.85(1H, br t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.88(1H, s); MS (ES^+) m/e 394 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_7\text{OF}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 61.16; H, 5.14; N, 24.90.

계산치: C, 61.06; H, 5.12; N, 24.92%.

실시예 201

3-(2-플루오로페닐)-7-(1-메틸사이클로부틸)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진

단계 a)에서 사이클로펜탄 카복실산 대신에 1-메틸사이클로부탄 카복실산(미국 특허 제4,220,795)을 사용하고, 단계 b)에서 2-티오펜 카복실산 하이드라자이드 대신에 2-플루오로벤즈하이드라자이드를 사용하고, 단계 c)에서 2-하이드록시메틸피리딘 대신에 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(유럽 특허원 제 421210호에 기술되어 있는 조건을 사용하여 제조함)을 사용하는 실시예 102의 단계 a), b) 및 c)에 기술되어 있는 공정을 사용하여 화합물을 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.54(3H, s), 1.78-1.88(1H, m), 2.04-2.22(3H, m), 2.37-2.45(2H, m), 3.92(3H, s), 5.40(2H, s), 7.23-7.34(2H, m), 7.49-7.55(1H, m), 7.69(1H, s), 7.95(1H, br t, $J=7\text{Hz}$), 8.02(1H, s); MS (ES^+) m/e 394 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_7\text{OF}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 61.10; H, 4.96; N, 24.79.

계산치: C, 61.06; H, 5.12; N, 24.92%.

실시예 202

6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(2-플루오로페닐)-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진

단계 a)에서 4-피리딜 보론산, 이리튬 염 대신에 3-티오펜 보론산을 사용하고, 1.1 당량의 벤즈하이드라자이드, p-톨루엔설폰산 및 트리에틸아민 대신에 단계 b)에서 1.1 당량의 2-플루오로벤즈하이드라자이드 및 트리에틸아민 하이드로클로라이드를 사용하고, 2-피리딜카비놀 대신에 단계 c)에서 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(실시예 65)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 16의 단계 a), b) 및 c)에 기술되어 있는 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터: 융점 216 내지 218°C (MeOH).

^1H NMR(360MHz, DMSO) δ 3.93(3H, s), 5.50(2H, s), 7.48-7.59(2H, m), 7.69-7.78(2H, m), 7.85(1H, dd, $J=7.2\text{Hz}$), 8.08-8.14(1H, m), 8.34(1H, dd, $J=4.2\text{Hz}$), 8.58(1H, s), 8.77(1H, s). MS (ES^+) 408 $[\text{MH}]^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_7\text{FOS}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 55.82; H, 3.57; N, 24.30.

계산치: C, 56.01; H, 3.46; N, 24.07%.

실시예 203

8-메틸-7-(1-메틸사이클로부틸)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 a)의 각각의 사이클로펜탄 카복실산 및 3,6-디클로로피리다진 대신 사용되는 1-메틸사이클로부탄 카복실산[참조 문헌: US 특허 제4,220,795호] 및 3,6-디클로로-4-메틸피리다진, 단계 b)의 2-티오펜 카복실산 하이드라지드 대신 사용되는 벤조산 하이드라지드, 및 단계 c)의 2-하이드록시메틸피리딘 대신 사용되는 (1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(문헌[참조: EP-A 제421210호에 기술된 조건을 사용하여 제조됨])과 함께 실시예 102의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.57(3H, s), 1.74-1.84(1H, m), 2.02-2.14(1H, m), 2.20-2.26(2H, m), 2.50-2.58(2H, m), 2.62(3H, s), 3.93(3H, s), 5.48(2H, s) 7.44-7.54(3H, m), 8.04(1H, s), 8.49(2H, d,

J=8Hz); MS (ES^+) m/e 390 [MH] $^+$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 64.74; H, 5.92; N, 24.88.

계산치: C, 64.76; H, 5.95; N, 25.18%.

