



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0056844

(43) 공개일자 2015년05월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 513/14 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01) C07D 491/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01) C07D 498/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 513/14 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7009897
- (22) 출원일자(국제) 2013년09월16일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년04월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2013/069173
- (87) 국제공개번호 WO 2014/041175
국제공개일자 2014년03월20일
- (30) 우선권주장
61/702,005 2012년09월17일 미국(US)
61/702,371 2012년09월18일 미국(US)

- (71) 출원인
아비에 도이치란트 게엠베하 운트 콤파니 카게
독일 65189 비스바덴 마인처 슈트라쎄 81
에브비 인코포레이티드
미국 일리노이주 60064 놀스 시카고 놀스 위키건
로드 1
- (72) 발명자
제네스트 에르베
독일 67061 루트비히샤펜 크놀슈트라쎄 50 아비에
도이치란트 게엠베하 운트 콤파니 카게 내
오호제 미하엘
독일 67061 루트비히샤펜 크놀슈트라쎄 50 아비에
도이치란트 게엠베하 운트 콤파니 카게 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장훈

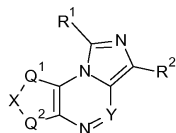
전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 포스포디에스테라제 타입 10A의 신규 억제제 화합물

(57) 요약

본 발명은, 화학식 I의 화합물, 이의 N-옥사이드, 이의 토토머, 이의 프로드럭 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 신경학적 장애들 및 정신병적 장애들로부터 선택되는 의학적 장애를 치료 또는 억제하고, 상기 장애들과 관련된 징후를 완화시키고, 상기 장애들의 위험을 감소시키기에 적합한 약제의 제조를 위한 이의 용도에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

변수 X, Y, Q¹, Q²는 하기의 의미를 가지고,

X는 C-R³ 또는 N이며;

Q¹은 S 또는 O이고, Q²는 C-R⁴ 또는 N이며 Q²는 이중 결합으로 X에 연결되어 있는 반면 Q¹은 단일 결합으로 X에 연결되어 있거나; 또는

Q²는 S 또는 O이고, Q¹은 C-R⁴ 또는 N이며 Q¹은 이중 결합으로 X에 연결되어 있는 반면 Q²는 단일 결합으로 X에 연결되어 있고;

Y는 C-R⁵ 또는 N이며;

상기 화학식 I에서, 변수 R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 청구항에 정의된 바와 같다.

상기 화학식 I의 화합물, 이의 N-옥사이드, 이의 토토머, 이의 프로드럭 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 포스포디에스테라제 타입 10A의 억제제이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/502 (2013.01)

C07D 491/04 (2013.01)

C07D 495/04 (2013.01)

C07D 498/14 (2013.01)

(72) 발명자

드레세르 카를라

독일 67061 루드비히사펜 크놀슈트라쎄 50 아비에
도이치란트 게엠베하 운트 콤파니 카게 내

제이콥 클라리사

미국 일리노이 60064 노스 시카고 노스 위키건 로
드 1 애브비 인코포레이티드 내

토렌트 마리첼

미국 일리노이 60044 레이크 블러프 유닛 4407 하
이텐 씨클 12900 아비에 인코포레이티드 내

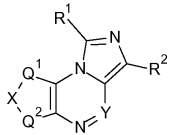
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 이의 N-옥사이드, 이의 토토머, 이의 프로드럭 및 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

변수 X, Y, Q¹, Q², R¹ 및 R²는 하기의 의미를 가지고,

X는 C-R³ 또는 N이고;

Q¹은 S 또는 O이고, Q²는 C-R⁴ 또는 N이며, Q²는 이중 결합으로 X에 연결되어 있는 반면 Q¹은 단일 결합으로 X에 연결되어 있거나; 또는

Q²는 S 또는 O이고, Q¹은 C-R⁴ 또는 N이며, Q¹은 이중 결합으로 X에 연결되어 있는 반면 Q²는 단일 결합으로 X에 연결되어 있고;

Y는 C-R⁵ 또는 N이며;

R¹은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, R¹¹, OH, OR¹², S(O)_qR¹³, C(O)H, C(O)R¹⁴, C(O)OH, C(O)OR¹⁵, OC(O)R¹⁶, Y¹-NR¹⁷R¹⁸, Y¹-N(R¹⁹)-Y³-NR¹⁷R¹⁸, Y¹-N(R¹⁹)-Y²-R^{15a} 및 잔기(moiety) Z¹-Ar¹로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R²는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, R²¹, OH, OR²², S(O)_qR²³, C(O)H, C(O)R²⁴, C(O)OH, C(O)OR²⁵, OC(O)R²⁶, Y¹-NR²⁷R²⁸, Y¹-N(R²⁹)-Y³-NR²⁷R²⁸, Y¹-N(R²⁹)-Y²-R^{25a} 및 잔기 Z²-Ar²로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

단, R¹ 및 R² 중 적어도 하나는 수소와 다르고;

R³은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, R³¹, OR³², S(O)_qR³³, C(O)H, C(O)R³⁴, C(O)OH, C(O)OR³⁵, OC(O)R³⁶, Y¹-NR³⁷R³⁸, Y¹-N(R³⁹)-Y³-NR³⁷R³⁸, Y¹-N(R³⁹)-Y²-R^{35a} 및 잔기 Z³-Ar³로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R⁴는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, R⁴¹, OR⁴², S(O)_qR⁴³, C(O)H, C(O)R⁴⁴, C(O)OH, C(O)OR⁴⁵, OC(O)R⁴⁶, Y¹-NR⁴⁷R⁴⁸, Y¹-N(R⁴⁹)-Y³-NR⁴⁷R⁴⁸, Y¹-N(R⁴⁹)-Y²-R^{45a} 및 잔기 Z⁴-Ar⁴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R⁵는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, R⁵¹, OR⁵², S(O)_qR⁵³, C(O)H, C(O)R⁵⁴, C(O)OH, C(O)OR⁵⁵, OC(O)R⁵⁶, Y¹-NR⁵⁷R⁵⁸, Y¹-N(R⁵⁹)-Y³-NR⁵⁷R⁵⁸, Y¹-N(R⁵⁹)-Y²-R^{55a} 및 잔기 Z⁵-Ar⁵로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵ 및 R⁵⁶은, 서로 독립적으로, C₁-C₈-알킬, C₂-C₈-알케닐, C₂-C₈-알키닐, C₃-C₈-사이클로알킬, C₅-C₈-사이클로알케닐, C₃-C₈-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬(여기서, 상기 언급된 6개의 치환체는 치환되지 않거나, 부분적으로 또는 완전히 할로젠화되거나 1, 2 또는 3개의 라디칼 R^y를 가질 수 있다) 및 C-결합된 5원 내지 8원의 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서, 헤테로사이클릴은 포화되거나 부분적으로 불포화되

고 O, N, S, S(O), S(O)₂ 및 N-R^x로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 잔기를 환 구성원으로서 가지며, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼 R^{yy}를 가지고;

R¹⁷ 및 R¹⁸은, 서로 독립적으로, 수소, 트리-C₁-C₄-알킬실릴, C₁-C₈-알킬, C₂-C₈-알케닐, C₂-C₈-알키닐, C₃-C₈-사이클로알킬, C₅-C₈-사이클로알케닐, C₃-C₈-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬(여기서, 상기 언급된 6개의 치환체는 치환되지 않거나, 부분적으로 또는 완전히 할로겐화되거나 1, 2 또는 3개의 라디칼 R^y를 가질 수 있다), C₁-C₈-알킬카보닐, C₁-C₄-할로알킬카보닐, C₁-C₈-알킬설폰, C₁-C₄-할로알킬설폰 및 C-결합된 5원 내지 8원의 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서, 헤테로사이클릴은 포화되거나 부분적으로 불포화되고, O, N, S, S(O), S(O)₂ 및 N-R^x로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 잔기를 환 구성원으로서 가지며, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼 R^{yy}를 갖거나, 또는 R¹⁷ 및 R¹⁸은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 N-결합된 5원 내지 8원의 헤테로사이클릴을 형성하며, 여기서, 헤테로사이클릴은 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나 방향족이며 질소 원자 이외에 O, N, S, S(O), S(O)₂ 및 N-R^x로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 잔기를 환 구성원으로서 가질 수 있으며, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼 R^{yy}를 가지며;

R¹⁹, R²⁹, R³⁹, R⁴⁹ 및 R⁵⁹는, 서로 독립적으로, 수소이거나 R¹¹에 대해 주어진 의미 중의 하나를 가지며;

R²⁷ 및 R²⁸은 R¹⁷ 및 R¹⁸에 대해 정의된 바와 같고;

R³⁷ 및 R³⁸은 R¹⁷ 및 R¹⁸에 대해 정의된 바와 같고;

R⁴⁷ 및 R⁴⁸은 R¹⁷ 및 R¹⁸에 대해 정의된 바와 같고;

R⁵⁷ 및 R⁵⁸은 R¹⁷ 및 R¹⁸에 대해 정의된 바와 같고;

R^{15a}, R^{25a}, R^{35a}, R^{45a} 및 R^{55a}는, 서로 독립적으로, R¹¹에 대해 주어진 의미 중 하나를 가지며;

q는 0, 1 또는 2이고;

Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ 및 Ar⁵는, 서로 독립적으로, 아릴, 모노사이클릭 5 또는 6원의 헤트아릴 및 바이사이클릭 9 또는 10원의 헤트아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서, 헤트아릴은 O, S 및 N으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 환 구성원으로서 가지고, 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 치환체 R^{Ar}을 가지며;

Y¹은 단일 결합, C₁-C₄-알킬렌, Y⁵-O-Y⁶, Y⁵-S(O)_q-Y⁶, Y⁵-C(O)-Y⁶, Y⁵-C(S)-Y⁶, Y⁵-C(O)O-Y⁶, Y⁵-OC(O)-Y⁶, 또는 Y⁵-N(R^z)-Y⁴이고;

Y²는 단일 결합, C₁-C₄-알킬렌, Y⁵-O-Y⁶, Y⁵-S(O)_q-Y⁶, Y⁵-C(O)-Y⁶, Y⁵-C(S)-Y⁶, Y⁵-C(O)O-Y⁶, Y⁵-OC(O)-Y⁶, 또는 Y⁵-N(R^z)-Y⁴이고;

Y³은 단일 결합, C₁-C₄-알킬렌, Y⁵-S(O)_q-Y⁶, Y⁵-C(O)-Y⁶, Y⁵-C(S)-Y⁶, Y⁵-C(O)O-Y⁶, 또는 Y⁵-OC(O)-Y⁶이고;

Y⁴는 C₁-C₄-알킬렌, Y⁵-S(O)_q-Y⁶, Y⁵-C(O)-Y⁶, Y⁵-C(S)-Y⁶, Y⁵-C(O)O-Y⁶, 또는 Y⁵-OC(O)-Y⁶이고;

Y⁵는 단일 결합 또는 C₁-C₄-알킬렌이고;

Y⁶은 단일 결합 또는 C₁-C₄-알킬렌이고;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 및 Z^5 는 서로 독립적으로 단일 결합, C_1-C_4 -알킬렌, Y^5-O-Y^6 , $Y^5-S(O)_q-Y^6$, $Y^5-C(O)-Y^6$, $Y^5-C(S)-Y^6$, $Y^5-C(O)O-Y^6$, $Y^5-OC(O)-Y^6$ 및 $Y^5-N(R^Z)-Y^4$ 로부터 선택되고;

R^x 는 수소, C_1-C_8 -알킬, C_2-C_8 -알케닐, C_2-C_8 -알키닐, C_3-C_8 -사이클로알킬, C_5-C_8 -사이클로알케닐, C_3-C_8 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬(여기서, 상기 언급된 6개의 치환체는 치환되지 않거나, 부분적으로 또는 완전히 할로겐화되거나 1, 2 또는 3개의 라디칼 R^y 를 가질 수 있다), 페닐 및 페닐- C_1-C_4 -알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 페닐- C_1-C_4 -알킬은 치환되지 않거나 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼 R^{yy} 를 가질 수 있고;

R^y 는 시아노, OH, OR^{y2} , $S(O)_qR^{y3}$, $C(O)H$, $C(O)R^{y4}$, $C(O)OH$, $C(O)OR^{y5}$, $OC(O)R^{y6}$, $Y^1-NR^{y7}R^{y8}$, $Y^1-N(R^{y9})-Y^3-NR^{y7}R^{y8}$ 및 $Y^1-N(R^{y9})-Y^2-R^{y0}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^{yy} 는 시아노, 할로젠, R^{y1} , OH, OR^{y2} , $S(O)_qR^{y3}$, $C(O)H$, $C(O)R^{y4}$, $C(O)OH$, $C(O)OR^{y5}$, $OC(O)R^{y6}$, $Y^1-NR^{y7}R^{y8}$, $Y^1-N(R^{y9})-Y^3-NR^{y7}R^{y8}$ 및 $Y^1-N(R^{y9})-Y^2-R^{y0}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^{y0} , R^{y2} , R^{y3} , R^{y4} , R^{y5} 및 R^{y6} 은, 서로 독립적으로, C_1-C_8 -알킬, C_2-C_8 -알케닐, C_2-C_8 -알키닐, C_3-C_8 -사이클로알킬, C_5-C_8 -사이클로알케닐, C_3-C_8 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬, 및 C-결합된 5원 내지 8원의 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서, 헤테로사이클릴은 포화되거나 부분적으로 불포화되고 O, N, S, $S(O)$, $S(O)_2$, NH 및 N- $(C_1-C_4$ -알킬)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 잔기를 환 구성원으로서 가지고;

R^{y7} 및 R^{y8} 은 R^{y0} 에 대해 정의된 바와 같거나, 또는 R^{y7} 및 R^{y8} 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 N-결합된 5원 내지 8원의 헤테로사이클릴을 형성하며, 여기서, 헤테로사이클릴은 포화되거나 부분적으로 불포화되고 질소 원자 이외에 O, N, S, $S(O)$, $S(O)_2$, NH 및 N- $(C_1-C_4$ -알킬)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 잔기를 환 구성원으로서 가질 수 있으며, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 C_1-C_4 -알킬로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼을 가지고;

R^{y9} 는 수소이거나 R^{y0} 에 대해 주어진 의미 중 하나를 가지고;

R^{Ar} 은 할로젠, 시아노, 니트로, OH, $C(O)NH_2$, R^{Ar1} , OR^{Ar2} , $S(O)_qR^{Ar3}$, $C(O)H$, $C(O)R^{Ar4}$, $C(O)OH$, $C(O)OR^{Ar5}$, $OC(O)R^{Ar6}$, $Y^1-NR^{Ar7}R^{Ar8}$, $Y^1-N(R^{Ar9})-Y^3-NR^{Ar7}R^{Ar8}$ 및 $Y^1-N(R^{Ar9})-Y^2-R^{Ar0}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^{Ar0} , R^{Ar1} , R^{Ar2} , R^{Ar3} , R^{Ar4} , R^{Ar5} 및 R^{Ar6} 은 R^{11} 에 대해 주어진 의미 중의 하나를 가지고, R^{Ar7} 및 R^{Ar8} 은 R^{17} 및 R^{18} 에 대해 정의된 바와 같고, R^{Ar9} 는 R^{19} 에 대해 주어진 의미 중 하나를 가지고;

R^Z 는 R^x 에 대해 주어진 의미 중 하나를 가진다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 이 라디칼 R^{11} 또는 잔기 Z^1-Ar^1 인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1 이 잔기 Z^1-Ar^1 이고, 여기서 Z^1 이 단일 결합인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 이 잔기 Z^1-Ar^1 이고, 여기서 Ar^1 이 페닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴 및 피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 페닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 1,2,4-

옥사디아졸릴, 티아졸릴 및 피리딜은 치환되지 않거나 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 치환체 R^{Ar} 을 갖는, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 라디칼 R^{21} , 특히 트리메틸실릴, C_1-C_8 -알킬, C_3-C_8 -사이클로알킬 및 C_3-C_8 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 라디칼이고, 여기서 언급된 마지막 3개의 라디칼은 치환되지 않거나, 부분적으로 또는 완전히 할로겐화될 수 있고, C_3-C_8 -사이클로알킬 라디칼은 1, 2 또는 3개의 라디칼 메틸 그룹을 가질 수 있고, R^2 가 특히 메틸인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Q^1 이 N이고, X가 $C-R^3$ 인, 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R^3 이 수소, 할로겐, R^{31} 및 OR^{32} 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 특히 R^3 이 수소, C_1-C_4 -알킬 또는 C_1-C_4 -알콕시인, 화합물.

청구항 8

제6항에 있어서, R^3 이 그룹 Z^3-Ar^3 인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Q^1 이 $C-R^4$ 이고, X가 N인, 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, R^4 가 수소이거나 또는 할로겐, 메톡시, 메틸 또는 에틸, 특히 수소인, 화합물.

청구항 11

제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Q^2 가 S인, 화합물.

청구항 12

제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Q^2 가 O인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Q^2 가 N이고, X가 $C-R^3$ 인, 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, R^3 이 수소, 할로겐, R^{31} 및 OR^{32} 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^3 이 특히 수소, C_1-C_4 -알킬 또는 C_1-C_4 -알콕시인, 화합물.

청구항 15

제13항에 있어서, R^3 이 그룹 Z^3-Ar^3 인, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Q^2 가 $C-R^4$ 이고, X가 N인, 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, R^4 가 수소이거나 또는 할로젠, 메톡시, 메틸 또는 에틸, 특히 수소인, 화합물.

청구항 18

제16항에 있어서, R^4 가 그룹 Z^4-Ar^4 인, 화합물.

청구항 19

제13항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, Q^1 이 S인, 화합물.

청구항 20

제13항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, Q^1 이 O인, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 $C-R^5$ 인, 화합물.

청구항 22

제9항에 있어서, R^5 가 수소, 할로젠 또는 라디칼 R^{51} , 특히 메틸, CH_2F , CHF_2 , CF_3 또는 CH_2OH 인, 화합물.

청구항 23

제9항에 있어서, R^5 가 라디칼 $Y^1-NR^{57}R^{58}$, $Y^1-N(R^{59})-Y^3-NR^{57}R^{58}$ 또는 $Y^1-N(R^{59})-Y^2-R^{55a}$ 인, 화합물

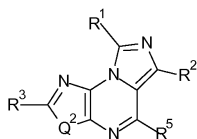
청구항 24

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 N인, 화합물.

청구항 25

제1항에 있어서, 화학식 I-A의 화합물인, 화합물.

화학식 I-A



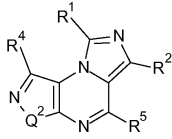
상기 화학식 I-A에서,

Q^2 , R^1 , R^2 , R^3 및 R^5 는 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 26

제1항에 있어서, 화학식 I-B의 화합물인, 화합물.

화학식 I-B



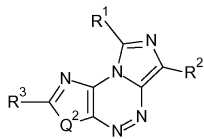
상기 화학식 I-B에서,

Q^2 , R^1 , R^2 , R^4 및 R^5 는 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 27

제1항에 있어서, 화학식 I-C의 화합물인, 화합물.

화학식 I-C



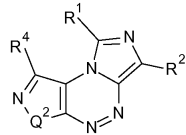
상기 화학식 I-C에서,

Q^2 , R^1 , R^2 및 R^3 는 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 28

제1항에 있어서, 화학식 I-D의 화합물인, 화합물.

화학식 I-D



상기 화학식 I-D에서,

Q^2 , R^1 , R^2 및 R^4 는 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 29

제1항에 있어서, 하기 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물 및 이의 N-옥사이드, 이의 토토머, 이의 수화물, 이의 프로드럭 및 이의 약제학적으로 허용되는 염:

5,6-디메틸-8-(3-니트로페닐)-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센,

5,6-디메틸-8-(2-메틸피리딘-3-일)-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센,

5,6-디메틸-8-프로필-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센,

5,6-디메틸-8-(3-메틸피리딘-4-일)-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센,

5,6-디메틸-8-(6-메틸피리딘-3-일)-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센,

5,6-디메틸-8-브로모-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센,

5,6-디메틸-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센,

2,5,6-트리메틸-8-프로필-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센,

2-메톡시-5,6-디메틸-8-프로필-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센,

5,6-디메틸-8-프로필-1-티아-3,4,7,8a-테트라아자-as-인다센,
3-(5,6-디메틸-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센-8-일)-벤즈아미드, 및
5,6-디메틸-8-(2-메틸-피리딘-4-일)-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물에서 포스포디에스테라제 타입 10의 조절에 의해 치료될 수 있는 신경학적 및 정신병적 장애로부터 선택되는 의학적 장애의 치료에 사용하기 위한, 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물에서 약물 남용의 치료에 사용하기 위한, 화합물.

청구항 32

약제학적으로 허용되는 담체 및 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 함유하는, 약제학적 조성물.

청구항 33

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물의 유효량을 포스포디에스테라제 타입 10의 조절에 의해 치료될 수 있는 신경학적 및 정신병적 장애들로부터 선택되는 의학적 장애의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하는, 포스포디에스테라제 타입 10의 조절에 의해 치료될 수 있는 신경학적 및 정신병적 장애들로부터 선택되는 의학적 장애를 치료하는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 포유 동물에서 CNS 장애를 치료, 억제, 완화하거나 또는 CNS 장애의 위험을 감소시키기 위한 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 포유 동물에서 정신분열증을 치료, 억제, 완화하거나 또는 정신분열증의 위험을 감소시키기 위한 방법.

청구항 36

제33항에 있어서, 포유 동물에서 정신분열증과 관련된 인지기능장애를 치료, 억제, 완화하거나 또는 정신분열증과 관련된 인지기능장애의 위험을 감소시키기 위한 방법.

청구항 37

제33항에 있어서, 포유 동물에서 양극성 장애를 치료, 억제, 완화하거나 또는 양극성 장애의 위험을 감소시키기 위한 방법.

청구항 38

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물에서 우울증을 치료, 억제, 완화하거나 또는 우울증의 위험을 감소시키기 위한, 화합물.

청구항 39

제33항에 있어서, 포유 동물에서 알츠하이머 병과 관련된 인지기능장애를 치료, 억제, 완화 또는 감소시키기 위한 방법.

청구항 40

제33항에 있어서, 포유 동물에서 식이 유도 비만을 치료, 억제, 완화하거나 또는 식이 유도 비만의 위험을 감소시키기 위한 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은, 포스포디에스테라제 타입 10A의 억제제인 화합물, 및 신경학적 장애들 및 정신병적 장애들로부터 선택되는 의학적 장애를 치료 또는 억제하고, 상기 장애들과 관련된 징후들을 완화시키고, 상기 장애들의 위험을 감소시키기에 적합한 약제의 제조를 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

포스포디에스테라제 타입 10A(이하, PDE10A)는 cAMP를 AMP로 그리고 cGMP를 GMP로 모두 전환시킬 수 있는 이중-기질 포스포디에스테라제이다. PDE10A는 포유 동물 뇌에서 아주 현저하다. 랫트에서 뿐만 아니라 다른 포유 동물 종에서, PDE10A 및 PDE10A의 mRNA는 선조 복합체(striatal complex)(미상핵, 중격의지핵 및 후각결절)의 GABAergic 중형 돌기 투사 뉴런(MSN: medium spiny projection neurons)에서 매우 풍부하고, 여기서, 생성량은 PDE10A가 cAMP 및 cGMP 신호전달 캐스케이드에 미치는 영향에 의해 조절된다(참조예: C.J. Schmidt et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 325 (2008) 681-690, A. Nishi, The Journal of Neuroscience 2008, 28, 10450-10471).

[0003]

MSN은 두 가지의 기능성 부류의 뉴런을 발현한다: D₁ 부류는 D₁ 도파민 수용체를 발현하고, D₂ 부류는 D₂ 도파민 수용체를 발현한다. 뉴런의 D₁ 부류는 '직접적인' 선조체의 외부 출력 경로('direct' striatal output pathway)의 일부이고, 행동 반응을 촉진시키기 위해 광범위하게 기능한다. 뉴런의 D₂ 부류는 '간접적인' 선조체의 외부 출력 경로의 일부이고, '직접적인' 경로에 의해 촉진되는 것과 경쟁하는 행동 반응을 억제하는 기능을 한다. 이들 뉴런의 수지상 구획(dendritic compartment)에서 cAMP 및/또는 cGMP 신호전달의 PDE10A 조절은 피질/시상 입력(input)의 MSN 내로의 필터링에 관련될 수 있다. 게다가, PDE10A는 흑색질(substantia nigra) 및 창백핵(globus pallidus)에서 GABA 방출의 조절과 관련될 수 있다(참조: Seeger, T.F. et al. Brain Research, 2003, 985, 1 13-126). PDE10A의 억제로 인해 선조체 활성화 및 행동 억제, 예를 들어, 둔화된 운동 능력, 회피 반응 조건(CAR)의 억제 및 랫트의 청각 게이팅 모델에서의 활성이 발생하고, 이는 포스포디에스테라제 타입 10A의 억제제가 새로운 부류의 항정신병제를 나타냄을 제시한다.

[0004]

PDE10A의 생리학적 역할 및 PDE10A 억제제의 치료적 유용성에 관한 가설은, 이러한 목표를 위한 첫 번째로 광범위하게 프로파일링된 약리학 적 도구(tool) 화합물인 파파베린(참조: J. A. Siuciak et al., Psychopharmacology 2008, 197 (1) 115-126)을 사용한 연구로부터 일부 유도된다. PDE10A 억제제 파파베린은 몇몇 항정신병성 모델에서 활성임을 나타내었다. 파파베린은 랫트에서 D₂ 수용체 길항제 할로페리돌의 강직증 효과(cataleptic effect)를 강력하게 하지만, 강직증 자체를 유발하지 않았다(WO 03/093499). 파파베린은 랫트에서 PCP에 의해 유도된 과잉행동을 감소시킨 반면, 암페타민-유도된 과잉행동의 감소는 경미했다(WO 03/093499). 이들 모델은 PDE10A 억제가 이론적 고찰로부터 예상되는 전형적인 항정신병성 잠재력을 가짐을 제시한다. 그러나, 파파베린은, 상대적으로 불량한 효능 및 선택성, 및 전신 투여 후의 매우 짧은 노출 반감기를 갖는다는 점에서 상당히 제한되었다. PDE10A 억제제가 정신분열증과 관련된 인지 결핍을 경감시킬 수 있음을 제시하는 랫트에서의 주의 과제-이행(attentional set-shifting)시 아만성 PCP-유도된 결핍을 역전시킴을 밝혀내었다(참조: Rodefer et al., Eur. J. Neurosci., 4(2005) 1070-1076).

[0005]

개선된 효능, 선택성 및 약동학적 특성을 갖는 새로운 부류의 PDE10A 억제제의 발견은 PDE10A의 생리학 및 이러한 효소를 억제하는 잠재적인 치료적 유용성을 추가로 연구할 기회를 제공하였다. 새로운 부류의 억제제의 예로는 MP-10(PF-2545920: 2-{4-[1-메틸피리딘-4-일-1-H-피라졸-3-3일]페녹시메틸}-퀴놀린) 및 TP-10, 즉 2-{4-[피리딘-4-일-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1-H-피라졸-3-3일]페녹시메틸}-퀴놀린이 있다. 상기 화합물은 정신분열증 치료에 대한 치료학적 접근법을 제공한다(참조: C. J. Schmidt et al., loc cit.; S.M. Grauer et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, fast forward DOI 10.1124 JPET 109.155994). 정신분열증의 설치류 모델에서의 긍정적인 신호는, 회피 반응 조건(CAR)의 경감, 암페타민-유도된 도파민 방출 또는 펜실릴리딘(PCP) 매개된 NMDA 수용체 차단으로 인한 과잉 행동 억제, 약물학적으로 손상된 사회적 또는 대상 인지의 경감 및 아포모르핀 기인성 클라이밍의 길항작용을 포함한다. 종합하면, 이러한 데이터는 정신분열증에 관련된 모든 세 가지 징후군(긍정적인 징후, 부정적인 징후 & 인지기능 장애)의 광범위한 억제를 제시한다(참조: C. J. Schmidt et al., loc cit.; S.M. Grauer et al., loc. cit.).

- [0006] 정신분열증 이외에, 선택적 PDE10 억제제는 헌팅턴 병을 치료하기 위한 잠재력을 가질 수 있고(참조: S. H. Francis et al., *Physiol. Rev.*, 91 (2011) 651-690), 이들은 물질 남용 장애를 위한 치료학적 선택일 수 있다(참조: F. Sotty et al., *J. Neurochem.*, 109 (2009) 766-775). 게다가, PDE10A 억제제가 비만 및 비-인슐린 의존 당뇨병의 치료에 유용할 수 있음이 제시되었다(참조예: WO 2005/120514, WO 2005/012485, Cantin et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17 (2007) 2869-2873).
- [0007] 요약하면, PDE10A의 억제제는 인지기능 장애와 같은 정신분열증과 관련된 징후를 포함하여, 신경학적 및 정신병적 장애, 특히 정신분열증 및 관련 장애를 치료 또는 예방하기 위한 유망한 치료학적 접근법을 제공한다.
- [0008] PDE10A의 억제제인 몇몇 부류의 화합물은 당해 기술분야에 기술되어 있으며, 최근 화합물 그룹은 다음과 같다:
- [0009] 이미다조[1,5-a]피리도[3,2-e]피리다진 및 구조적으로 관련된 트리사이클릭 이미다조[1,5-a]피리다진 - 참조: WO 2007/137819, WO 2007/137820, WO 2009/068246, WO 2009/068320, WO 2009/070583, WO 2009/070584, WO 2010/054260 and WO 2011/008597;
- [0010] 4-치환된 프탈라진 및 쿠나올린- 참조: WO 2007/085954, WO 2007/022280, WO 2007/096743, WO 2007/103370, WO 2008/020302, WO 2008/006372 및 WO 2009/036766;
- [0011] 4-치환된 신나올린 - 참조: WO 2006/028957, WO 2007/098169, WO 2007/098214, WO 2007/103554, WO 2009/025823 및 WO 2009/025839;
- [0012] 이소퀴놀린 및 이소퀴놀리논 - 참조 WO 2007/100880 및 WO 2009/029214;
- [0013] MP10 및 MP10과 같은 화합물: US 2007/0155779, WO 2008/001182 및 WO 2008/004117; 및
- [0014] 벤조디아제핀 - 참조 WO 2007/082546.
- [0015] 추가의 리뷰를 위해 또한 문헌[참조: T. Chappie et al. *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 12(4), (2009) 458-467)] 및 여기에 인용된 문헌을 참조한다.
- [0016] 종래 기술의 몇몇 화합물이 50 nM 미만의 IC₅₀ 값을 가져 효과적으로 PDE10A를 억제하는 것으로 공지되어 있지만, PDE10A를 억제하는 화합물이 여전히 계속 필요하다. 특히, 하기 특성들 중 하나를 갖는 화합물이 계속 필요하다:
- [0017] i. 특히 다른 포스포디에스테라제, 예를 들어, PDE2, PDE3 또는 PDE4의 억제와 비교한 PDE10A의 선택적 억제;
- [0018] ii. 예를 들어, 간세포와 같은 인간 세포에서 각종 종(예: 랫트 또는 인간)으로부터의 간 미소체에서 시험관 내 측정시 대사 안정성, 특히 미소체 안정성;
- [0019] iii. 시토크롬 P450 (CYP) 효소의 전무한 억제 또는 단지 낮은 억제: 시토크롬 P450(CYP)은 효소 활성을 갖는 헴(heme) 단백질(옥시다제)의 상과에 대한 명칭이다. 이들은 또한 포유 동물 유기체에서 약물 또는 생체 이물(xenobiotic)과 같은 외부 물질의 분해(물질대사)에 특히 중요하다. 인체에서의 CYP의 타입 및 서브타입의 중요한 대표물은: CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 및 CYP 3A4이다. 만일 CYP 3A4 억제제(예: 자몽 주스, 시메티딘, 에리스로마이신)가, 이러한 효소계에 의해 분해되는 약물(medicinal substance)과 동시에 사용되고, 이에 따라 상기 효소 상의 동일한 결합 자리에 대해 경쟁하는 경우, 상기 약물의 분해는 느려지고, 이에 따라 상기 투여된 약물의 효과들과 부작용들이 바람직하지 않게 늘어날 수 있다;
- [0020] iv. 적합한 수 용해도(mg/ml);
- [0021] v. 적합한 약동학(혈장 또는 조직, 예를 들어, 뇌에서 본 발명의 화합물의 농도의 시간 경로(time course)). 약 동학은 하기 파라미터들로 기술될 수 있다: 반감기, 분포 용적($l \cdot kg^{-1}$), 혈장 청소율($l \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$), AUC(곡선 하 면적, 농도-시간 곡선 하 면적($ng \cdot h \cdot l^{-1}$), 경구 생체이용율(경구 투여 후의 AUC와 정맥내 투여 후의 AUC의 용량-보정된 비(dose-normalized ratio)), 소위 뇌-혈장 비(뇌 조직 내의 AUC와 혈장 내의 AUC의 비);
- [0022] vi. hERG 채널 차단이 없거나 또는 단지 낮은 차단: hERG 채널을 차단하는 화합물은 QT 간격의 연장을 유발하고, 따라서 심각한 심장 리듬 이상증(예를 들면, 소위 "심실 빈맥(torsade de pointes)"을 야기할 수 있다. 화합물이 hERG 채널을 차단할 잠재력은 문헌에 기술된 방사성 표지된 도페틸리드를 사용한 변위 검정(Displacement assay)으로 측정할 수 있다(참조: G. J. Diaz et al., *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 50 (2004), 187-199). 이러한 도페틸리드 검정에서의 더 작은 IC₅₀은 강력한 hERG 차

단에 대한 가능성이 더 크다는 것을 의미한다. 또한, hERG 채널의 차단은 hERG 채널로 형질 감염된 세포에 대한 전기생리학 실험에 의해, 소위 전세포 패치 클램핑(whole-cell patch clamping)(참조: G. J. Diaz et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187-199)에 의해 측정될 수 있다.

vii. 뇌에서의 고도의 유리 분획, 즉 단백질에 결합된 화합물의 분획은 낮아야 한다.

viii. 낮은 친지방성.

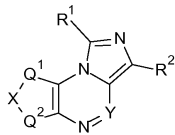
발명의 내용

따라서, 본 발명은 낮은 농도에서 PDE10A를 억제하는 화합물을 제공하는 목적에 기반한다.

추가로, 상기 화합물은 상기 언급한 특성 i 내지 viii 중의 하나 이상, 특히 PDE10A의 억제에 대한 높은 선택성, 예를 들어, 다른 포스포디에스테라제와 비교하여 높은 선택성, 개선된 대사 안정성, 특히 미소체 안정성, 세포질 안정성 또는 간세포 안정성, HERG 수용체에 대한 낮은 친화도, 시토크롬 P450(CYP) 효소의 낮은 억제, 적합한 수용해도 및 적합한 약동학을 나타내도록 의도된다.