실시예 204

8-메틸-7-(1-메틸사이클로부틸)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

상기 화합물을 단계 a)의 각각의 사이클로펜탄 카복실산 및 3,6-디클로로피리다진 대신 사용되는 1-메틸사이클로부탄 카복실산[참조 문헌: US 특허 제4,220,795호] 및 3,6-디클로로-4-메틸피리다진, 단계 b)의 2-티오펜 카복실산 하이드라지드 대신 사용되는 벤조산 하이드라지드, 및 단계 c)의 2-하이드록시메틸피리딘 대신 사용되는 (2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올(문헌[참조: EP-A 제421210호에 기술된 조건을 사용하여 제조됨])과 함께 실시예 102의 단계 a), b) 및 c)에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 표제 화합물에 대한 데이터:

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.54(3H, s), 1.76-1.84(1H, m), 2.04-2.16(3H, m), 2.46-2.53(2H, m), 2.64(3H, s), 3.94(3H, s), 5.53(2H, s), 7.46-7.56(3H, m), 7.93(1H, s), 8.34(2H, d, J=8Hz); MS (ES^+) m/e 390 [MH] $^+$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 원소분석

실측치: C, 64.83; H, 5.82; N, 25.04.

계산치: C, 64.76; H, 5.95; N, 25.18.

실시예 205

6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-7-(피롤리딘-1-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.95-2.00(4H, m), 3.53-3.58(4H, m), 3.95(3H, s), 5.55(2H, s), 6.69(1H, s), 7.41-7.55(3H, m), 8.07(1H, s), 8.43-8.45(2H, m), ms (ES^+) (M+1) = 377.

실시예 206

7-사이클로부틸-8-메틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

1-메틸사이클로부탄 카복실산을 사용하여 실시예 102a, 벤조산 하이드라지드를 사용하여 실시예 102b 및 3-하이드록시메틸-2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸을 사용하여 실시예 102c에 개요된 바와 유사한 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 2.06-2.09(2H, m), 2.26(3H, s), 2.42-2.50(2H, m), 3.04-3.17(2H, m), 3.97(3H, s), 4.06(1H, t, J=10Hz), 5.57(2H, s), 7.48-7.56(3H, m), 7.92(1H, s), 8.36(2H, d, J=7.7Hz), ms (ES^+) m/e 376 [MH] $^+$.

실시예 207

7-사이클로부틸-8-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

1-메틸사이클로부탄 카복실산을 사용하여 실시예 102a, 벤조산 하이드라지드를 사용하여 실시예 102b 및 3-하이드록시메틸-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸을 사용하여 실시예 102c에 개요된 바와 유사한 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 2.06-2.18(2H, m), 2.24(3H, s), 2.40-2.50(2H, m), 3.02-3.16(2H, m), 3.84(3H, s), 3.88-4.10(1H, m), 5.50(2H, s), 7.42-7.56(3H, m), 8.04(1H, s), 8.48-8.52(2H, m), ms (ES^+) m/e 376 [MH] $^+$.

실시예 208

7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(2-플루오로페닐)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

1-메틸사이클로펜탄산을 사용하여 실시예 102a, 2-플루오로벤조산 하이드라지드를 사용하여 실시예 102b 및 3-하이드록시메틸-2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸을 사용하여 실시예 102c에 개요된 바와 유사한 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.31(3H, s), 1.72-1.90(8H, m), 3.82(3H, s), 5.50(2H, s), 7.25-7.37(2H, m), 7.53-7.59(1H, m), 7.83-7.87(1H, m), 7.90(1H, s), 7.94(1H, m), ms (ES^+) m/e 409 [MH] $^+$.

실시예 209

7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(2-플루오로페닐)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

1-메틸사이클로펜탄산을 사용하여 실시예 102a, 2-플루오로벤조산 하이드라지드를 사용하여 실시예 102b 및 3-하이드록시메틸-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸을 사용하여 실시예 102c에 개요된 바와 유사한 방법으로 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 1.33(3H, s), 1.70-1.93(8H, m), 3.92(3H, s), 5.43(2H, s), 7.23-7.34(2H, m), 7.49-7.55(1H, m), 7.90(1H, s), 7.94-7.98(1H, m), 8.04(1H, m), ms (ES^+) m/e 409 $[\text{MH}]^+$.

실시예 210

7-사이클로부틸-6-[4-2,6-디메틸모르폴린-4-일]부트-2-일옥시]-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진

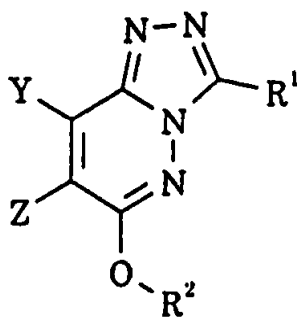
^1H NMR(250MHz, CDCl_3) δ 1.11(3H, s), 1.13(3H, s), 1.21(1H, m), 1.92(3H, m), 2.13-2.20(3H, m), 2.39-2.45(2H, m), 2.68(2H, m), 3.33(2H, m), 3.59-3.69(3H, m), 5.09(2H, m), 7.46-7.58(3H, m), 7.82(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.50(2H, m) ms (ES^+) ($\text{M}+1$) = 432.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 프로드러그(prodrug).