이러한 목적 및 추가의 목적은 하기 기재된 화학식 I의 화합물, 이의 N-옥사이드, 프로드럭, 수화물 및 토포머 및 이의 약제학적으로 적합한 염에 의해 성취된다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

변수 X, Y, Q¹, Q², R¹ 및 R²는 하기의 의미를 가지고,

X는 C-R³ 또는 N이며;

Q¹은 S 또는 O이고, Q²는 C-R⁴ 또는 N이며, Q²는 이중 결합으로 X에 연결되어 있는 반면 Q¹은 단일 결합으로 X에 연결되어 있거나; 또는

Q²는 S 또는 O이고, Q¹은 C-R⁴ 또는 N이며, Q¹은 이중 결합으로 X에 연결되어 있는 반면 Q²는 단일 결합으로 X에 연결되어 있고;

Y는 C-R⁵ 또는 N이며;

R¹은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, R¹¹, OH, OR¹², S(O)ₐR¹³, C(O)H, C(O)R¹⁴, C(O)OH, C(O)OR¹⁵, OC(O)R¹⁶, Y¹-NR¹⁷R¹⁸, Y¹-N(R¹⁹)-Y³-NR¹⁷R¹⁸, Y¹-N(R¹⁹)-Y²-R¹⁵ᵃ 및 잔기(moiety) Z¹-Ar¹로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R²는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, R²¹, OH, OR²², S(O)ₐR²³, C(O)H, C(O)R²⁴, C(O)OH, C(O)OR²⁵, OC(O)R²⁶, Y¹-NR²⁷R²⁸, Y¹-N(R²⁹)-Y³-NR²⁷R²⁸, Y¹-N(R²⁹)-Y²-R²⁵ᵃ 및 잔기 Z²-Ar²로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

단, R¹ 및 R² 중 적어도 하나는 수소와 다르고;

R³은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, R³¹, OR³², S(O)ₐR³³, C(O)H, C(O)R³⁴, C(O)OH, C(O)OR³⁵, OC(O)R³⁶, Y¹-NR³⁷R³⁸, Y¹-N(R³⁹)-Y³-NR³⁷R³⁸, Y¹-N(R³⁹)-Y²-R³⁵ᵃ 및 잔기 Z³-Ar³로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R⁴는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, R⁴¹, OR⁴², S(O)ₐR⁴³, C(O)H, C(O)R⁴⁴, C(O)OH, C(O)OR⁴⁵, OC(O)R⁴⁶, Y¹-NR⁴⁷R⁴⁸, Y¹-N(R⁴⁹)-Y³-NR⁴⁷R⁴⁸, Y¹-N(R⁴⁹)-Y²-R⁴⁵ᵃ 및 잔기 Z⁴-Ar⁴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

- [0041] R^5 는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, R^{51} , OR^{52} , $S(O)_qR^{53}$, $C(O)H$, $C(O)R^{54}$, $C(O)OH$, $C(O)OR^{55}$, $OC(O)R^{56}$, $Y^1-NR^{57}R^{58}$, $Y^1-N(R^{59})-Y^3-NR^{57}R^{58}$, $Y^1-N(R^{59})-Y^2-R^{55a}$ 및 잔기 Z^5-Ar^5 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;
- [0042] R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} 및 R^{56} 은 서로 독립적으로 C_1-C_8 -알킬, C_2-C_8 -알케닐, C_2-C_8 -알키닐, C_3-C_8 -사이클로알킬, C_5-C_8 -사이클로알케닐, C_3-C_8 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬(여기서, 상기 언급된 6개의 치환체는 치환되지 않거나, 부분적으로 또는 완전히 할로겐화되거나 1, 2 또는 3개의 라디칼 R^y 를 가질 수 있다) 및 C-결합된 5원 내지 8원의 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서, 헤테로사이클릴은 포화되거나 부분적으로 불포화되고 O, N, S, $S(O)$, $S(O)_2$ 및 $N-R^x$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 잔기를 환 구성원으로서 가지며, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼 R^{yy} 를 가지고;
- [0043] R^{17} 및 R^{18} 은, 서로 독립적으로, 수소, 트리- C_1-C_4 -알킬실릴, C_1-C_8 -알킬, C_2-C_8 -알케닐, C_2-C_8 -알키닐, C_3-C_8 -사이클로알킬, C_5-C_8 -사이클로알케닐, C_3-C_8 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬(여기서, 상기 언급된 6개의 치환체는 치환되지 않거나, 부분적으로 또는 완전히 할로겐화되거나 1, 2 또는 3개의 라디칼 R^y 를 가질 수 있다), C_1-C_8 -알킬카보닐, C_1-C_4 -할로알킬카보닐, C_1-C_8 -알킬설포닐, C_1-C_4 -할로알킬설포닐 및 C-결합된 5원 내지 8원의 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서, 헤테로사이클릴은 포화되거나 부분적으로 불포화되고, O, N, S, $S(O)$, $S(O)_2$ 및 $N-R^x$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 잔기를 환 구성원으로서 가지며, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼 R^{yy} 를 갖거나, 또는 R^{17} 및 R^{18} 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 N-결합된 5원 내지 8원의 헤테로사이클릴을 형성하며, 여기서, 헤테로사이클릴은 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나 방향족이며 질소 원자 이외에 O, N, S, $S(O)$, $S(O)_2$ 및 $N-R^x$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 잔기를 환 구성원으로서 가질 수 있으며, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼 R^{yy} 를 가지며;
- [0044] R^{19} , R^{29} , R^{39} , R^{49} 및 R^{59} 는 서로 독립적으로 수소가거나, 또는 R^{11} 에 대해 주어진 의미 중의 하나를 가지며;
- [0045] R^{27} 및 R^{28} 은 R^{17} 및 R^{18} 에 대해 정의된 바와 같고;
- [0046] R^{37} 및 R^{38} 은 R^{17} 및 R^{18} 에 대해 정의된 바와 같고;
- [0047] R^{47} 및 R^{48} 은 R^{17} 및 R^{18} 에 대해 정의된 바와 같고;
- [0048] R^{57} 및 R^{58} 은 R^{17} 및 R^{18} 에 대해 정의된 바와 같고;
- [0049] R^{15a} , R^{25a} , R^{35a} , R^{45a} 및 R^{55a} 는 서로 독립적으로 R^{11} 에 대해 주어진 의미 중 하나를 가지며;
- [0050] q 는 0, 1 또는 2이고;
- [0051] Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 , Ar^4 및 Ar^5 는, 서로 독립적으로 아릴, 모노사이클릭 5 또는 6원의 헤트아릴 및 바이사이클릭 9 또는 10원의 헤트아릴(여기서, 헤트아릴은 O, S 및 N으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 환 구성원으로서 갖는다)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 치환체 R^{Ar} 을 가지며;
- [0052] Y^1 은 단일 결합, C_1-C_4 -알킬렌, Y^5-O-Y^6 , $Y^5-S(O)_q-Y^6$, $Y^5-C(O)-Y^6$, $Y^5-C(S)-Y^6$, $Y^5-C(O)O-Y^6$, $Y^5-OC(O)-Y^6$, 또는 $Y^5-N(R^z)-Y^4$ 이고;
- [0053] Y^2 는 단일 결합, C_1-C_4 -알킬렌, Y^5-O-Y^6 , $Y^5-S(O)_q-Y^6$, $Y^5-C(O)-Y^6$, $Y^5-C(S)-Y^6$, $Y^5-C(O)O-Y^6$, $Y^5-OC(O)-Y^6$, 또는

$Y^5-N(R^Z)-Y^4$ 이고;

[0054] Y^3 은 단일 결합, C_1-C_4 -알킬렌, $Y^5-S(O)_q-Y^6$, $Y^5-C(O)-Y^6$, $Y^5-C(S)-Y^6$, $Y^5-C(O)O-Y^6$ 또는 $Y^5-OC(O)-Y^6$ 이고;

[0055] Y^4 는 C_1-C_4 -알킬렌, $Y^5-S(O)_q-Y^6$, $Y^5-C(O)-Y^6$, $Y^5-C(S)-Y^6$, $Y^5-C(O)O-Y^6$ 또는 $Y^5-OC(O)-Y^6$ 이고;

[0056] Y^5 는 단일 결합 또는 C_1-C_4 -알킬렌이고;

[0057] Y^6 은 단일 결합 또는 C_1-C_4 -알킬렌이고;

[0058] Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 및 Z^5 는 서로 독립적으로 단일 결합, C_1-C_4 -알킬렌, Y^5-O-Y^6 , $Y^5-S(O)_q-Y^6$, $Y^5-C(O)-Y^6$, $Y^5-C(S)-Y^6$, $Y^5-C(O)O-Y^6$, $Y^5-OC(O)-Y^6$ 및 $Y^5-N(R^Z)-Y^4$ 로부터 선택되며;

[0059] R^x 는 수소, C_1-C_8 -알킬, C_2-C_8 -알케닐, C_2-C_8 -알키닐, C_3-C_8 -사이클로알킬, C_5-C_8 -사이클로알케닐, C_3-C_8 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬(여기서, 상기 언급된 6개의 치환체는 치환되지 않거나, 부분적으로 또는 완전히 할로겐화되거나 1, 2 또는 3개의 라디칼 R^y 를 가질 수 있다), 페닐 및 페닐- C_1-C_4 -알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서 페닐 및 페닐- C_1-C_4 -알킬은 치환되지 않거나 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼 R^{yy} 를 가질 수 있고;

[0060] R^y 는 시아노, OH, OR^{y2} , $S(O)_qR^{y3}$, $C(O)H$, $C(O)R^{y4}$, $C(O)OH$, $C(O)OR^{y5}$, $OC(O)R^{y6}$, $Y^1-NR^{y7}R^{y8}$, $Y^1-N(R^{y9})-Y^3-NR^{y7}R^{y8}$ 및 $Y^1-N(R^{y9})-Y^2-R^{y0}$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0061] R^{yy} 는 시아노, 할로젠, R^{y1} , OH, OR^{y2} , $S(O)_qR^{y3}$, $C(O)H$, $C(O)R^{y4}$, $C(O)OH$, $C(O)OR^{y5}$, $OC(O)R^{y6}$, $Y^1-NR^{y7}R^{y8}$, $Y^1-N(R^{y9})-Y^3-NR^{y7}R^{y8}$ 및 $Y^1-N(R^{y9})-Y^2-R^{y0}$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0062] R^{y0} , R^{y2} , R^{y3} , R^{y4} , R^{y5} 및 R^{y6} 은, 서로 독립적으로, C_1-C_8 -알킬, C_2-C_8 -알케닐, C_2-C_8 -알키닐, C_3-C_8 -사이클로알킬, C_5-C_8 -사이클로알케닐, C_3-C_8 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬 및 C-결합된 5원 내지 8원의 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서, 헤테로사이클릴은 포화되거나 부분적으로 불포화되고 O, N, S, $S(O)$, $S(O)_2$, NH 및 N- $(C_1-C_4$ -알킬)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 잔기를 환 구성원으로서 가지고;

[0063] R^{y7} 및 R^{y8} 은 R^{y0} 에 대해 정의된 바와 같거나, 또는 R^{y7} 및 R^{y8} 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 N-결합된 5 내지 8원의 헤테로사이클릴을 형성하며, 여기서, 헤테로사이클릴은 포화되거나 부분적으로 불포화되고 질소 원자 이외에 O, N, S, $S(O)$, $S(O)_2$, NH 및 N- $(C_1-C_4$ -알킬)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 잔기를 환 구성원으로서 가질 수 있으며, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 C_1-C_4 -알킬로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼을 가지고;

[0064] R^{y9} 는 수소가거나 R^{y0} 에 대해 주어진 의미 중 하나를 가지며;

[0065] R^{Ar} 은 할로젠, 시아노, 니트로, OH, $C(O)NH_2$, R^{Ar1} , OR^{Ar2} , $S(O)_qR^{Ar3}$, $C(O)H$, $C(O)R^{Ar4}$, $C(O)OH$, $C(O)OR^{Ar5}$, $OC(O)R^{Ar6}$, $Y^1-NR^{Ar7}R^{Ar8}$, $Y^1-N(R^{Ar9})-Y^3-NR^{Ar7}R^{Ar8}$ 및 $Y^1-N(R^{Ar9})-Y^2-R^{Ar0}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^{Ar0} , R^{Ar1} , R^{Ar2} , R^{Ar3} , R^{Ar4} , R^{Ar5} 및 R^{Ar6} 은 R^{11} 에 대해 주어진 의미 중의 하나를 가지고, R^{Ar7} 및 R^{Ar8} 은 R^{17} 및 R^{18} 에 대해 정의된 바와 같고, R^{Ar9} 은 R^{19} 에 대해 주어진 의미 중 하나를 가지고;

[0066] R^Z 는 R^x 에 대해 주어진 의미 중 하나를 가진다.

[0067] 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 이의 N-옥사이드, 토토머 및 수화물, 화학식 I의 화합물의 약제학적으로

허용되는 염, 화학식 I의 화합물의 프로드럭, 및 화학식 I의 화합물의 상기 N-옥사이드, 프로드럭, 토토머 또는 수화물의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0068] 본 발명은 또한 포스포디에스테라제 타입 10의 조절에 의해 치료될 수 있는 신경학적 및 정신병적 장애로부터 선택되는 의학적 장애의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 이의 N-옥사이드, 토토머 및 수화물, 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 화학식 I의 화합물의 프로드럭, 및 화학식 I의 화합물의 상기 N-옥사이드, 프로드럭, 토토머 또는 수화물의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0069] 본 발명은 또한 포유 동물에서 약물 남용의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 이의 N-옥사이드, 토토머 및 수화물, 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 화학식 I의 화합물의 프로드럭 및 화학식 I의 화합물의 상기 N-옥사이드, 프로드럭, 토토머 또는 수화물의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0070] 화학식 I의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 이들의 N-옥사이드, 이들의 프로드럭, 이들의 수화물 및 이들의 토토머 및 상기 N-옥사이드, 프로드럭, 토토머 또는 수화물의 약제학적으로 허용가능한 염은 심지어 낮은 농도에서도 PDE10A를 효과적으로 억제한다. 이들은 PDE2, PDE3 또는 PDE4와 같은 다른 포스포디에스테라제의 억제와 비교하여 PDE10A의 억제에 대한 높은 선택성으로 추가적으로 구별된다. 본 발명의 화합물은 추가적으로 상기 언급된 특성 ii 내지 viii 중 하나 이상을 가질 수 있다.

[0071] 따라서, 화학식 I의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 이들의 N-옥사이드, 이들의 프로드럭, 이들의 수화물 및 이들의 토토머 및 상기 N-옥사이드, 프로드럭, 토토머 또는 수화물의 약제학적으로 허용되는 염은 생체, 특히 인간에 있어 포스포디에스테라제 타입 10A의 억제에 의해 치료되거나 억제될 수 있는 장애 및 상태를 치료하는데 특히 적합하다.

[0072] 본 발명은 또한 약제, 특히 포스포디에스테라제 타입 10A의 억제에 의해 치료될 수 있는 장애 또는 상태의 치료에 적합한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물, 이들의 N-옥사이드, 이들의 토토머, 이들의 수화물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 상기 N-옥사이드, 프로드럭, 토토머 또는 수화물의 약제학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0073] 본 발명은 추가적으로 약제, 특히 포스포디에스테라제 타입 10A의 억제에 의해 치료될 수 있는 장애 또는 상태의 치료에 적합한 약제에 관한 것이다. 상기 약제는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 상기 화학식 I의 화합물의 N-옥사이드, 토토머, 수화물 또는 프로드럭, 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 화학식 I의 화합물의 N-옥사이드, 토토머, 수화물 또는 프로드럭의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0074] 용어 "화학식 I의 화합물" 및 "화합물 I"은 동의어로 사용된다.

[0075] 용어 "프로드럭"은 생체 내에서 본 발명의 화합물 I로 대사되는 화합물을 의미한다. 프로드럭의 통상적인 예는 문헌[참조: C.G. Wermuth (editor): The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, 1996, pages 671-715]에 기술되어 있다. 이들은 예를 들어 포스포이트, 카바메이트, 아미노산, 에스테르, 아미드, 펩타이드, 우레아 등을 포함한다. 본 발명의 경우에서 적합한 프로드럭은, 예를 들어, OH 또는 NH₂-그룹을 포함하는 이들 화합물 I의 유도체일 수 있고, 여기서, OH 또는 NH₂-그룹은 에스테르/아미드/펩타이드 결합을 형성하고, 즉 OH 또는 NH₂-그룹의 수소 원자들 중 하나는 C₁-C₄-알킬카보닐 그룹에 의해, 예를 들어, 아세틸, 프로피오닐, n-프로필카보닐, 이소프로필카보닐, n-부틸카보닐 또는 3급-부틸카보닐(피발로일)에 의해, 벤조일에 의해, 또는 아미노산의 카보닐 그룹을 통해 OH 또는 NH₂-그룹의 산소 또는 질소에 연결되는 아미노산, 예를 들어, 글리신, 알라닌, 세린, 페닐알라닌 등으로부터 유도된 아실 그룹에 의해 치환된다. 추가의 적합한 프로드럭은, OH- 또는 NH₂-그룹을 갖는 화학식 I의 화합물의 알킬카보닐옥시알킬 카보네이트 또는 카바메이트이며, 여기서, OH- 또는 NH₂-그룹의 수소 원자들 중 하나는 화학식 -C(=O)-O-CH^p-O-C(=O)-R^q의 그룹(여기서, R^p 및 R^q는 서로 독립적으로 C₁-C₄-알킬이다)으로 대체되었다. 이러한 카보네이트 및 카바메이트는, 예를 들어, 문헌[참조: J. Alexander, R. Cargill, S. R. Michelson, H. Schwam, J. Medicinal Chem. 1988, 31(2), 318-322]에 기재되어 있다. 이어서, 이들 그룹은 대사 조건 하에 제거되어, 화학식 I의 화합물이 수득되었다. 따라서, 상기 프로드럭

및 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또한 본 발명의 일부이다.

[0076] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 양이온 또는 음이온 염 화합물을 나타내며, 여기서 카운터 이온은 무기 또는 유기 염기 및 무기 또는 유기 산을 포함하는 약제학적으로 허용되는 비-독성 염기 또는 산으로부터 유도된다.

[0077] 화학식 I의 화합물 또는 이의 프로드럭, 토도머, 수화물 또는 N-옥사이드가 산성인 경우, 염은 무기 및 유기 염기를 포함하는 약제학적으로 허용되는 비-독성 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염은 카운터 이온이 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철(ferrous), 리튬, 마그네슘, 망간, 제2망간, 칼륨, 나트륨, 아연 이온 등인 염을 포함한다. 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 이온이 특히 선호된다. 약제학적으로 허용되는 유기 비-독성 염기로부터 유도된 염은 1급, 2급 및 3급 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 사이클릭 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, 디벤질에틸렌-디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸-모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등의 염을 포함한다.

[0078] 화학식 I의 화합물 또는 이의 프로드럭, 토도머, 수화물 또는 N-옥사이드가 염기성인 경우, 염은 무기 및 유기 산을 포함하는 약제학적으로 허용되는 비-독성 산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산(mucic), 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 등을 포함한다. 시트르산, 브롬화수소산, 염산, 말레산, 인산, 황산, 푸마릭산 및 타르타르산이 특히 선호된다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 화학식 I의 화합물에 대한 언급은 약제학적으로 허용되는 염도 포함하는 것을 의미하는 것으로 이해될 것이다.

[0079] 본 발명의 화합물은, 부분입체이성체의 혼합물, 또는 2개의 부분입체이성체 중 하나가 풍부한 부분입체이성체의 혼합물, 또는 근본적으로 부분입체적으로 순수한 화합물(부분입체이성체 과량(de) > 90%) 형태일 수 있다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는, 근본적으로 부분입체적으로 순수한 화합물(부분입체이성체 과량(de) > 90%) 형태일 수 있다. 게다가, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 에난티오머의 혼합물(예를 들어, 라세미체로서), 2개의 에난티오머 중 하나가 풍부한 에난티오머의 혼합물 또는 근본적으로 에난티오머적으로 순수한 화합물(에난티오머 과량(ee) > 90%) 형태일 수 있다. 그러나, 라디칼 R¹을 포함하는 본 발명의 화합물은 종종 탄소 원자의 입체화학과 관련하여 라세미화하는 경향이 있어서, 혼합물이 종종 이러한 탄소 원자와 관련하여 수득되거나, 이러한 C 원자와 관련하여 균일한 입체화학을 나타내는 화합물은 생리학적 조건하에 혼합물을 형성한다. 그러나, 이와 관련된 에난티오머 및 부분입체이성체의 기타 입체중심 및 발생과 관련하여, 에난티오머적으로 순수하거나 부분입체이성체적으로 순수한 화합물을 사용하는 것이 바람직하다.

[0080] 게다가, 본 발명은 화학식 I에 나타낸 하나 이상의 원자들이 안정한 동위원소(예를 들어, 수소가 중수소로, ¹²C가 ¹³C로, ¹⁴N이 ¹⁵N로, ¹⁶O가 ¹⁸O로) 대체되거나 불안정한 동위원소(예를 들어, ¹²C가 ¹¹C로, ¹⁶O가 ¹⁵O로, ¹⁹F가 ¹⁸F로) 대체되고, 바람직하게는 안정한 동위원소로 대체되거나 또는 상기 동위원소와 관련하여 자연 수준을 초과하여 풍부한 동위원소로 대체된 본원에 정의된 화합물에 관한 것이다. 물론, 본 발명에 따르는 화합물은 자연 발생보다는 각각의 동위원소를 더 함유하고, 따라서 결국 화합물 I로 존재한다.