화학식 I



상기식에서,

Y는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고,

Z는 임의로 치환될 수 있는, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₄₋₇ 사이클로알케닐, 아릴, C₃₋₇ 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 디(C₁₋₆)알킬아미노이고,

Y 및 Z는 2개의 중간 탄소 원자와 함께, 임의로 벤조-융합 및/또는 치환될 수 있는, C₅₋₉ 사이클로알케닐, C₆₋₁₀ 비사이클로알케닐, 테트라하이드로피리디닐, 피리디닐 및 페닐로부터 선택되는 환을 형성하고,

R¹은 임의로 치환될 수 있는, C₃₋₇ 사이클로알킬, 페닐, 푸릴, 티에닐 또는 피리디닐이고,

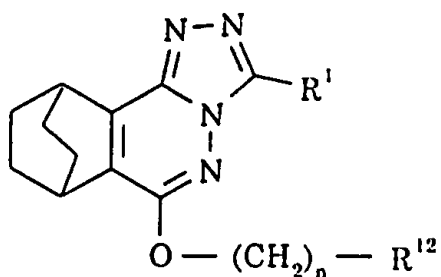
R²은 임의로 치환될 수 있는, 시아노(C₁₋₆)알킬, 하이드록시(C₁₋₆)알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬(C₁₋₆)알킬, 프로파길, C₃₋₇ 헤테로사이클로알킬카보닐(C₁₋₆)알킬, 아릴(C₁₋₆)알킬 또는 헤테로아릴(C₁₋₆)알킬이고,

단, Y 및 Z가 2개의 중간 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 페닐 환을 형성할 경우, R²은 하이드록시(C₁₋₆)알킬 이외의 것이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 II A의 화합물, 이의 염 및 프로드러그.

화학식 IIA



상기식에서,

R^1 은 제1항에서 정의된 바와 같고,

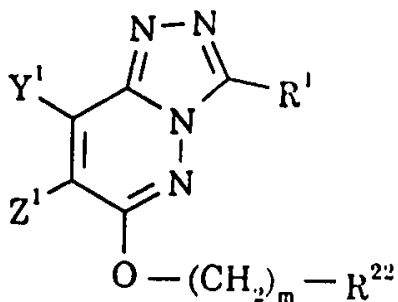
n 은 1, 2, 3 또는 4이고,

R^{12} 는 하이드록시, 또는 임의로 치환될 수 있는, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{3-7} 헤테로사이클로알킬카보닐, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식 IIB의 화합물, 이의 염 및 프로드러그.

화학식 IIB



상기식에서,

Y^1 은 수소 또는 메틸이고,

Z^1 은 임의로 치환될 수 있는, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 사이클로알케닐, 아릴, C_{3-7} 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 디(C_{1-6})알킬아미노이고,

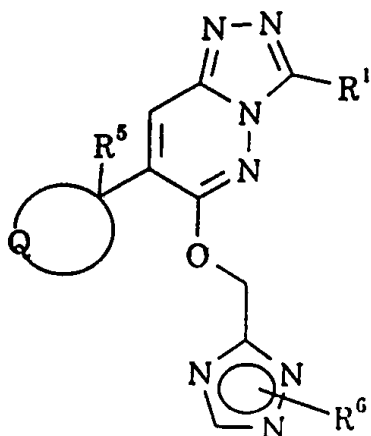
R^1 은 제1항에서 정의된 바와 같고,

m 은 1 또는 2이고,

R^{22} 는 임의로 치환될 수 있는, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 4

제3항에 있어서, 하기 화학식 IIC의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.



상기식에서,

R¹은 제1항에서 정의된 바와 같고,

Q는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 환의 잔기이고,

R⁵는 수소 또는 메틸이고,

R⁶은 수소 또는 메틸이다.