[0081] 고체 형태의 화학식 I의 화합물 및 이의 염은 하나 이상의 결정 구조(다형성)로 존재할 수 있고, 또한 수화물 또는 기타 용매화물의 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 화합물 I 또는 이의 염 뿐만 아니라 임의의 수화물 또는 기타 용매화물의 임의의 다형체를 포함한다.

[0082] 본 명세서의 맥락에서, 달리 언급하지 않는 한, 용어 "알킬", "알케닐", "알킬닐", "알콕시", "알케닐옥시", "할로알킬", "할로알콕시", "사이클로알킬", "할로겐화된 사이클로알킬", "사이클로알케닐", "할로겐화된 사이클로알케닐", "알킬렌", "알칸디일", "헤테로사이클릴", "헤테아릴", "아릴" 및 이로부터 유도된 라디칼, 예를 들어 "하이드록시알킬", "알콕실알킬", "알콕시알콕시", "사이클로알킬알킬", "할로겐화된 사이클로알킬알킬" 및 "헤테아릴알킬"은 개별 라디칼 그룹을 나타낸다. 비사이클릭(noncyclic) 라디칼 그룹인 "알킬", "알케닐", "알킬닐", "알콕시", "할로알킬", "할로알콕시", "알킬렌", "알칸디일" 및 이로부터 유도된 라디칼 그룹은 항상 비분지형 및 분지형 둘 다의 "알킬", "알케닐", "알킬닐", "알콕시", "할로알킬", "할로알콕시", "알킬렌" 및

"알칸디일" 각각을 포함한다.

[0083] 접두사 C_n-C_m -은 탄화수소 단위에서 각각의 탄소의 수를 나타낸다. 달리 나타내지 않는 한, 불소화된 치환체는 바람직하게는 한 개 내지 다섯 개의 동일하거나 상이한 불소 원자를 갖는다.

[0084] 용어 "할로겐"은 각각의 경우에 불소, 브롬, 염소 또는 요오드, 구체적으로 불소, 염소 또는 브롬을 나타낸다.

[0085] "부분적으로 또는 완전히 할로겐화된"이라는 용어는 각각의 잔기의 하나 이상의 수소 원자, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 수소 원자 또는 모든 수소 원자가 할로겐 원자, 특히 불소 원자에 의해 대체된 것을 나타낸다.

[0086] 다른 의미의 예는 다음과 같다:

[0087] 알킬, 및 예를 들어, 알킬카보닐, 알킬설파닐, 알킬설포닐, 알킬설파닐알킬 및 알킬설파닐알콕시에서의 알킬 잔기: 하나 이상의 C원자, 예를 들어 1 내지 10, 1 내지 8, 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 포화된, 직쇄 또는 분지형 탄화수소 라디칼. C_1-C_4 -알킬의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸에틸, n-부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필 및 1,1-디메틸에틸이 있다. C_1-C_6 -알킬은 C_1-C_4 -알킬에 대해 언급된 것과는 별도로, n-펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, n-헥실, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,2,2-트리메틸프로필, 1-에틸-1-메틸프로필 및 1-에틸-2-메틸프로필이 있다. C_1-C_8 -알킬 또는 C_2-C_{10} -알킬의 예로는 C_1-C_6 -알킬에 대해 언급된 것과는 별도로, n-헵틸, 1-메틸헥실, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 1-에틸펜틸, 2-에틸펜틸, 3-에틸펜틸, n-옥틸, 1-메틸옥틸, 2-메틸헵틸, 1-에틸헥실, 2-에틸헥실, 1,2-디메틸헥실 및 1-프로필펜틸, 2-프로필펜틸이 있다.

[0088] 할로알킬, 및 예를 들어, 할로알킬설포닐에서의 할로알킬 잔기: 수소 원자가 부분적으로 또는 완전히 할로겐 원자, 특히 불소 원자에 의해 대체되는 상기 언급된 바와 같은 통상 1 내지 4개의 C 원자, 특히 1 또는 2개의 C 원자(C_1-C_2 -플루오로알킬)를 갖는 알킬 라디칼, 예를 들어 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 2-플루오로-1-메틸에틸, 2,2-디플루오로-1-메틸에틸, 2,2-트리플루오로-1-메틸에틸, 2-플루오로프로필, 3-플루오로프로필, 2,2-디플루오로프로필, 2,3-디플루오로프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필, 2,3,3,3-헵타플루오로프로필, 헵타플루오로프로필, 1-(플루오로메틸)-2-플루오로에틸, 4-플루오로부틸 및 노나플루오로부틸.

[0089] 사이클로알킬, 및 예를 들어, 사이클로알콕시, 사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬 또는 사이클로알킬- C_1-C_4 -알콕시에서의 사이클로알킬 잔기: 세 개 이상의 C 원자, 예를 들어 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원 구성원을 갖는 모노사이클릭, 포화 탄화수소 그룹, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸.

[0090] 할로겐화된 사이클로알킬, 및 예를 들어, 할로겐화된 사이클로알콕시 또는 할로겐화된 사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬에서의 할로겐화된 사이클로알킬 잔기: 세 개 이상의 C 원자, 예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원 구성원을 가지는 모노사이클릭, 포화 탄화수소 그룹(예: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸)에서, 1개 이상, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 또는 모든 수소 원자가 할로겐 원자, 특히 불소 원자에 의해 대체된 것으로, 예를 들어, 1-플루오로사이클로프로필, 2-플루오로사이클로프로필, 2,2-디플루오로사이클로프로필, 1,2-디플루오로사이클로프로필, 2,3-디플루오로사이클로프로필 등을 포함한다.

[0091] 사이클로알케닐: 5- 또는 그 이상의 C 원자, 예를 들어 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원 구성원을 갖는 단일-불포화된 모노사이클릭 탄화수소 그룹, 예를 들어, 1-사이클로펜텐-1-일, 3-사이클로펜텐-1-일, 4-사이클로펜텐-1-일, 1-사이클로헥센-1-일, 3-사이클로헥센-1-일, 4-사이클로헥센-1-일, 1-사이클로헵텐-1-일, 3-사이클로헵텐-1-일, 4-사이클로헵텐-1-일, 5-사이클로헵텐-1-일, 1-사이클로옥텐-1-일, 2-사이클로옥텐-1-일, 3-사이클로옥텐-1-일, 4-사이클로옥텐-1-일 및 5-사이클로옥텐-1-일.

[0092] 사이클로알킬알킬: 알킬렌 그룹, 특히 메틸렌, 1,1-에틸렌 또는 1,2-에틸렌 그룹을 통해 연결된 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬 라디칼, 예를 들어, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로

헥실메틸, 1-사이클로프로필메틸, 1-사이클로부틸메틸, 1-사이클로펜틸메틸, 1-사이클로헥실메틸, 2-사이클로프로필메틸, 2-사이클로부틸메틸, 2-사이클로펜틸메틸 또는 2-사이클로헥실메틸.

[0093] 할로젠화된 사이클로알킬알킬: 알킬렌 그룹, 특히 메틸렌, 1,1-에틸렌 또는 1,2-에틸렌 그룹을 통해 연결된 상기 정의된 바와 같은 할로젠화, 특히 불소화된 사이클로알킬 라디칼, 예를 들어, 1-플루오로사이클로프로필메틸, 2-플루오로사이클로프로필메틸, 2,2-디플루오로사이클로프로필메틸, 1,2-디플루오로사이클로프로필메틸, 2,3-디플루오로사이클로프로필메틸, 1-(1-플루오로사이클로프로필)에틸, 1-(2-플루오로사이클로프로필)에틸, 1-(2,2-디플루오로사이클로프로필)에틸, 1-(1,2-디플루오로사이클로프로필)에틸, 1-(2,3-디플루오로사이클로프로필)에틸, 2-(1-플루오로사이클로프로필)에틸, 2-(2-플루오로사이클로프로필)에틸, 2-(2,2-디플루오로사이클로프로필)에틸, 2-(1,2-디플루오로사이클로프로필)에틸 또는 2-(2,3-디플루오로사이클로프로필)에틸.

[0094] 알케닐, 및 예를 들어 알케닐옥시에서의 알케닐 잔기: 두 개 이상의 C 원자, 예를 들어 2 내지 8, 특히 2 내지 4개의 탄소 원자 및 임의의 위치에서의 한 개의 C=C 이중 결합을 갖는 단일불포화된, 직쇄 또는 분지형의 탄화수소 라디칼, 예를 들어, C₂-C₄-알케닐, 예를 들어, 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-메틸에테닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-메틸-1-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-메틸-2-프로페닐 및 2-메틸-2-프로페닐.

[0095] 알킬닐, 및 예를 들어 알킬닐옥시에서의 알킬닐 잔기: 두 개 이상의 C 원자, 예를 들어 2 내지 8, 특히 2 내지 6개의 탄소 원자 및 임의의 위치에서의 한 개의 C≡C 삼중 결합을 갖는 단일불포화된, 직쇄 또는 분지형의 탄화수소 라디칼, 예를 들어, C₂-C₄-알케닐, 예를 들어, 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-메틸-2-프로피닐, 1-메틸-2-부티닐 및 2-메틸-3-부티닐.

[0096] 알콕시, 또는 예를 들어, 알콕시알킬 및 알콕시알콕시에서의 알콕시 잔기: O 원자를 통해 분자의 나머지에 연결되어 있는 바람직하게는 1 내지 4개의 C 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼, 예를 들어 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 1-메틸에톡시, 부톡시, 1-메틸프로폭시, 2-메틸프로폭시 또는 1,1-디메틸에톡시.

[0097] 할로알콕시: 이들 그룹의 수소 원자 일부 또는 전부가 할로젠 원자, 특히 불소 원자로 대체되는 상기 기재된 바와 같은 알콕시, 즉 예를 들어, C₁-C₄-플루오로알콕시, 특히 C₁-C₂-플루오로알콕시, 예를 들어, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2-플루오로에톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 펜타플루오로에톡시, 2-플루오로프로폭시, 3-플루오로프로폭시, 2,2-디플루오로프로폭시, 2,3-디플루오로프로폭시, 3,3,3-트리플루오로프로폭시, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시, 헵타플루오로프로폭시, 1-(플루오로메틸)-2-플루오로에톡시, 구체적으로 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2-플루오로에톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시.

[0098] 하이드록시알킬: 한 개의 수소 원자가 OH 라디칼로 대체되는 통상 1 내지 4개의 C 원자를 갖는 알킬 라디칼. 이의 예는 CH₂-OH, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시에틸, 1-하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 1-메틸-1-하이드록시에틸, 1-메틸-2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 2-하이드록시부틸, 3-하이드록시부틸, 4-하이드록시부틸, 1-메틸-2-하이드록시프로필, 1,1-디메틸-2-하이드록시에틸, 1-메틸-1-하이드록시프로필 등이다.

[0099] 알콕시알킬: 한 개의 수소 원자가 통상 1 내지 4개의 C 원자를 갖는 알콕시 라디칼로 대체되는 통상 1 내지 4개의 C 원자를 갖는 알킬 라디칼. 이의 예는 CH₂-OCH₃, CH₂-OC₂H₅, n-프로폭시메틸, CH₂-OCH(CH₃)₂, n-부톡시메틸, (1-메틸프로폭시)메틸, (2-메틸프로폭시)메틸, CH₂-OC(CH₃)₃, 2-(메톡시)에틸, 2-(에톡시)에틸, 2-(n-프로폭시)에틸, 2-(1-메틸에톡시)에틸, 2-(n-부톡시)에틸, 2-(1-메틸프로폭시)에틸, 2-(2-메틸프로폭시)에틸, 2-(1,1-디메틸에톡시)에틸, 2-(메톡시)프로필, 2-(에톡시)프로필, 2-(n-프로폭시)프로필, 2-(1-메틸에톡시)프로필, 2-(n-부톡시)프로필, 2-(1-메틸프로폭시)프로필, 2-(2-메틸프로폭시)프로필, 2-(1,1-디메틸에톡시)프로필, 3-(메톡시)프로필, 3-(에톡시)프로필, 3-(n-프로폭시)프로필, 3-(1-메틸에톡시)프로필, 3-(n-부톡시)프로필, 3-(1-메틸프로폭시)프로필, 3-(2-메틸프로폭시)프로필, 3-(1,1-디메틸에톡시)프로필, 2-(메톡시)부틸, 2-(에톡시)부틸, 2-(n-프로폭시)부틸, 2-(1-메틸에톡시)부틸, 2-(n-부톡시)부틸, 2-(1-메틸프로폭시)부틸, 2-(2-메틸프로폭시)부틸, 2-(1,1-디메틸에톡시)부틸, 3-(메톡시)부틸, 3-(에톡시)부틸, 3-(n-프로폭시)부틸, 3-(1-메틸에톡시)부틸, 3-(n-부톡시)부틸, 3-(1-메틸프로폭시)부틸, 3-(2-메틸프로폭시)부틸, 3-(1,1-디메틸에톡시)부틸, 4-(메톡시)부틸, 4-(에톡시)부틸, 4-(n-프로폭시)부틸, 4-(1-메틸에톡시)부틸, 4-(n-부톡시)부틸, 4-(1-메틸프로폭시)부틸, 4-(2-메틸프로폭시)부틸, 4-(1,1-디메틸에톡시)부틸 등이다.

[0100] 알콕시알콕시: O 원자를 통해 분자의 나머지에 연결되는, 알콕시 및 알킬 잔기 둘 다에서 통상 1 내지 4개의 C

원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 알콕시알킬 라디칼. 이의 예는 $\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$, $\text{OCH}_2\text{-OC}_2\text{H}_5$, n-프로폭시메톡시, $\text{OCH}_2\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2$, n-부톡시메톡시, (1-메틸프로폭시)메톡시, (2-메틸프로폭시)메톡시, $\text{OCH}_2\text{-OC}(\text{CH}_3)_3$, 2-(메톡시)에톡시, 2-(에톡시)에톡시, 2-(n-프로폭시)에톡시, 2-(1-메틸에톡시)에톡시, 2-(n-부톡시)에톡시, 2-(1-메틸프로폭시)에톡시, 2-(2-메틸프로폭시)에톡시, 2-(1,1-디메틸에톡시)에톡시 등이다.

[0101] "알킬렌" 또는 "알칸디일", 각각: 통상 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 포화된 탄화수소 사슬, 예를 들어, 메틸렌($-\text{CH}_2-$), 1,2-에틸렌($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-에탄디일($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-프로판디일, 1,3-프로판디일, 1,4-부탄디일, 1,2-부탄디일, 1,3-부탄디일, 1-메틸-1,2-프로판디일, 2-메틸-1,3-프로판디일, 1-메틸-1,1-에탄디일, 1-메틸-1,2-프로판디일 등.

[0102] 아릴: 적어도 하나, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 융합된 페닐 환, 또는 한 개 또는 두 개의 융합된 페닐 환 및 1 또는 2개의 융합된 포화된 카보사이클릭 환을 가지는 모노사이클릭 또는 융합된 바이- 또는 트리사이클릭 카보사이클릭 라디칼, 예를 들어, 페닐, 나프틸, 플루오렌, 인다닐 및 인테닐.

[0103] 헤테로사이클릭: 포화 또는 부분 불포화일 수 있고 통상 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 환 원자를 갖는 모노사이클릭 헤테로사이클릭 라디칼 또는 통상 7, 8, 9 또는 10개의 환 원자를 가지는 헤테로바이사이클릭 라디칼일 수 있으며, 상기 환 원자의 통상 1, 2, 3 또는 4개, 특히 1, 2 또는 3개는 환 구성원으로서 탄소 원자 이외에 N, S 또는 O와 같은 헤테로원자 또는 $\text{S}(=0)$ 또는 $\text{S}(=0)_2$ 와 같은 헤테로원자 그룹인 헤테로사이클릭 라디칼.

[0104] 포화된 헤테로모노사이클의 예는 특히 다음과 같다:

[0105] - 통상 3, 4, 5, 6 또는 7개의 환 원자를 가지며, 상기 환 원자의 통상 1, 2 또는 3개는 환 구성원으로서 탄소 원자 이외에 N, S 또는 O와 같은 헤테로원자인 포화된 헤테로모노사이클릭 라디칼. 예를 들어 다음이 포함된다:

[0106] C-결합된, 3 또는 4원의 포화된 환, 예를 들어,

[0107] 2-옥시라닐, 2-옥세타닐, 3-옥세타닐, 2-아지리디닐, 3-티에타닐, 1-아제티디닐, 2-아제티디닐.

[0108] C-결합된, 5원의 포화된 환, 예를 들어,

[0109] 테트라하이드로퓨란-2-일, 테트라하이드로퓨란-3-일, 테트라하이드로티엔-2-일, 테트라하이드로티엔-3-일, 테트라하이드로피롤-2-일, 테트라하이드로피롤-3-일, 테트라하이드로피라졸-3-일, 테트라하이드로피라졸-4-일, 테트라하이드로이소자졸-3-일, 테트라하이드로이소자졸-4-일, 테트라하이드로이소자졸-5-일, 1,2-옥사티올란-3-일, 1,2-옥사티올란-4-일, 1,2-옥사티올란-5-일, 테트라하이드로이소티아졸-3-일, 테트라하이드로이소티아졸-4-일, 테트라하이드로이소티아졸-5-일, 1,2-디티올란-3-일, 1,2-디티올란-4-일, 테트라하이드로이미다졸-2-일, 테트라하이드로이미다졸-4-일, 테트라하이드로옥사졸-2-일, 테트라하이드로옥사졸-4-일, 테트라하이드로옥사졸-5-일, 테트라하이드로티아졸-2-일, 테트라하이드로티아졸-4-일, 테트라하이드로티아졸-5-일, 1,3-디옥솔란-2-일, 1,3-디옥솔란-4-일, 1,3-옥사티올란-2-일, 1,3-옥사티올란-4-일, 1,3-옥사티올란-5-일, 1,3-디티올란-2-일, 1,3-디티올란-4-일, 1,3,2-디옥사티올란-4-일.

[0110] C-결합된, 6원의 포화된 환, 예를 들어:

[0111] 테트라하이드로피란-2-일, 테트라하이드로피란-3-일, 테트라하이드로피란-4-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 테트라하이드로티오피란-2-일, 테트라하이드로티오피란-3-일, 테트라하이드로티오피란-4-일, 1,3-디옥산-2-일, 1,3-디옥산-4-일, 1,3-디옥산-5-일, 1,4-디옥산-2-일, 1,3-디티안-2-일, 1,3-디티안-4-일, 1,3-디티안-5-일, 1,4-디티안-2-일, 1,3-옥사티안-2-일, 1,3-옥사티안-4-일, 1,3-옥사티안-5-일, 1,3-옥사티안-6-일, 1,4-옥사티안-2-일, 1,4-옥사티안-3-일, 1,2-디티안-3-일, 1,2-디티안-4-일, 헥사하이드로피리미딘-2-일, 헥사하이드로피리미딘-4-일, 헥사하이드로피리미딘-5-일, 헥사하이드로피라진-2-일, 헥사하이드로피리다진-3-일, 헥사하이드로피리다진-4-일, 테트라하이드로-1,3-옥사진-2-일, 테트라하이드로-1,3-옥사진-4-일, 테트라하이드로-1,3-옥사진-5-일, 테트라하이드로-1,3-옥사진-6-일, 테트라하이드로-1,3-티아진-2-일, 테트라하이드로-1,3-티아진-4-일, 테트라하이드로-1,3-티아진-5-일, 테트라하이드로-1,3-티아진-6-일, 테트라하이드로-1,4-티아진-2-일, 테트라하이드로-1,4-티아진-3-일, 테트라하이드로-1,4-옥사진-2-일, 테트라하이드로-1,4-옥사진-3-일, 테트라하이드로-1,2-옥사진-3-일, 테트라하이드로-1,2-옥사진-4-일, 테트라하이드로-1,2-옥사진-5-일, 테트라하이드로-1,2-옥사진-6-일.

[0112] N-결합된, 5원의 포화된 환, 예를 들어:

- [0113] 테트라하이드로피롤-1-일, 테트라하이드로피라졸-1-일, 테트라하이드로이속사졸-2-일, 테트라하이드로이소티아졸-2-일, 테트라하이드로이미다졸-1-일, 테트라하이드로옥사졸-3-일, 테트라하이드로티아졸-3-일.
- [0114] N-결합된, 6원의 포화된 환, 예를 들어:
- [0115] 피페리딘-1-일, 헥사하이드로피리미딘-1-일, 헥사하이드로피라진-1-일, 헥사하이드로-피리다진-1-일, 테트라하이드로-1,3-옥사진-3-일, 테트라하이드로-1,3-티아진-3-일, 테트라하이드로-1,4-티아진-4-일, 테트라하이드로-1,4-옥사진-4-일, 테트라하이드로-1,2-옥사진-2-일.
- [0116] - 통상 4, 5, 6 또는 7개의 환 원자를 가지며, 상기 환 원자 중 통상 1, 2 또는 3개는 환 구성원으로서 탄소 원자 이외에 N, S 또는 O와 같은 헤테로원자인 불포화된 헤테로모노사이클릭 라디칼. 예를 들면 다음이 포함된다:
- [0117] C-결합된, 5원의, 부분 불포화 환, 예를 들어:
- [0118] 2,3-디하이드로퓨란-2-일, 2,3-디하이드로퓨란-3-일, 2,5-디하이드로퓨란-2-일, 2,5-디하이드로퓨란-3-일, 4,5-디하이드로퓨란-2-일, 4,5-디하이드로퓨란-3-일, 2,3-디하이드로티엔-2-일, 2,3-디하이드로티엔-3-일, 2,5-디하이드로티엔-2-일, 2,5-디하이드로티엔-3-일, 4,5-디하이드로티엔-2-일, 4,5-디하이드로티엔-3-일, 2,3-디하이드로-1H-피롤-2-일, 2,3-디하이드로-1H-피롤-3-일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-2-일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일, 4,5-디하이드로-1H-피롤-2-일, 4,5-디하이드로-1H-피롤-3-일, 3,4-디하이드로-2H-피롤-2-일, 3,4-디하이드로-2H-피롤-3-일, 3,4-디하이드로-5H-피롤-2-일, 3,4-디하이드로-5H-피롤-3-일, 4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-일, 4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-일, 4,5-디하이드로-1H-피라졸-5-일, 2,5-디하이드로-1H-피라졸-3-일, 2,5-디하이드로-1H-피라졸-4-일, 2,5-디하이드로-1H-피라졸-5-일, 4,5-디하이드로이속사졸-3-일, 4,5-디하이드로이속사졸-4-일, 4,5-디하이드로이속사졸-5-일, 2,5-디하이드로이속사졸-3-일, 2,5-디하이드로이속사졸-4-일, 2,5-디하이드로이속사졸-5-일, 2,3-디하이드로이속사졸-3-일, 2,3-디하이드로이속사졸-4-일, 2,3-디하이드로이속사졸-5-일, 4,5-디하이드로이소티아졸-3-일, 4,5-디하이드로이소티아졸-4-일, 4,5-디하이드로이소티아졸-5-일, 2,5-디하이드로이소티아졸-3-일, 2,5-디하이드로이소티아졸-4-일, 2,5-디하이드로이소티아졸-5-일, 2,3-디하이드로이소티아졸-3-일, 2,3-디하이드로이소티아졸-4-일, 2,3-디하이드로이소티아졸-5-일, 4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일, 4,5-디하이드로-1H-이미다졸-4-일, 4,5-디하이드로-1H-이미다졸-5-일, 2,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일, 2,5-디하이드로-1H-이미다졸-4-일, 2,5-디하이드로-1H-이미다졸-5-일, 2,3-디하이드로-1H-이미다졸-2-일, 2,3-디하이드로-1H-이미다졸-4-일, 4,5-디하이드로옥사졸-2-일, 4,5-디하이드로옥사졸-4-일, 4,5-디하이드로옥사졸-5-일, 2,5-디하이드로옥사졸-2-일, 2,5-디하이드로옥사졸-4-일, 2,5-디하이드로옥사졸-5-일, 2,3-디하이드로옥사졸-2-일, 2,3-디하이드로옥사졸-4-일, 2,3-디하이드로옥사졸-5-일, 4,5-디하이드로티아졸-2-일, 4,5-디하이드로티아졸-4-일, 4,5-디하이드로티아졸-5-일, 2,5-디하이드로티아졸-2-일, 2,5-디하이드로티아졸-4-일, 2,5-디하이드로티아졸-5-일, 2,3-디하이드로티아졸-2-일, 2,3-디하이드로티아졸-4-일, 2,3-디하이드로티아졸-5-일, 1,3-디옥솔-2-일, 1,3-디옥솔-4-일, 1,3-디티올-2-일, 1,3-디티올-4-일, 1,3-옥사티올-2-일, 1,3-옥사티올-4-일, 1,3-옥사티올-5-일.
- [0119] C-결합된, 6원의, 부분 불포화 환, 예를 들어:
- [0120] 2H-3,4-디하이드로피란-6-일, 2H-3,4-디하이드로피란-5-일, 2H-3,4-디하이드로피란-4-일, 2H-3,4-디하이드로피란-3-일, 2H-3,4-디하이드로피란-2-일, 2H-3,4-디하이드로티오피란-6-일, 2H-3,4-디하이드로티오피란-5-일, 2H-3,4-디하이드로티오피란-4-일, 2H-3,4-디하이드로티오피란-3-일, 2H-3,4-디하이드로티오피란-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-6-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-5-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-3-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-2-일, 2H-5,6-디하이드로피란-2-일, 2H-5,6-디하이드로피란-3-일, 2H-5,6-디하이드로피란-4-일, 2H-5,6-디하이드로피란-5-일, 2H-5,6-디하이드로피란-6-일, 2H-5,6-디하이드로티오피란-2-일, 2H-5,6-디하이드로티오피란-3-일, 2H-5,6-디하이드로티오피란-4-일, 2H-5,6-디하이드로티오피란-5-일, 2H-5,6-디하이드로티오피란-6-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-4-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-5-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-6-일, 2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일, 2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-3-일, 2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-4-일, 2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-5-일, 2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일, 4H-피란-2-일, 4H-피란-3-일, 4H-피란-4-일, 4H-티오피란-2-일, 4H-티오피란-3-일, 4H-티오피란-4-일, 1,4-디하이드로피리딘-2-일, 1,4-디하이드로피리딘-3-일, 1,4-디하이드로피리딘-4-일, 2H-피란-2-일, 2H-피란-3-일, 2H-피란-4-일, 2H-피란-5-일, 2H-피란-6-일, 2H-티오피란-2-일, 2H-티오피란-3-일, 2H-티오피란-4-일, 2H-티오피란-5-일, 2H-티오피란-6-일, 1,2-디하이드로피리딘-2-일, 1,2-디하이드로피리딘-3-일, 1,2-디하이드로피리딘-4-일,

1,2-디하이드로피리딘-5-일, 1,2-디하이드로피리딘-6-일, 3,4-디하이드로피리딘-2-일, 3,4-디하이드로피리딘-3-일, 3,4-디하이드로피리딘-4-일, 3,4-디하이드로피리딘-5-일, 3,4-디하이드로피리딘-6-일, 2,5-디하이드로피리딘-2-일, 2,5-디하이드로피리딘-3-일, 2,5-디하이드로피리딘-4-일, 2,5-디하이드로피리딘-5-일, 2,5-디하이드로피리딘-6-일, 2,3-디하이드로피리딘-2-일, 2,3-디하이드로피리딘-3-일, 2,3-디하이드로피리딘-4-일, 2,3-디하이드로피리딘-5-일, 2,3-디하이드로피리딘-6-일, 2H-5,6-디하이드로-1,2-옥사진-3-일, 2H-5,6-디하이드로-1,2-옥사진-4-일, 2H-5,6-디하이드로-1,2-옥사진-5-일, 2H-5,6-디하이드로-1,2-옥사진-6-일, 2H-5,6-디하이드로-1,2-티아진-3-일, 2H-5,6-디하이드로-1,2-티아진-4-일, 2H-5,6-디하이드로-1,2-티아진-5-일, 2H-5,6-디하이드로-1,2-티아진-6-일, 4H-5,6-디하이드로-1,2-옥사진-3-일, 4H-5,6-디하이드로-1,2-옥사진-4-일, 4H-5,6-디하이드로-1,2-옥사진-5-일, 4H-5,6-디하이드로-1,2-옥사진-6-일, 4H-5,6-디하이드로-1,2-티아진-3-일, 4H-5,6-디하이드로-1,2-티아진-4-일, 4H-5,6-디하이드로-1,2-티아진-5-일, 4H-5,6-디하이드로-1,2-티아진-6-일, 2H-3,6-디하이드로-1,2-옥사진-3-일, 2H-3,6-디하이드로-1,2-옥사진-4-일, 2H-3,6-디하이드로-1,2-옥사진-5-일, 2H-3,6-디하이드로-1,2-옥사진-6-일, 2H-3,6-디하이드로-1,2-티아진-3-일, 2H-3,6-디하이드로-1,2-티아진-4-일, 2H-3,6-디하이드로-1,2-티아진-5-일, 2H-3,6-디하이드로-1,2-티아진-6-일, 2H-3,4-디하이드로-1,2-옥사진-3-일, 2H-3,4-디하이드로-1,2-옥사진-4-일, 2H-3,4-디하이드로-1,2-옥사진-5-일, 2H-3,4-디하이드로-1,2-옥사진-6-일, 2H-3,4-디하이드로-1,2-티아진-3-일, 2H-3,4-디하이드로-1,2-티아진-4-일, 2H-3,4-디하이드로-1,2-티아진-5-일, 2H-3,4-디하이드로-1,2-티아진-6-일, 2,3,4,5-테트라하이드로피리다진-3-일, 2,3,4,5-테트라하이드로피리다진-4-일, 2,3,4,5-테트라하이드로피리다진-5-일, 2,3,4,5-테트라하이드로피리다진-6-일, 3,4,5,6-테트라하이드로피리다진-3-일, 3,4,5,6-테트라하이드로피리다진-4-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리다진-3-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리다진-4-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리다진-5-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리다진-6-일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리다진-3-일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리다진-4-일, 4H-5,6-디하이드로-1,3-옥사진-2-일, 4H-5,6-디하이드로-1,3-옥사진-4-일, 4H-5,6-디하이드로-1,3-옥사진-5-일, 4H-5,6-디하이드로-1,3-옥사진-6-일, 4H-5,6-디하이드로-1,3-티아진-2-일, 4H-5,6-디하이드로-1,3-티아진-4-일, 4H-5,6-디하이드로-1,3-티아진-5-일, 4H-5,6-디하이드로-1,3-티아진-6-일, 3,4,5,6-테트라하이드로피리미딘-2-일, 3,4,5,6-테트라하이드로피리미딘-4-일, 3,4,5,6-테트라하이드로피리미딘-5-일, 3,4,5,6-테트라하이드로피리미딘-6-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-3-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-6-일, 2,3-디하이드로-1,4-티아진-2-일, 2,3-디하이드로-1,4-티아진-3-일, 2,3-디하이드로-1,4-티아진-5-일, 2,3-디하이드로-1,4-티아진-6-일, 2H-1,3-옥사진-2-일, 2H-1,3-옥사진-4-일, 2H-1,3-옥사진-5-일, 2H-1,3-옥사진-6-일, 2H-1,3-티아진-2-일, 2H-1,3-티아진-4-일, 2H-1,3-티아진-5-일, 2H-1,3-티아진-6-일, 4H-1,3-옥사진-2-일, 4H-1,3-옥사진-4-일, 4H-1,3-옥사진-5-일, 4H-1,3-옥사진-6-일, 4H-1,3-티아진-2-일, 4H-1,3-티아진-4-일, 4H-1,3-티아진-5-일, 4H-1,3-티아진-6-일, 6H-1,3-옥사진-2-일, 6H-1,3-옥사진-4-일, 6H-1,3-옥사진-5-일, 6H-1,3-옥사진-6-일, 6H-1,3-티아진-2-일, 6H-1,3-티아진-4-일, 6H-1,3-티아진-5-일, 6H-1,3-티아진-6-일, 2H-1,4-옥사진-2-일, 2H-1,4-옥사진-3-일, 2H-1,4-옥사진-5-일, 2H-1,4-옥사진-6-일, 2H-1,4-티아진-2-일, 2H-1,4-티아진-3-일, 2H-1,4-티아진-5-일, 2H-1,4-티아진-6-일, 4H-1,4-옥사진-2-일, 4H-1,4-옥사진-3-일, 4H-1,4-티아진-2-일, 4H-1,4-티아진-3-일, 1,4-디하이드로피리다진-3-일, 1,4-디하이드로피리다진-4-일, 1,4-디하이드로피리다진-5-일, 1,4-디하이드로피리다진-6-일, 1,4-디하이드로피라진-2-일, 1,2-디하이드로피라진-2-일, 1,2-디하이드로피라진-3-일, 1,2-디하이드로피라진-5-일, 1,2-디하이드로피라진-6-일, 1,4-디하이드로피리미딘-2-일, 1,4-디하이드로피리미딘-4-일, 1,4-디하이드로피리미딘-5-일, 1,4-디하이드로피리미딘-6-일, 3,4-디하이드로피리미딘-2-일, 3,4-디하이드로피리미딘-4-일, 3,4-디하이드로피리미딘-5-일 또는 3,4-디하이드로피리미딘-6-일.

[0121] N-결합된, 5원의, 부분 불포화 환, 예를 들어:

[0122] 2,3-디하이드로-1H-피롤-1-일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일, 4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일, 2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일, 2,3-디하이드로-1H-피라졸-1-일, 2,5-디하이드로이속사졸-2-일, 2,3-디하이드로이속사졸-2-일, 2,5-디하이드로이소티아졸-2-일, 2,3-디하이드로이속사졸-2-일, 4,5-디하이드로-1H-이미다졸-1-일, 2,5-디하이드로-1H-이미다졸-1-일, 2,3-디하이드로-1H-이미다졸-1-일, 2,3-디하이드로옥사졸-3-일, 2,3-디하이드로티아졸-3-일.

[0123] N-결합된, 6원의, 부분 불포화 환, 예를 들어:

[0124] 1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-1-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-1-일, 1,4-디하이드로피리딘-1-일, 1,2-디하이드로피리딘-1-일, 2H-5,6-디하이드로-1,2-옥사진-2-일, 2H-5,6-디하이드로-1,2-티아진-2-일, 2H-3,6-디하

이드로-1,2-옥사진-2-일, 2H-3,6-디하이드로-1,2-티아진-2-일, 2H-3,4-디하이드로-1,2-옥사진-2-일, 2H-3,4-디하이드로-1,2-티아진-2-일, 2,3,4,5-테트라하이드로피리다진-2-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리다진-1-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리다진-2-일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리다진-1-일, 3,4,5,6-테트라하이드로피리미딘-3-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피라진-1-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-1-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-3-일, 2,3-디하이드로-1,4-티아진-4-일, 2H-1,2-옥사진-2-일, 2H-1,2-티아진-2-일, 4H-1,4-옥사진-4-일, 4H-1,4-티아진-4-일, 1,4-디하이드로피리다진-1-일, 1,4-디하이드로피라진-1-일, 1,2-디하이드로피라진-1-일, 1,4-디하이드로피리미딘-1-일 또는 3,4-디하이드로피리미딘-3-일.

[0125] 헤트아릴: O, S 및 N으로부터 선택되는, 통상 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 환 구성원으로서 가지며, 특히 1, 2, 3 또는 4개의 질소 원자, 또는 산소 원자와 황 원자로부터 선택되는 헤테로원자 및 경우에 따라, 환 구성원으로서 탄소 원자 뿐만 아니라 1 또는 2개의 질소 원자를 환 구성원으로서 갖는 5 또는 6원의 방향족 헤테로모노사이클릭 라디칼(5 또는 6원의 모노사이클릭 헤트아릴로도 칭함), 및 O, S 및 N으로부터 선택되는, 통상 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 환 구성원으로서 가지며, 특히 1, 2, 3 또는 4개의 질소 원자, 또는 산소 원자와 황 원자로부터 선택된 헤테로원자 및 경우에 따라, 환 구성원으로서 탄소 원자 뿐만 아니라 1 또는 2개의 질소 원자를 환 구성원으로서 갖는 8원, 9원 또는 10원의 방향족 헤테로바이사이클릭 라디칼(8원, 9원 또는 10원의 바이사이클릭 헤트아릴로도 칭함): 예를 들어,

[0126] 1, 2 또는 3 또는 4개의 질소 원자 또는 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 헤테로원자 및 경우에 따라, 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 환 구성원으로서 가지는 C-결합된, 5원의 모노사이클릭 헤트아릴, 예를 들어:

[0127] 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 피롤-2-일, 피롤-3-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 이속사졸-3-일, 이속사졸-4-일, 이속사졸-5-일, 이소티아졸-3-일, 이소티아졸-4-일, 이소티아졸-5-일, 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일, 옥사졸-2-일, 옥사졸-4-일, 옥사졸-5-일, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 1,2,3-옥사디아졸-4-일, 1,2,3-옥사디아졸-5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3-일, 1,2,4-옥사디아졸-5-일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 1,2,3-티아디아졸-4-일, 1,2,3-티아디아졸-5-일, 1,2,4-티아디아졸-3-일, 1,2,4-티아디아졸-5-일, 1,3,4-티아디아졸릴-2-일, 1,2,3-트리아졸-4-일, 1,2,4-트리아졸-3-일, 테트라졸-5-일.

[0128] 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 환 구성원으로서 갖는 C-결합된, 6원의 모노사이클릭 헤트아릴, 예를 들어:

[0129] 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리다진-3-일, 피리다진-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피라진-2-일, 1,3,5-트리아진-2-일, 1,2,4-트리아진-3-일, 1,2,4-트리아진-5-일, 1,2,4-트리아진-6-일, 1,2,4,5-테트라진-3-일.