청구항 5

3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3,7-디페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

7,8-디메틸-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-메틸-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-에틸-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7,8-벤조-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

8-메틸-3,7-디페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-메타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,3a,4,7-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌;

3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,3a,4,8-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌;

8-메틸-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-(7,8-펜타노)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

8,8-디메틸-3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-7-(피페리딘-1-일)-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-페닐-7-(피리딘-4-일)-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-6,7,8,9-테트라하이드로-1,2,3a,4,8-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌;

3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-6,7,8,9-테트라하이드로-1,2,3a,4,7-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌;

7-메틸-3-페닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-6,7,8,9-테트라하이드로-1,2,3a,4,7-펜타아자사이클로펜타[α]나프탈렌;

3-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-7-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-프로파노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-(4-메틸)페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-(3-메톡시)페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-

a)프탈라진;

3-(2-플루오로)페닐-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-(3-피리딜)-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-사이클로프로필-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-[(6-메틸)-2-피리딜]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-[(3-메틸)-2-피리딜]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-[(4-메틸)-2-피리딜]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-[(5-메틸)-2-피리딜]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(3-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(4-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-[2-(1-메틸)이미다졸릴]메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(3-시아노페닐)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-[1-(3,5-디메틸)피라졸릴]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-[4-(2-메틸)티아졸릴]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(2-퀴녹살리닐)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(3-피리다지닐)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(1-벤질이미다졸-2-일)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(이소퀴놀린-1-일)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(1-에틸이미다졸-2-일)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(1-피라졸릴)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(N-피롤리디닐카보닐)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-[4-(3-메틸)피리딜]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(2-퀴놀리닐)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(2-이미다졸릴)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(2-티아졸릴)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-[2-(5-메틸)티아졸릴]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-[2-(4-메틸)티아졸릴]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-[2-(3,5-디메틸)피리딜]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(2-피라지닐)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-[2-(4,6-디메틸)피리딜]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(4-티아졸릴)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-[2-(5,6-디메틸)피리딜]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(4-메틸이미다졸-2-일)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(4-피리미디닐)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-[4-(2-에틸)티아졸릴]메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(6-클로로피리다진-3-일)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(2-이미다졸릴)메틸옥시-3-(4-메틸페닐)-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(4-하이드록시메틸페닐)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(4-하이드록시부틸)옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(4-하이드록시메틸사이클로헥실)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(3-하이드록시메틸페닐)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

6-(2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸옥시-3-페닐-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(3-사이클로프로필메틸옥시-2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

3-페닐-6-(3-에톡시-2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-(7,10-에타노)-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진으로부터 선택된 화합물, 이의 염 및 프로드러그.

청구항 6

6-(6-메틸피리딘-2-일)메틸옥시-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진으로부터 선택된 화합물, 이의 염 및 프로드러그.

청구항 7

6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,6-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3,7-디페닐-6-(2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3,7-디페닐-6-(2-프로필-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3,7-디페닐-6-(1-프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(3-메틸-3H-이미다졸-4-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(5-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(3-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-(4-메톡시페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(3-메틸피리딘-2-일메톡시)-3-페닐-7-(피페리딘-1-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-(모르폴린-4-일)-3-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-페닐-7-(피리딘-3-일)-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

8-메틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-(모르폴린-4-일)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-(모르폴린-4-일)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로헥실-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로헥실-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 8-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로부틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-3급-부틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로부틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-에틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-3급-부틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-에틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-메틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-(1-메틸사이클로부틸)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로부틸-3-페닐-6-(2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-6-(피리딘-2-일메톡시)-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-3-(2,4-디플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(피리딘-4-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-3-(2-플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-3-(2-플루오로페닐)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-3-(2-플루오로페닐)-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-3-(2,4-디플루오로페닐)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-3-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-8-메틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-3-페닐-6-(2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-(4-메틸페닐)-7-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-(4-메틸페닐)-6-(3-메틸피리딘-2-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(1-에틸-1H-이미다졸-2-일메톡시)-3-(4-메틸페닐)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-7-(티오모르폴린-4-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-[2-(4-메틸티아졸-5-일)에톡시]-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 (±)-7-(2-메틸피롤리딘-1-일)-3-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-7-(피리딘-4-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-이소프로필-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-사이클로프로필-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-(2-플루오로페닐)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-(2-플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-3-(피리딘-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-3-(피리딘-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-(푸란-3-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-페닐-3-(티오펜-2-일)-6-(2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-(푸란-2-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-페닐-7-(티오펜-3-일)-6-(2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-7-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-7-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-(푸란-2-일)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-(푸란-2-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-(4-플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3,7-디페닐-6-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3,7-디페닐-6-(피라진-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-(4-메틸페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(4-메틸티아졸-2-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(5-메틸티아졸-2-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3,7-디페닐-6-(피리미딘-4-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3,7-디페닐-6-(피리다진-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-(모르폴린-4-일)-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3,7-디페닐-6-(티아졸-4-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(5-메틸이속사졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3-(3-플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-(모르폴린-4-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 3,7-디페닐-6-(피리미딘-2-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 6-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-(1-메틸사이클로부틸)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-이소프로필-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-3급-부틸-3-(2-플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-3-(4-메톡시페닐)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;
 7-사이클로펜틸-3-(푸란-2-일)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-사이클로펜틸-3-(푸란-2-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-(3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일옥시메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일아세트오니트릴;