[0130] 1, 2, 3 또는 4개의 질소 원자를 환 구성원으로서 갖는 N-결합된, 5원의 헤테로방향족 라디칼, 예를 들어:

[0131] 피롤-1-일, 피라졸-1-일, 이미다졸-1-일, 1,2,3-트리아졸-1-일, 1,2,4-트리아졸-1-일, 테트라졸-1-일.

[0132] 바이사이클릭 8, 9, 10원의 헤트아릴, 상기 언급된 5 또는 6원의 헤테로방향족 환 중 한 개 및 추가의 방향족 카보사이클 또는 이에 융합된 5 또는 6원의 헤테로사이클, 예를 들어, 융합된 벤젠, 티오펜, 퓨란, 피롤, 피라졸, 이미다졸, 피리딘 또는 피리미딘 환을 갖는 헤트아릴. 이들 바이사이클릭 헤트아릴은, 예를 들어, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 인돌릴, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조퓨릴, 벤조티에닐, 벤조[b]티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일, 티에노[3,2-b]피리딘-5-일, 이미다조[2,1-b]-티아졸-6-일 및 1,2,4-트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일을 포함한다.

[0133] 헤트아릴알킬: 알킬렌 그룹, 특히 메틸렌, 1,1-에틸렌 또는 1,2-에틸렌 그룹을 통해 상기 분자의 나머지에 연결되는 상기 정의된 바와 같은 헤트아릴 라디칼.

[0134] 본 발명의 맥락에서 "임의로 치환된"이란 표현은 각각의 잔기가 치환되지 않거나 또는 할로젠, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, OH, SH, CN, CF₃, O-CF₃, COOH, O-CH₂-COOH, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₄-할로알콕시, C₁-C₆-알킬티오, C₃-C₇-사이클로알킬, COO-C₁-C₆-알킬, CONH₂, CONH-C₁-C₆-알킬, SO₂NH-C₁-C₆-알킬, CON-(C₁-C₆-알킬)₂, SO₂N-(C₁-C₆-알킬)₂, NH-SO₂-C₁-C₆-알킬, NH-CO-C₁-C₆-알킬, SO₂-C₁-C₆-알킬, O-페닐, O-CH₂-페닐, CONH-페닐, SO₂NH-페닐, SO₂-페닐, NH-SO₂-페닐, NH-CO-페닐, CONH-헤트아릴, SO₂NH-헤트아릴, NH-SO₂-헤트아릴 및 NH-CO-헤트아릴(여기서, 마지막에 언급한 라디칼에서 헤트아릴은 O, S 및 N으로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 환 구성원으로서 가지고 임의로 하나의 추가의 질소 원자를 환 구성원으로서 갖는 5 또는 6원의 헤트아릴이며, 언급한 마지막 11개 라디칼에서 페닐 및 헤트아릴은 치환되지 않거나 또는 할로젠, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, C₁-C₄-알콕시 및 C₁-

C₄-할로알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체를 가질 수 있다)로부터 선택된 1, 2 또는 3개, 특히 1개의 치환체를 갖는 것을 의미한다.

- [0135] PDE10A의 억제제로서의 이들의 용도와 관련하여, 화학식 I의 변수 X, Y, Q¹, Q², R¹ 및 R²는 바람직하게는 하기의 의미를 갖는데, 이들은 이들 자체 및 하나 이상의 기타 또는 전부와 조합 둘 다를 고려하여 화학식 I의 화합물의 특별한 양태를 나타낸다.
- [0136] 특정 양태 그룹에서, X, Q¹ 및 Q² 중의 하나는 N이며, 즉 잔기 -Q¹-X-Q²-는 하기 화학식의 사슬: -N=C(R³)-O-, -N=C(R³)-S-, -C(R⁴)=N-O-, -C(R⁴)=N-S-, -O-C(R³)=N-, -S-C(R³)=N-, -O-N=C(R³)- 및 -S-N=C(R³)-을 형성하고, 여기서 왼쪽 원자 또는 원자 그룹은 Q¹에 상응한다.
- [0137] 특히, X는 C-R³ 또는 N이고, Q²는 S 또는 O이고 Q¹은 C-R⁴ 또는 N이며, Q¹은 이중 결합으로 X에 연결되어 있는 반면 Q¹은 단일 결합으로 X에 연결되어 있다.
- [0138] 특정 양태 그룹은 화학식 I의 화합물에 관한 것이고, 여기서 X가 C-R³ 또는 N이고, Q²가 S 또는 O이고, Q¹이 C-R⁴ 또는 N이며, Q¹이 이중 결합으로 X에 연결되어 있는 반면 Q¹은 단일 결합으로 X에 연결되어 있고, X 및 Q¹ 중의 하나는 N이며, 즉 잔기 -Q¹-X-Q²-는 하기 화학식의 사슬: -N=C(R³)-O-, -N=C(R³)-S-, -C(R⁴)=N-O- 또는 -C(R⁴)=N-S-을 형성하고, 여기서 왼쪽의 원자 또는 원자 그룹은 Q¹에 상응한다.
- [0139] 특정 양태 그룹 1은 Q¹이 N이고, X가 C-R³인 화학식 I의 화합물에 관한 것이고,
- [0140] 또 다른 특정 양태 그룹 2는 Q²가 N이고, X가 C-R³인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0141] 추가의 특정 양태 그룹 3은 Q¹이 C-R⁴이고, X가 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0142] 추가의 특정 양태 그룹 4는 Q²가 C-R⁴이고, X가 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0143] 특수 양태 그룹 1a는 Q¹이 N이고, Q²가 O이며 X가 C-R³인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0144] 또 다른 특수 양태 그룹 2a는 Q²가 N이고, Q¹이 O이며 X가 C-R³인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0145] 추가의 특수 양태 그룹 3a는 Q¹이 C-R⁴이고, Q²가 S이며 X가 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0146] 추가의 특수 양태 그룹 4a는 Q²가 C-R⁴이고, Q²가 S이며 X가 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0147] 추가의 특수 양태 그룹 1b는 Q¹이 N이고, Q²가 O이며 X가 C-R³인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0148] 추가의 특수 양태 그룹 2b는 Q²가 N이고, Q¹이 O이며 X가 C-R³인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0149] 추가의 특수 양태 그룹 3b는 Q¹이 N이고, Q²가 S이며 X가 C-R³인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0150] 추가의 특수 양태 그룹 4b는 Q²가 N이고, Q¹이 S이며 X가 C-R³인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0151] 특정 양태 그룹은 Y가 C-R⁵인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0152] 다른 특정 양태 그룹은 Y가 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0153] 특정 양태 그룹 1.1은 Q¹이 N이고, X가 C-R³이며 Y가 C-R⁵인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0154] 또 다른 특정 양태 그룹 1.2는 Q¹이 N이고, X가 C-R³이며 Y가 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0155] 특정 양태 그룹 2.1은 Q²가 N이고, X가 C-R³이며 Y가 C-R⁵인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

- [0156] 특정 양태 그룹 2.2는 Q^2 가 N이고, X가 $C-R^3$ 이며 Y가 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0157] 추가의 특정 양태 그룹 3.1은 Q^1 이 $C-R^4$ 이고, X가 N이며 Y가 $C-R^5$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0158] 또 다른 특정 양태 그룹 3.2는 Q^1 이 $C-R^4$ 이고, X가 N이며 Y가 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0159] 추가의 특정 양태 그룹 4.1은 Q^2 가 $C-R^4$ 이고, X가 N이며 Y가 $C-R^5$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0160] 추가의 특정 양태 그룹 4.2는 Q^2 가 $C-R^4$ 이고, X가 N이며 Y가 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0161] 특수 양태 그룹 1a.1은 Q^1 이 N이고, Q^2 가 O이고, X가 $C-R^3$ 이며 Y가 $C-R^5$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0162] 또 다른 특수 양태 그룹 1a.2는 Q^1 이 N이고, Q^2 가 O이고, X가 $C-R^3$ 이며 Y가 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0163] 또 다른 특수 양태 그룹 2a.1은 Q^2 가 N이고, Q^1 이 O이고, X가 $C-R^3$ 이며 Y가 $C-R^5$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0164] 또 다른 특수 양태 그룹 2a.2는 Q^2 가 N이고, Q^1 이 O이고, X가 $C-R^3$ 이며 Y가 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0165] 추가의 특수 양태 그룹 3a.1은 Q^1 이 $C-R^4$ 이고, Q^2 가 S이고, X가 N이며 Y가 $C-R^5$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0166] 추가의 특수 양태 그룹 3a.2는 Q^1 이 $C-R^4$ 이고, Q^2 가 S이고, X가 N이며 Y가 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0167] 추가의 특수 양태 그룹 4a.1은 Q^2 가 $C-R^4$ 이고, Q^2 가 S이고, X가 N이며 Y가 $C-R^5$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0168] 추가의 특수 양태 그룹 4a.2는 Q^2 가 $C-R^4$ 이고, Q^2 가 S이고, X가 N이며 Y가 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0169] 추가의 특수 양태 그룹 1b.1은 Q^1 이 N이고, Q^2 가 O이며, X가 $C-R^3$ 이며 Y가 $C-R^5$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0170] 추가의 특수 양태 그룹 1b.2는 Q^1 이 N이고, Q^2 가 O이고, X가 $C-R^3$ 이고 Y가 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0171] 추가의 특수 양태 그룹 2b.1은 Q^2 가 N이고, Q^1 이 O이고, X가 $C-R^3$ 이며 Y가 $C-R^5$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0172] 추가의 특수 양태 그룹 2b.2는 Q^2 가 N이고, Q^1 이 O이고, X가 $C-R^3$ 이며 Y가 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0173] 추가의 특수 양태 그룹 3b.1은 Q^1 이 N이고, Q^2 가 S이고, X가 $C-R^3$ 이며 Y가 $C-R^5$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0174] 추가의 특수 양태 그룹 3b.2는 Q^1 이 N이고, Q^2 가 S이고, X가 $C-R^3$ 이며 Y가 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0175] 추가의 특수 양태 그룹 4b.1은 Q^2 가 N이고, Q^1 이 S이고, X가 $C-R^3$ 이며 Y가 $C-R^5$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0176] 추가의 특수 양태 그룹 4b.2는 Q^2 가 N이고, Q^1 이 S이고, X가 $C-R^3$ 이며 Y가 N인 화학식 I의 화합물에 관한

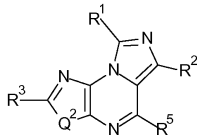
것이다.

특정 및 특수 양태 그룹 중에서도, Q^1 이 N이고 X가 $C-R^3$ 인 양태가 특히 선호된다.

특정 및 특수 양태 그룹 중에서도, Q^1 이 $C-R^4$ 이고 X가 N인 양태가 특히 선호된다.

본 발명의 화합물의 매우 특수 양태는 하기 화학식 I-A의 화합물, 및 이의 N-옥사이드, 토토머, 프로드럭 및 약제학적으로 허용되는 염이다.

화학식 I-A

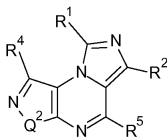


상기 화학식 I-A에서,

Q^2 , R^1 , R^2 , R^3 및 R^5 는 본원에서 정의된 바와 같다.

본 발명의 화합물의 또 다른 매우 특수 양태는 하기 화학식 I-B의 화합물, 및 이의 N-옥사이드, 토토머, 프로드럭 및 약제학적으로 허용되는 염이다.

화학식 I-B

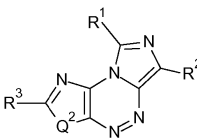


상기 화학식 I-B에서,

Q^2 , R^1 , R^2 , R^4 및 R^5 는 본원에서 정의된 바와 같다.

본 발명의 화합물의 또 다른 매우 특수 양태는 하기 화학식 I-C의 화합물, 및 이의 N-옥사이드, 토토머, 프로드럭 및 약제학적으로 허용되는 염이다.

화학식 I-C

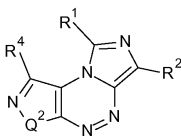


상기 화학식 I-C에서,

Q^2 , R^1 , R^2 및 R^3 은 본원에서 정의된 바와 같다.

본 발명의 화합물의 또 다른 매우 특수 양태는 하기 화학식 I-D의 화합물, 및 이의 N-옥사이드, 토토머, 프로드럭 및 약제학적으로 허용되는 염이다.

화학식 I-D



상기 화학식 I-D에서,

- [0198] Q^2 , R^1 , R^2 및 R^4 는 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0199] 바람직하게는, 화학식 I, I-A, I-B, I-C 및 I-D의 R^1 은 수소와 다르다. 양태의 특정 그룹에서, 화학식 I, I-A, I-B, I-C 및 I-D의 변수 R^1 은 라디칼 R^{11} 또는 잔기 Z^1-Ar^1 이고, 여기서, R^{11} , Z^1 및 Ar^1 은 상기 정의된 바와 같다.
- [0200] 양태의 특정 그룹에서, 변수 R^{11} 은, 특히 트리- C_1-C_4 -알킬실릴, C_1-C_8 -알킬, C_3-C_8 -사이클로알킬 및 C_3-C_8 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬(여기서, 상기 언급된 3개의 치환체는 치환되지 않거나, 부분적으로 또는 완전히 불소화거나 1, 2 또는 3개의 라디칼 R^y 를 가질 수 있다) 및 C-결합된 5원 내지 8원의 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서, 헤테로사이클릴은 포화되고, O, S, SO_2 및 $N-R^x$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 환 구성원으로서 가지며, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼 R^{yy} 를 가진다.
- [0201] 이 맥락에서, R^y 는 특히 OH, CN, C_1-C_4 -알콕시(특히, 메톡시) 및 C_1-C_4 -하이드록시알콕시(특히, 2-하이드록시에톡시)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 이 맥락에서, R^x 는 특히 수소 및 C_1-C_4 -알킬, 특히 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0202] 이 맥락에서, R^{yy} 는 특히 할로젠(특히, 불소), C_1-C_4 -알킬(특히, 메틸), C_1-C_4 -알콕시(특히, 메톡시), C_1-C_2 -플루오로알킬(예를 들어, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸) 및 C_1-C_2 -플루오로알콕시(예를 들어, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0203] 특정 양태 그룹에서, 변수 R^{11} 은 특히 C_1-C_8 -알킬, C_3-C_8 -사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실) 및 C_3-C_8 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬(예를 들어, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸 및 사이클로펜틸메틸 및 사이클로헥실)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 상기 언급된 라디칼에서 사이클로알킬 잔기는 치환되지 않거나 불소 및 메틸로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 라디칼을 가진다.
- [0204] 특정 양태 그룹에서, 변수 Z^1 은 특히 단일 결합, O, CH_2 , CH_2CH_2 , CH_2O 및 OCH_2 로부터 선택되고, 특히 Z^1 은 단일 결합이다.
- [0205] 특정 양태 그룹에서, 변수 Ar^1 은 특히 페닐 및 환 구성원으로서 O, S 및 N로부터 선택되는 한 개의 헤테로원자와 임의로 한 개의 추가의 질소 원자를 환 구성원으로서 갖는 5 또는 6원의 헤테아릴로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 5 또는 6원의 헤테아릴은 치환되지 않거나 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 치환체 R^{Ar} 을 가진다. 특정 양태 그룹에서, 변수 Ar^1 은 특히 페닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 페닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 피리딜은 치환되지 않거나 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 치환체 R^{Ar} 을 가진다.
- [0206] 특수 양태 그룹에서, 화학식 I, I-A, I-B, I-C 및 I-D의 변수 R^1 은 라디칼 Ar^1 , 즉 Z^1 은 단일 결합이다. 이러한 특수 양태 그룹에서, Ar^1 은 특히 페닐 및 환 구성원으로서 O, S 및 N로부터 선택되는 한 개의 헤테로원자와 임의로 환 구성원으로서 한 개의 추가의 질소 원자를 가지는 5 또는 6원의 헤테아릴로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 5 또는 6원의 헤테아릴은 치환되지 않거나 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 치환체 R^{Ar} 을 가진다. 이러한 특수 양태 그룹에서, 변수 Ar^1 은 특히 페닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴 및 피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 페닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴 및 피리딜은 치환되지 않거나 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 치환체 R^{Ar} 을 가진다.

[0207] 이 맥락에서, R^{Ar} 은 바람직하게는 할로젠, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, OH, SH, CN, CF_3 , $O-CF_3$, $COOH$, $O-CH_2-COOH$, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_4 -할로알콕시, C_1-C_6 -알킬티오, C_3-C_7 -사이클로알킬, $COO-C_1-C_6$ -알킬, $CONH_2$, $CONH-C_1-C_6$ -알킬, $SO_2NH-C_1-C_6$ -알킬, $CON-(C_1-C_6-알킬)_2$, $SO_2N-(C_1-C_6-알킬)_2$, $NH-SO_2-C_1-C_4$ -알킬, $NH-SO_2-C_1-C_4$ -할로알킬, $NH-CO-C_1-C_4$ -알킬, $NH-CO-C_1-C_4$ -할로알킬, $SO_2-C_1-C_4$ -알킬, $SO_2-C_1-C_6$ -할로알킬, 페닐, O -페닐, $O-CH_2$ -페닐, $CONH$ -페닐, SO_2NH -페닐, SO_2 -페닐, $NH-SO_2$ -페닐, $NH-CO$ -페닐, $CONH$ -헵타아릴, SO_2NH -헵타아릴, $NH-SO_2$ -헵타아릴 및 $NH-CO$ -헵타아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 언급된 마지막 라디칼에서 헵타아릴은 환 구성원으로서 O , S 및 N 으로부터 선택되는 한 개의 헵테로원자와 임의로 환 구성원으로서 한 개의 추가의 질소 원자를 가지는 5 또는 6원의 헵타아릴이고, 여기서 언급된 마지막 11개의 라디칼에서 페닐 및 헵타아릴은 치환되지 않거나 할로젠, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, C_1-C_4 -알콕시 및 C_1-C_4 -할로알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체를 가질 수 있다. 이 맥락에서, R^{Ar} 은 바람직하게는 할로젠(특히, 불소 또는 염소), C_1-C_4 -알킬(특히, 메틸), C_1-C_4 -알콕시(특히, 메톡시), C_1-C_2 -플루오로알킬(예를 들어, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸) 및 C_1-C_2 -플루오로알콕시(예를 들어, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0208] 또 다른 특정 양태 그룹에서, 화학식 I, I-A, I-B, I-C 및 I-D의 변수 R^1 이 CN 또는 잔기 $Y^1-NR^{17}R^{18}$ 이고, 여기서 R^{17} , R^{18} 및 Y^1 은 본원에 정의된 바와 같다. 특히, Y^1 은 $C=O$ 이다.