7-(1-메틸사이클로프로필)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-(1-메틸사이클로프로필)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-(3-플루오로페닐)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(3-메틸피리딘-2-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-(5-메틸티오펜-2-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-7-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

2-[3-(3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일옥시메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-N,N-디메틸아세트아미드;

3,7-디페닐-6-[1-(피리딘-2-일메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시]-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(1-벤질-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

2-[5-(3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일옥시메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]아세트아미드;

N-[2-[3-(3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일옥시메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]-N,N-디메틸아민;

3,7-디페닐-6-(피리미딘-5-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-[1-(2-(모르폴린-4-일)-에틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시]-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-7-(피롤리딘-1-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-(5-클로로티오펜-2-일)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-(5-클로로티오펜-2-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-(1H-벤즈이미다졸-2-일메톡시)-3-(2,4-디플루오로페닐)-7-(1-메틸사이클로펜틸)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3-(푸란-3-일)-6-(2-피리딜)메틸옥시-7,8,9,10-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]프탈라진;

7-사이클로부틸-3-페닐-6-(프로프-2-이닐옥시)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

(7-사이클로부틸-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일옥시)아세트오니트릴;

N-[4-(7-사이클로부틸-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b])피리다진-6-일옥시]부트-2-이닐]-N,N-디메틸아민으로부터 선택된 화합물, 이의 염 및 프로드러그.

청구항 8

2-[3-(3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일옥시메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸아민;

3,7-디페닐-6-[1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시]-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

6-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시]-3,7-디페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

3,7-디페닐-6-[1-(2-(피페라진-1-일)에틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시]-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(2,4-디플루오로페닐)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-(사이클로부트-1-에닐)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-(푸란-3-일)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

N,N-디에틸-N-[6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-7-일]아민;

7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(2,4-디플루오로페닐)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진;

7-(1,1-디메틸프로필)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다

진;

6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(4-플루오로페닐)-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진;

6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(4-플루오로페닐)-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진;

6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(2-플루오로페닐)-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진;

3-(2-플루오로페닐)-7-(1-메틸사이클로부틸)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진;

3-(2-플루오로페닐)-7-(1-메틸사이클로부틸)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진;

6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(2-플루오로페닐)-7-(티오펜-3-일)-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진;

8-메틸-7-(1-메틸사이클로부틸)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진;

8-메틸-7-(1-메틸사이클로부틸)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진;

6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-7-(피롤리딘-1-일)-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진;

7-사이클로부틸-8-메틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진;

7-사이클로부틸-8-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진;

7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(2-플루오로페닐)-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진;

7-(1-메틸사이클로펜틸)-6-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-(2-플루오로페닐)-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진;

7-사이클로부틸-6-[4-(2,6-디메틸모르폴린-4-일)부트-2-일옥시]-3-페닐-1,2,4-트리아졸로 [4,3-b]피리다진으로부터 선택된 화합물, 이의 염 및 프로드러그.

청구항 9

제1항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드러그를 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 10

불안 치료 및/또는 예방용 약제를 제조하기 위한 제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 11

경련 치료 및/또는 예방용 약제를 제조하기 위한 제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 12

불안 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항에 따른 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드러그를 투여함을 포함하는, 불안 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 13

경련 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항에 따른 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드러그를 투여함을 포함하는, 경련 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 14

사람 GABA_A 수용체의 벤조디아제핀 결합 부위의 조절인자로 사람 GABA_A 수용체의 $\alpha 3$ 서브유닛에 대한 결합 친화성(K_i)이 10nM 이하이고, 사람 GABA_A 수용체의 $\alpha 3$ 서브유닛을 발현시키는 안정하게 형질감염된 재조합 세포 라인에서 GABA EC₂₀ 반응에 대해 40% 이상의 상승 작용을 나타내고, 사람 GABA_A 수용체의 $\alpha 1$ 서브유닛을 발현시키는 안정하게 형질감염된 재조합 세포 라인에서 GABA EC₂₀ 반응에 대해 30% 이하의 상승 작용을 나타내는 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, 경구 투여하여 유의한 치료학적 작용을 나타낼 수 있는 화합물.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 따른 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 경구 투여에 적용되는 조성물.