[0209] 바람직하게는, 화학식 I, I-A, I-B, I-C 및 I-D의 변수 R^2 는 수소와 다르다. 특정 양태 그룹에서, 화학식 I, I-A, I-B, I-C 및 I-D의 변수 R^2 는 라디칼 R^{21} 이고, 여기서 R^{21} 은 상기 정의된 바와 같다. 특히, R^2 (및 R^{21} 도 마찬가지)는 트리메틸실릴, C_1-C_8 -알킬, C_3-C_8 -사이클로알킬 및 C_3-C_8 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 언급된 마지막 3개의 라디칼은 치환되지 않거나, 부분적으로 또는 완전히 할로젠화될 수 있거나, 또는 C_3-C_8 -사이클로알킬 라디칼은 1, 2 또는 3개의 라디칼 $R^{y'}$ 를 가질 수 있고, 여기서 $R^{y'}$ 는 R^y 에 대해 주어진 의미 중의 하나를 가지며, $R^{y'}$ 는 특히 할로젠(특히, 불소), C_1-C_4 -알킬(특히, 메틸), C_1-C_4 -알콕시(특히, 메톡시), C_1-C_2 -플루오로알킬(특히, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸) 및 C_1-C_2 -플루오로알콕시(특히, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 $R^{y'}$ 는 특히 메틸이다. 특정 양태 그룹에서, R^2 는 더욱 특히 C_1-C_4 -알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸), C_1-C_2 -알콕시- C_1-C_2 -알킬(예를 들어, 메톡시메틸), C_1-C_2 -알킬아미노- C_1-C_2 -알킬(예를 들어, 메틸아미노메틸) 또는 C_1-C_2 -플루오로알킬(특히, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸)이다. R^2 는 특히 메틸이다.

[0210] 하나의 양태에서, 화학식 I, I-A, I-B, I-C 및 I-D의 R^2 는 그룹 Z^2-Ar^2 와 다르다.

[0211] 또 다른 양태에서, 화학식 I, I-A, I-B, I-C 및 I-D의 R^2 는 그룹 Z^2-Ar^2 이다. 이 양태에서, Z^2 는 특히 단일 결합이다. 특수한 양태 그룹에서, Ar^2 는 특히 페닐 및 환 구성원으로서 O , S 및 N 으로부터 선택되는 한 개의 헵테로원자와 임의로 환 구성원으로서 한 개의 추가의 질소 원자를 갖는 5 또는 6원의 헵타아릴로부터 선택되고, 여기서, 페닐 및 5 또는 6원의 헵타아릴은 치환되지 않거나 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 치환체 R^{Ar} 을 가진다. 특수한 양태 그룹에서, 변수 Ar^2 는 특히 페닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 피리딜로부터 선택되고, 여기서, 페닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 피리딜은 치환되지 않거나 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 치환체 R^{Ar} 을 가진다. R^{Ar} 의 바람직한 의미에 관하여, Ar^1 과 관련한 맥락에서 주어진 R^{Ar} 의 바람직하고 특정한 의미를 참조한다.

[0212] X가 $C-R^3$ 인 화학식 I의 화합물 및 화학식 I-A 및 I-C의 화합물에서, 변수 R^3 은 특히 수소, 할로젠(특히, 불소) 또는 라디칼 OR^{32} 이고, 여기서, R^{32} 는 상기 정의된 바와 같고, R^{32} 는 특히 C_1-C_4 -알킬(예를 들어, 메틸), 또는 C_1-C_4 -할로알킬(특히, C_1-C_2 -플루오로알킬, 예를 들어, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2-디플루오로에틸 또는

는 2,2,2-트리플루오로에틸)이다.

[0213] 특히, R^3 은 수소, 할로젠(특히, 불소) 및 OR^{32} 로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서, R^{32} 는 상기 정의된 바와 같다. R^3 은 특히 수소, C_1-C_4 -알콕시 또는 C_1-C_4 -할로알콕시이다. R^3 은 특히 수소, C_1-C_4 -알콕시 또는 C_1-C_2 -플루오로알콕시이고, 더욱 특히 R^3 은 수소, 메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2-디플루오로에톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시이며, 가장 특히 R^3 은 수소이다.

[0214] X가 $C-R^3$ 인 화학식 I의 화합물 및 화학식 I-A 및 I-C의 화합물에서, 변수 R^3 은 또한 그룹 Z^3-Ar^3 일 수 있다.

[0215] R^4 가 라디칼 OR^{42} 인 경우, R^{42} 는 특히 C_1-C_4 -알킬(예를 들어, 메틸), 또는 C_1-C_4 -할로알킬(특히, C_1-C_2 -플루오로알킬, 예를 들어, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2-디플루오로에틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸)이다. R^3 가 잔기 Z^3-Ar^3 인 경우, Z^3 은 바람직하게는 CH_2 , 1,2-에탄디일, 1,3-프로판디일, CH_2O , OCH_2 , CH_2CH_2O 또는 OCH_2CH_2 이고, 여기서 1, 2, 3 또는 4개의 수소 원자는 불소 원자에 의해 대체될 수 있다. 이러한 양태에서, Ar^3 은 특히 환 구성원으로서 1 또는 2개의 질소 원자를 가지는 C-결합된 6원의 모노사이클릭 헤트아릴 및 환 구성원으로서 1 또는 2개의 질소 원자를 가지며 임의로 환 구성원으로서 0, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로원자를 갖는 C-결합된, 9 또는 10원의, 융합된 바이사이클릭 헤트아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 모노사이클릭 헤트아릴 및 바이사이클릭 헤트아릴은 치환되지 않거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{Ar} , 특히 0, 1 또는 2개의 치환체 R^{Ar} 을 가질 수 있다. 이와 관련하여, R^{Ar} 은 바람직하게는 할로젠, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_2 -플루오로알킬, C_1-C_4 -알콕시, C_1-C_2 -플루오로알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬, 및 불소화된 C_3-C_6 -사이클로알킬로부터 선택된다. 이와 관련하여, R^{Ar} 은 특히 불소, 염소, 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필 및 불소화된 사이클로프로필로부터 선택된다.

[0216] Ar^3 은 더욱 특히 환 구성원으로서 1 또는 2개의 질소 원자 및 임의로 환 구성원으로서 0, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로원자를 가지며 치환되지 않거나 상기 정의된 바와 같은 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{Ar} , 특히 0, 1 또는 2개의 치환체 R^{Ar} 을 가질 수 있는 C-결합된, 9 또는 10원의, 융합된 바이사이클릭 헤트아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 이들 중에서도 특히 바람직한 것은, Ar^3 라디칼이 그룹 Z^3 에 결합된 탄소 원자와 인접한 위치에 위치하는 한 개 이상의 이미노-질소를 환 구성원으로서 가지는 화합물이다. 이들 중에, 특히 바람직한 것은 Ar^3 이 환 구성원으로서 1 또는 2개의 질소 원자 및 임의로 환 구성원으로서 0, S 및 N으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 가지는 C-결합된, 9 또는 10원의, 융합된 바이사이클릭 헤트아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 바이사이클릭 헤트아릴은 치환되지 않거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{Ar} , 특히 0, 1 또는 2개의 치환체 R^{Ar} 을 가질 수 있다.

[0217] Ar^3 의 특정 예는 2-벤조퓨릴, 2-피리딜, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피리다지닐, 2-퀴놀리닐, 3-이소퀴놀리닐, 2-퀴나졸리닐, 2-퀴녹살리닐, 1,5-나프티리딘-2-일, 1,8-나프티리딘-2-일, 벤조티아졸-1-일, 벤즈옥사졸-1-일, 벤즈이미다졸-2-일, 1-메틸벤즈이미다졸-2-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일, 티에노[3,2-b]피리딘-5-일, 이미다조-[2,1-b]-티아졸-6-일 및 1,2,4-트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 언급된 라디칼은 치환되지 않거나 상기 정의된 바와 같은, 특히 불소, 염소, 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 및 불소화된 사이클로프로필로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 라디칼 R^{Ar} 을 가질 수 있다.

[0218] Q^1 또는 Q^2 가 $C-R^4$ 인 화학식 I의 화합물 및 화학식 I-B 및 I-D의 화합물에서, 변수 R^4 는 특히 할로젠(특히, 불소), 라디칼 OR^{42} (여기서, R^{42} 는 상기 정의된 바와 같다) 및 그룹 Z^4-Ar^4 (여기서, Z^4 및 Ar^4 는 상기 정의된 바와 같다)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

- [0219] R^4 는 특히 수소, 할로젠(특히, 불소) 및 라디칼 OR^{42} (여기서, R^{42} 는 상기 정의된 바와 같다)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. R^4 는 또한 그룹 Z^4-Ar^4 일 수 있고, 여기서 Z^4 및 Ar^4 는 상기 정의된 바와 같다.
- [0220] R^4 가 라디칼 OR^{42} 인 경우, R^{42} 는 특히 C_1-C_4 -알킬(예를 들어, 메틸) 또는 C_1-C_4 -할로알킬(특히, C_1-C_2 -플루오로알킬, 예를 들어, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2-디플루오로에틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸)이다.
- [0221] R^4 가 잔기 Z^4-Ar^4 인 경우, Z^4 는 바람직하게는 CH_2 , 1,2-에탄디일, 1,3-프로판디일, CH_2O , OCH_2 , CH_2CH_2O 또는 OCH_2CH_2 이고, 여기서 1, 2, 3 또는 4개의 수소 원자는 불소 원자에 의해 대체될 수 있다. 이들 양태에서, Ar^4 는 특히 환 구성원으로서 1 또는 2개의 질소 원자를 가진 C-결합된 6원의 모노사이클릭 헤트아릴과 환 구성원으로서 1 또는 2개의 질소 원자 및 임의로 환 구성원으로서 O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로원자를 갖는 C-결합된, 9 또는 10원의, 융합된 바이사이클릭 헤트아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 모노사이클릭 헤트아릴 및 바이사이클릭 헤트아릴은 치환되지 않거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{Ar} , 특히 0, 1 또는 2개의 치환체 R^{Ar} 을 가질 수 있다. 이와 관련하여, R^{Ar} 은 바람직하게는 할로젠, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_2 -플루오로알킬, C_1-C_4 -알콕시, C_1-C_2 -플루오로알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬 및 불소화된 C_3-C_6 -사이클로알킬로부터 선택된다. 이와 관련하여, R^{Ar} 은 특히 불소, 염소, 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필 및 불소화된 사이클로프로필로부터 선택된다.
- [0222] Ar^4 는 더욱 특히 환 구성원으로서 1 또는 2개의 질소 원자 및 임의로 환 구성원으로서 O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로원자를 가지며 치환되지 않거나 상기 정의된 바와 같은 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{Ar} , 특히 0, 1 또는 2개의 치환체 R^{Ar} 을 가질 수 있는 C-결합된, 9 또는 10원의, 융합된 바이사이클릭 헤트아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 이들 중에, 특히 바람직한 것은 Ar^4 라디칼이 그룹 Z^4 에 결합된 탄소 원자와 인접한 위치에 위치하는 한 개 이상의 이미노-질소를 환 구성원으로서 가지는 화합물이다. 이들 중에, 특히 바람직한 것은 Ar^4 가 환 구성원으로서 1 또는 2개의 질소 원자 및 임의로 환 구성원으로서 O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로원자를 갖는 C-결합된, 9 또는 10원의, 융합된 바이사이클릭 헤트아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 것이며, 여기서 바이사이클릭 헤트아릴은 치환되지 않거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{Ar} , 특히 0, 1 또는 2개의 치환체 R^{Ar} 을 가질 수 있다.
- [0223] Ar^4 의 특정 예는 2-벤조퓨릴, 2-피리딜, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피리다지닐, 2-퀴놀리닐, 3-이소퀴놀리닐, 2-퀴나졸리닐, 2-퀴녹살리닐, 1,5-나프티리딘-2-일, 1,8-나프티리딘-2-일, 벤조티아졸-1-일, 벤즈옥사졸-1-일, 벤즈이미다졸-2-일, 1-메틸벤즈이미다졸-2-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일, 티에노[3,2-b]피리딘-5-일, 이미다조-[2,1-b]-티아졸-6-일 및 1,2,4-트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 상기 언급된 라디칼은 치환되지 않거나 상기 정의된 바와 같은 1, 2 또는 3개의 라디칼 R^{Ar} 을 가질 수 있으며, 라디칼 R^{Ar} 은 특히 불소, 염소, 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 및 불소화된 사이클로프로필로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0224] Q^1 이 $C-R^4$ 인 경우, R^4 는 특히 수소, 불소, 염소, C_1-C_4 -알콕시 또는 C_1-C_4 -할로알콕시이고, 특히 수소, 불소, 염소, 메톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2-디플루오로에톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시이며, 더욱 특히 수소이다.
- [0225] Q^2 가 $C-R^4$ 인 경우, R^4 는 특히 수소, 불소, 염소, C_1-C_4 -알콕시 또는 C_1-C_4 -할로알콕시이고, 특히 수소, 불소, 염소, 메톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2-디플루오로에톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시이며, 더욱 특히 수소이다.

루오로에톡시이거나 또는 라디칼 Z^4-Ar^4 이며, 여기서, Z^4 및 Ar^4 는 상기 정의된 바와 같으며, Z^4 및 Ar^4 는 특히 상기 주어진 특정 또는 특수한 의미를 갖는다.

[0226]

Y 가 $C-R^5$ 인 화학식 I의 화합물 뿐만 아니라 화학식 I-A 및 I-B의 화합물에서, 특정 양태 그룹은 변수 R^5 가 수소, 할로젠 및 라디칼 R^{51} 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I, I-A 및 I-B의 화합물에 관한 것이고, 여기서, R^{51} 은 상기 정의된 바와 같으며, R^{51} 은 특히 치환되지 않거나 하이드록실 그룹을 가지는 C_1-C_4 -알킬 및 C_1-C_4 -할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0227]

특히, R^5 는 메틸, CH_2F , CHF_2 , CF_3 또는 CH_2OH 이다.

[0228]

Y 가 $C-R^5$ 인 화학식 I의 화합물 뿐만 아니라 화학식 I-A 및 I-B의 화합물에서, 또 다른 특정 양태 그룹은 변수 R^5 가 라디칼 $Y^1-NR^{57}R^{58}$, $Y^1-N(R^{59})-Y^3-NR^{57}R^{58}$ 또는 $Y^1-N(R^{59})-Y^2-R^{55a}$ 인 화학식 I, I-A 및 I-B의 화합물에 관한 것이다.

[0229]

R^5 가 라디칼 $Y^1-NR^{57}R^{58}$, $Y^1-N(R^{59})-Y^3-NR^{57}R^{58}$ 또는 $Y^1-N(R^{59})-Y^2-R^{55a}$ 인 경우, Y^1 은 특히 단일 결합 또는 CH_2 이다. Y^3 는 바람직하게는 결합 또는 $C(=O)$ 이다. Y^2 는 바람직하게는 $C(=O)$ 이다. R^{57} 및 R^{58} 은 특히, 서로 독립적으로, C_1-C_4 -알킬 또는 하이드록실- C_2-C_4 -알킬이거나, 또는 $NR^{57}R^{58}$ 은 포화되거나 방향족의 N-결합된 5, 6 또는 7원의 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서, 헤테로사이클릴은 질소 원자 이외에 한 구성원으로서 O, N, S, S(O), S(O)₂ 및 $N-R^x$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 잔기를 가질 수 있고, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 1, 2, 3 또는 4개의 C_1-C_4 -알킬 그룹을 가지고, 여기서, R^x 는 수소 또는 메틸이다. 이러한 사이클릭 잔기 $NR^{57}R^{58}$ 의 예로는 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, N-메틸피페라지닐, 1H-이미다졸-1-일, 4-메틸-2-에틸-1H-이미다졸-1-일 또는 4-메틸-2-이소프로필-1H-이미다졸-1-일이 있다. R^{55a} 는 특히 수소, C_1-C_4 -알킬 또는 C_1-C_4 -할로알킬이다.

[0230]

R^5 는 또한 그룹 Z^5-Ar^5 일 수 있으며, 여기서 Z^5 및 Ar^5 는 상기 정의된 바와 같다.

[0231]

R^5 가 잔기 Z^5-Ar^5 인 경우, Z^5 는 바람직하게는 CH_2 , 1,2-에탄디일, 1,3-프로판디일, CH_2O , OCH_2 , CH_2CH_2O 또는 OCH_2CH_2 이며, 여기서 1, 2, 3 또는 4개의 수소 원자는 불소 원자에 의해 대체될 수 있다. 이들 양태에서, Ar^5 는 특히 한 구성원으로서 1 또는 2개의 질소 원자를 가지는 C-결합된 6원의 모노사이클릭 헤트아릴 및 한 구성원으로서 1 또는 2개의 질소 원자 및 임의로 한 구성원으로서 O, S 및 N으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 갖는 C-결합된, 9 또는 10원의, 융합된 바이사이클릭 헤트아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 모노사이클릭 헤트아릴 및 바이사이클릭 헤트아릴은 치환되지 않거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{Ar} , 특히 0, 1 또는 2개의 치환체 R^{Ar} 을 가질 수 있다. 이와 관련하여, R^{Ar} 은 바람직하게는 할로젠, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_2 -플루오로알킬, C_1-C_4 -알콕시, C_1-C_2 -플루오로알콕시, C_3-C_6 -사이클로알킬 및 불소화된 C_3-C_6 -사이클로알킬로부터 선택된다. 이와 관련하여, R^{Ar} 은 특히 불소, 염소, 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필 및 불소화된 사이클로프로필로부터 선택된다.

[0232]

Ar^5 는 더욱 특히 한 구성원으로서 1 또는 2개의 질소 원자 및 임의로 한 구성원으로서 O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로원자를 가지는 C-결합된, 9 또는 10원의, 융합된 바이사이클릭 헤트아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 바이사이클릭 헤트아릴은 치환되지 않거나 상기 정의된 바와 같은 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{Ar} , 특히 0, 1 또는 2개의 치환체 R^{Ar} 을 가질 수 있다. 이들 중에, 특히 바람직한 것은 Ar^5 라디칼이 그룹 Z^5 에 결합된 탄소 원자와 인접한 위치에 위치하는 한 개 이상의 이미노-질소를 한 구성원으로서 가지는 화합물이

다. 이들 중에, 특히 바람직한 것은 Ar^5 가 환 구성원으로서 1 또는 2개의 질소 원자 및 임의로 환 구성원으로서 O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로원자를 갖는 C-결합된, 9 또는 10원의, 융합된 바이사이클릭 헤테아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물이며, 상기 바이사이클릭 헤테아릴은 치환되지 않거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{Ar} , 특히 0, 1 또는 2개의 치환체 R^{Ar} 을 가질 수 있다.

[0233]

Ar^5 의 특정 예는 2-벤조퓨릴, 2-피리딜, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피리다지닐, 2-퀴놀리닐, 3-이소퀴놀리닐, 2-퀴나졸리닐, 2-퀴녹살리닐, 1,5-나프티리딘-2-일, 1,8-나프티리딘-2-일, 벤조티아졸-1-일, 벤즈옥사졸-1-일, 벤즈이미다졸-2-일, 1-메틸벤즈이미다졸-2-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일, 티에노[3,2-b]피리딘-5-일, 이미다조-[2,1-b]-티아졸-6-일 및 1,2,4-트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 상기 언급된 라디칼은 치환되지 않거나, 상기 정의된 바와 같은, 특히 불소, 염소, 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 및 불소화된 사이클로프로필로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 라디칼 R^{Ar} 을 가질 수 있다.