청구항 18

실질적으로 진정 작용이 없는 불안 치료 및/또는 예방용 약제를 제조하기 위한 제14항 또는 제15항에 따른 화합물의 용도.

청구항 19

경련 치료 및/또는 예방용 약제를 제조하기 위한 제14항 또는 제15항에 따른 화합물의 용도.

청구항 20

불안 치료를 필요로 하는 환자에게 제14항에 따른 유효량의 화합물을 투여함을 포함하는, 실질적으로 진정 작용이 없는 불안 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 21

경련 치료를 필요로 하는 환자에게 제14항에 따른 유효량의 화합물을 투여함을 포함하는, 경련 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 22

(1) 시험 화합물의 패널을 (a) 사람 GABA_A 수용체의 $\alpha 3$ 서브유닛을 발현시키는 안정하게 형질감염된 재조합 세포 라인; 및 (b) 사람 GABA_A 수용체의 $\alpha 1$ 서브유닛을 발현시키는 안정하게 형질감염된 재조합 세포 라인과 접촉시키는 단계;

(2) 안정하게 형질감염된 세포 라인 (a) 및 (b) 각각에서 각각의 시험 화합물에 의해 나타나는 GABA_A EC₂₀ 반응의 상승 작용을 측정하는 단계; 및

(3) $\alpha 3$ 서브유닛을 발현시키는 세포 라인에서 GABA EC₂₀ 반응에 대해 40% 이상의 상승 작용을 나타내고, $\alpha 1$ 서브유닛을 발현시키는 세포 라인에서 GABA EC₂₀ 반응에 대해 30% 이하의 상승 작용을 나타내는 시험 화합물을 선택하는 단계를 포함하는, 비진정 불안제거 화합물에 대한 차단 방법.

청구항 23

(A) 하기 화학식 III의 화합물을 하기 화학식 IV의 화합물과 반응시키는 단계;

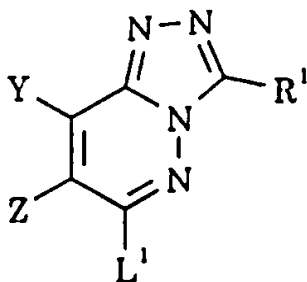
(B) 하기 화학식 VII의 화합물을 하기 화학식 VIII의 화합물과 반응시키는 단계;

(C) 화학식 Z-CO₂H의 화합물을 질산은 및 과황산암모늄의 존재하에 하기 화학식 IX의 화합물과 반응시키는 단계;

(D) 하기 화학식 X의 화합물을 전이 금속 촉매의 존재하에 하기 화학식 X I의 화합물과 반응시키는 단계;

(E) 필요할 경우, 초기에 수득된 화학식 I의 화합물을 표준 방법에 의해 추가의 화학식 I의 화합물로 전환시키는 단계를 포함하는, 제1항에 따른 화합물의 제조 방법.

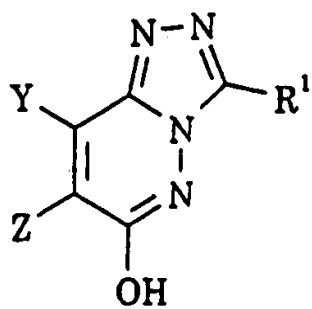
화학식 III



화학식 IV



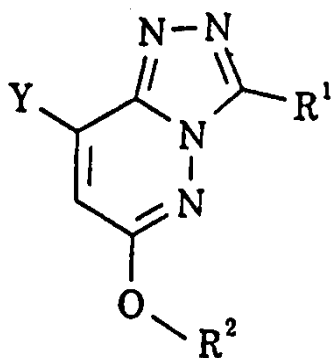
화학식 VII



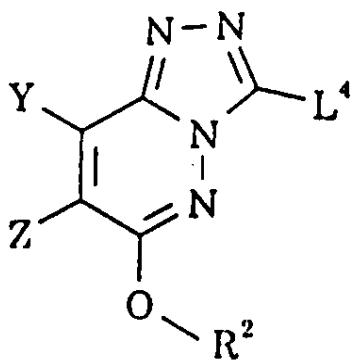
화학식 VIII



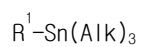
화학식 IX



화학식 X



화학식 X I



상기식에서,

Y, Z, R¹ 및 R²는 제1항에서 정의된 바와 같고,L¹, L³ 및 L⁴는 적합한 이탈기이고,Alk는 C₁₋₆ 알킬 그룹이다.