[0234]

본 발명의 특정 양태에서, R^4 및 R^5 는 또한 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 융합된 5, 6 또는 7원의 융합된 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고, 여기서, 융합된 헤테로사이클릭 환은 1 또는 2개의 산소 원자를 환 구성원으로서 가지며, 융합된 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나 메틸, 메톡시 및 불소로부터 선택되는 1 또는 2개의 라디칼을 가질 수 있다. 특히, 라디칼 R^4 및 R^5 는 함께 잔기 OCH_2O 또는 OCF_2O 를 형성할 수 있다. 이러한 특정 양태에서, R^3 는 바람직하게는 수소이다.

[0235]

R^5 는 특히 수소, 불소, C_1 - C_4 -알콕시 또는 C_1 - C_4 -할로알콕시이고, 특히 불소, 염소, 메톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2-디플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로메톡시이다.

[0236]

전술한 특히 바람직한 양태에서, Y는 바람직하게는 CH 또는 $C-CH_3$ 이다.

[0237]

이와 별도로, 변수 R^{Ar} , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , R^x , R^y , R^{yy} , R^{y1} , R^{y1} , R^{y2} , R^{y3} , R^{y4} , R^{y5} , R^{y6} , R^{y7} , R^{y8} , R^{y9} , R^{y0} , R^z , R^{Ar1} , R^{Ar2} , R^{Ar3} , R^{Ar4} , R^{Ar5} , R^{Ar6} , R^{Ar7} , R^{Ar8} , R^{Ar9} , R^{Ar0} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{15a} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{31} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{35a} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{41} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{45a} , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{51} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{55a} 및 R^{56} 은 특히 그들의 발생과는 관계없이, 화학식 I, I-A, I-B, I-C 및 I-D에 관하여 그리고 상기 언급된 양태, 양태 그룹 및 특히 선호되는 양태 각각에 관하여 하기 의미 중 하나를 가진다:

[0238]

Y^1 은 특히 단일 결합, CH_2 , CH_2CH_2 , OCH_2 , OCH_2CH_2 , $C(=O)$, $OC(=O)$ 또는 $CH_2C(=O)$ 이다.

[0239]

Y^2 은 특히 단일 결합, O, CH_2O , CH_2CH_2O , $C(=O)$, $C(=O)O$, $CH_2C(=O)$, $CH_2C(=O)O$ 또는 SO_2 이다.

[0240]

Y^3 은 특히 단일 결합, CH_2 , CH_2CH_2 또는 $C(=O)$ 이다.

[0241]

Y^5 , Y^6 은, 서로 독립적으로, 특히 단일 결합, CH_2 또는 CH_2CH_2 이다.

[0242]

R^{31} , R^{41} , R^{51} , R^{y1} , R^{Ar1} 은, 서로 독립적으로, 특히 트리메틸실릴, C_1 - C_4 -알킬, C_1 - C_4 -할로알킬, C_3 - C_6 -사이클로알킬, C_3 - C_6 -사이클로알킬메틸 또는 C_3 - C_4 -알케닐이고, 특히 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로프로필메틸, 보다 특히 메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸이다.

[0243]

R^{12} , R^{22} , R^{y2} , R^{Ar2} 은, 서로 독립적으로, 특히 트리메틸실릴, C_1 - C_4 -알킬, C_1 - C_4 -할로알킬, C_3 - C_6 -사이클로알킬, C_3 - C_6 -사이클로알킬메틸 또는 C_3 - C_4 -알케닐이고, 특히 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 사이클로

프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로프로필메틸이다.

[0244] R^{13} , R^{33} , R^{43} , R^{53} , R^{y3} , R^{Ar3} 은, 서로 독립적으로, 특히 C_1 - C_4 -알킬 또는 C_1 - C_4 -할로알킬이고, 특히 메틸, 에틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸이다.

[0245] R^{14} , R^{23} , R^{34} , R^{44} , R^{54} , R^{y4} , R^{Ar4} 는, 서로 독립적으로, 특히 C_1 - C_4 -알킬, C_1 - C_4 -할로알킬, C_3 - C_6 -사이클로알킬 또는 C_3 - C_6 -사이클로알킬메틸이고, 특히 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로프로필메틸이다.

[0246] R^{15} , R^{24} , R^{35} , R^{45} , R^{55} , R^{y5} , R^{Ar5} 는, 서로 독립적으로, 특히 C_1 - C_4 -알킬, C_3 - C_6 -사이클로알킬 또는 C_3 - C_6 -사이클로알킬메틸이고, 특히 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로프로필메틸이다.

[0247] R^{16} , R^{36} , R^{46} , R^{56} , R^{y6} , R^{Ar6} 은, 서로 독립적으로, 특히 C_1 - C_4 -알킬, C_1 - C_4 -할로알킬, C_3 - C_6 -사이클로알킬 또는 C_3 - C_6 -사이클로알킬메틸이고, 특히 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로프로필메틸이다.

[0248] R^{17} , R^{25} , R^{37} , R^{47} , R^{57} , R^{y7} , R^{Ar7} 은, 서로 독립적으로, 특히 수소, C_1 - C_4 -알킬 또는 C_3 - C_4 -알케닐이고, 특히 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 2-프로페닐이다.

[0249] R^{18} , R^{26} , R^{48} , R^{58} , R^{y8} , R^{Ar8} 은, 서로 독립적으로, 특히 수소, C_1 - C_4 -알킬 또는 C_3 - C_4 -알케닐이고, 특히 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 2-프로페닐이다.

[0250] R^{17} 및 R^{18} , R^{25} 및 R^{26} , R^{37} 및 R^{38} , R^{47} 및 R^{48} , R^{57} 및 R^{58} , R^{y7} 및 R^{y8} , 또는 R^{Ar7} 및 R^{Ar8} 은 또한, 각각, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일, 피페라진-1-일 및 4-메틸피페라진-1-일로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 포화된 N-결합된 헤테로사이클릭 라디칼을 형성할 수 있고, 여기서 상기 언급된 6개의 헤테로사이클릭 라디칼은 메틸 및 불소로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환체를 가질 수 있다.

[0251] R^{19} , R^{27} , R^{39} , R^{49} , R^{59} , R^{y9} , R^{Ar9} , R^z 는, 서로 독립적으로, 특히 수소, C_1 - C_4 -알킬 또는 C_3 - C_4 -알케닐이고, 특히 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 2-프로페닐이다.

[0252] R^{15a} , R^{25a} , R^{35a} , R^{45a} , R^{55a} , R^{y0} , R^{Ar0} 는, 서로 독립적으로, 특히 트리메틸실릴, C_1 - C_4 -알킬, C_1 - C_4 -할로알킬, C_3 - C_6 -사이클로알킬, C_3 - C_6 -사이클로알킬메틸 또는 C_3 - C_4 -알케닐이고, 특히 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로프로필메틸, 더욱 특히 메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸이다.

[0253] R^y 는 특히 OH, CN, C_1 - C_4 -알콕시(특히, 메톡시) 및 C_1 - C_4 -하이드록시알콕시(특히, 2-하이드록시에톡시)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0254] R^x 는 특히 수소 및 C_1 - C_4 -알킬(특히, 메틸)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0255] R^{yy} 는 특히 할로젠(특히, 불소), C_1 - C_4 -알킬(특히, 메틸), C_1 - C_4 -알콕시(특히, 메톡시), C_1 - C_2 -플루오로알킬(예를 들어, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸) 및 C_1 - C_2 -플루오로알콕시(예를 들어, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0256] 본 발명의 특정 양태는 화학식 I의 화합물이 하기 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식 I의 화합물, 이의 N-옥사이드, 프로드럭, 수화물 및 토토머, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0257] 5,6-디메틸-8-(3-니트로페닐)-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센,

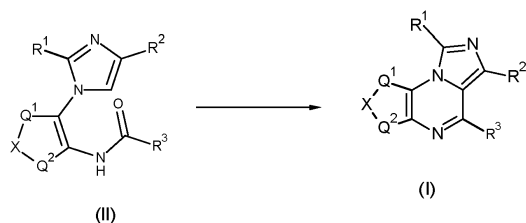
[0258] 5,6-디메틸-8-(2-메틸피리딘-3-일)-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센,

- [0259] 5,6-디메틸-8-프로필-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센,
 [0260] 5,6-디메틸-8-(3-메틸피리딘-4-일)-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센,
 [0261] 5,6-디메틸-8-(6-메틸피리딘-3-일)-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센,
 [0262] 5,6-디메틸-8-브로모-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센,
 [0263] 5,6-디메틸-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센,
 [0264] 2,5,6-트리메틸-8-프로필-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센,
 [0265] 2-메톡시-5,6-디메틸-8-프로필-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센,
 [0266] 5,6-디메틸-8-프로필-1-티아-3,4,7,8a-테트라아자-as-인다센,
 [0267] 3-(5,6-디메틸-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센-8-일)-벤즈아미드 및
 [0268] 5,6-디메틸-8-(2-메틸피리딘-4-일)-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센.

[0269] 본 발명의 화학식 I, I-A, I-B, I-C 및 I-D의 화합물 및 이들을 제조하는데 사용되는 출발물질을 유기 화학의 표준 저서, 예를 들어 Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag, Stuttgart, Jerry March "Advanced Organic Chemistry", 5th edition, Wiley & Sons 및 여기에 인용된 문헌, 및 R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2nd edition, Weinheim, 1999 및 여기에 인용된 문헌에 기술된 바와 같이 유기 화학의 공지된 방법에 준하여 제조할 수 있다. 본 발명의 화학식 I의 화합물은 하기 및/또는 실험 부분에 기술된 방법에 의해 유리하게 제조된다.

[0270] Y가 C-R³인 화학식 I의 화합물은 예를 들어 반응식 1에 도시된 바와 같이 화학식 II의 화합물을 환화제(cyclizing agent)와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0271] 반응식 1:



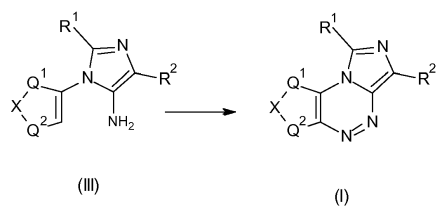
[0272] 상기 반응식 1에서,
 [0273]

[0274] R¹, R², R³, X, Q¹ 및 Q²는 상기 정의된 바와 같다.

[0275] 환화(cyclisation)는 공지의 환화 반응과 유사하게 수행될 수 있다(참조: 예를 들어, US2009143361). 예를 들어, 적합한 환화제로는 포스포릴 클로라이드(POCl₃), 포스포러스 펜타클로라이드, 펜트옥사이드, 오산화인 또는 티오닐 클로라이드가 있다. P₂O₅/POCl₃와 같은 두 개의 환화제의 조합을 사용하는 것이 유리할 수 있다.

[0276] Y가 N인 화학식 I의 화합물은 반응식 2에서 도시된 바와 같이 화학식 III의 상응하는 5-아미노-4-헤테아릴이미다졸 화합물로부터 제조되는 다이아조늄 화합물의 분자 내 환화 반응에 의해 제조할 수 있다.

[0277] 반응식 2:



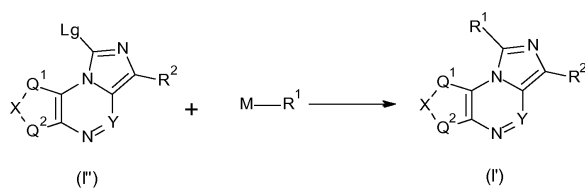
[0279] 상기 반응식 2에서,

[0280] R^1 , R^2 , X, Q^1 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같다.

[0281] 다이아조늄 화합물을 통한 화학식 III의 화합물의 화합물 I로의 분자 내 환화 반응은 공지의 분자 내 환화 반응과 유사하게 수행될 수 있다. 일반적인 반응 조건은 문헌[참조: C.L. Bogza et al., Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 40, (2004), 1506]에 기술된 것과 같다.

[0282] 화학식 I의 화합물(여기서, R^1 은 C-결합된 라디칼, 예를 들어, Z^1-Ar^1 (여기서, Z^1 은 단일 결합 또는 C_1-C_4 -알킬렌이다) 또는 R^{11} 로부터 선택된다)은 예를 들어, 반응식 3에 도시된 바와 같이 화학식 I"의 화합물(여기서, R^1 은 적합한 이탈기 Lg, 예를 들어, 염소, 브롬 또는 요오드, 트리플레이트 또는 노나플레이트이다)을 화합물 $M-R^1$ 과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0283] 반응식 3:



[0284]

[0285] 화학식 I"의 화합물은 R^1 이 이탈기 Lg인 화학식 I의 화합물에 상응한다. 화학식 I"의 적합한 이탈기 Lg는 할로젠(예를 들어, 염소, 브롬 또는 요오드), 알킬설포네이트(예를 들어, 메틸설포네이트, 페닐설포네이트), 알킬페닐설포네이트(예를 들어, 토실레이트) 및 퍼플루오로알킬설포네이트(예를 들어, 트리플레이트, 펜타플레이트, 헵타플레이트 또는 노나플레이트)를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 화학식 $M-R^1$ 에서, M은 금속 또는 금속 이 결합된 유기 금속 그룹, 예를 들어, Li, $MgHal$, $ZnHal$ (여기서, Hal은 Cl, Br 또는 I이다), 그룹 $Sn(R^{Sn})_3$ 에 관한 것이고, 여기서 R^{Sn} 은 C_1-C_6 -알킬 또는 C_3-C_6 -사이클로알킬 또는 페닐이다. M은 또한 $B(OR^{B1})(OR^{B2})$ 라디칼일 수 있고, 여기서, R^{B1} 및 R^{B2} 는 서로 독립적으로, 수소 또는 C_1-C_4 -알킬이거나, 또는 R^{B1} 및 R^{B2} 는 함께 C_2-C_6 -알칸디일 잔기, 예를 들어, 에탄-1,2-디일, 프로판-1,3-디일 또는 1,1,2,2-테트라메틸에탄-1,2-디일을 형성한다.

[0286] 화합물 $M-R^1$ 과 화합물 I"의 반응은 적합한 전이 금속 촉매, 특히 팔라듐 촉매의 존재 하에 공지된 커플링 반응과 유사하게 수행될 수 있다. 일반적인 반응 조건은 슈틸레 커플링(Stille coupling) 및 관련 반응(참조: 예를 들어 Stille et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508; J. Eluguero et al.; Synthesis 1997, 5, 563-566) 또는 스즈키 커플링(참조: 예를 들어 A. Suzuki et al, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483, N. Zhe et al.; J. Med. Chem. 2005, 48(5), 1569-1609; Young et al.; J. Med. Chem. 2004, 47(6), 1547-1552; C. Slee et al.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 9, 3243-3253, T.Zhang et al. Tetrahedron Lett., 52(2011), 311-313, S. Bourrain et al., Synlett. 5 (2004), 795-798)의 조건과 같다.

[0287] 화학식 I의 화합물(여기서, R^1 은 할로젠이다)을 상응하는 유기 금속 화합물(여기서, R^1 은 상기 정의된 바와 같은 그룹 M이다)로 전환시키는 것 또한 가능하다.

[0288] R^1 이 N-결합된 라디칼인 화학식 I의 화합물을 Buchwald-Hartwig 반응에 의하여 팔라듐 촉매의 존재 하에 화합물 I" 및 상응하는 아민 사이의 커플링 반응에 의해 수득할 수 있다. 적합한 팔라듐 촉매는 예를 들어, 트리스-(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)($Pd_2(dba)_3$), [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)($PdCl_2(dppf)$) 또는 팔라듐 아세테이트($Pd(OAc)_2$)이다. 상기 반응은 일반적으로 트리(치환된)포스핀(예컨대 트리아릴포스핀, 예를 들어, 트리페닐포스핀, 트리톨릴포스핀 또는 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌(BINAP)), 트리(사이클로)알킬포스핀(예를 들어, 트리스-n-부틸포스핀, 트리스(3급-부틸)포스핀 또는 트리스(사이클로헥실)포스핀) 또는 디사이클로헥실-(2',4',6'-트리-이소-프로필-비페닐-2-일)-포스핀(X-포스)의 존재하에서 수행된다. 일반적으로, 반응은 염기, 예를 들어, 알칼리성 알콕사이드, 알칼리성 토(earth alkine) 알콕사이드, 알칼리성

탄산염 또는 알칼리성 토(earth alkaline) 탄산염, 예를 들어 나트륨 3급-부톡사이드 또는 탄산세슘의 존재 하에 수행된다.

[0289] 화학식 I의 화합물(여기서, R^1 은 O-결합된 라디칼 또는 S-결합된 라디칼이다)은 강한 염기의 존재 하에 화합물 I' 및 상응하는 알코올 또는 머크캡탄 사이의 커플링 반응에 의해 수득할 수 있다.

[0290] 화학식 I의 화합물(여기서, R^1 은 $C(O)OR^{14}$ 라디칼이다)은 상응하는 산(여기서, R^1 은 $C(O)OH$ 이다)의 에스테르화에 의해 제조할 수 있다.

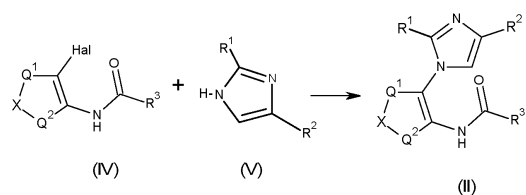
[0291] 화학식 I의 화합물(여기서, R^1 은 $OC(O)R^{16}$ 라디칼이다)은 상응하는 OH 화합물(여기서, R^1 은 OH이다)의 에스테르화에 의해 제조할 수 있다.

[0292] 화학식 I의 화합물(여기서, R^1 은 할로젠, 특히 염소, 브롬 또는 요오드이다)은 상응하는 OH 화합물(여기서, R^1 은 OH이다)로부터 제조할 수 있다.

[0293] 화학식 I의 화합물(여기서, R^1 은 할로젠, 특히 염소 또는 브롬이다)은 또한 상응하는 비치환된 화합물(여기서, R^1 은 수소이다)의 선택적인 할로젠화에 의해 제조할 수 있다.

[0294] 화학식 II의 화합물은 반응식 4에 도시된 바와 같이 수정된 올만(Ullmann) 반응에 의하여 촉매 존재 하에서 화학식 IV의 할로게노헵트아릴 화합물을 적합한 이미다졸 화합물 V와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0295] 반응식 4:



[0296]

[0297] 상기 반응식 4에서,

[0298] R^1 , R^2 , R^3 , X, Q^1 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같고,

[0299] Hal은 할로젠, 바람직하게는 브롬 또는 염소이다.

[0300] 적합한 촉매는 구리(I) 화합물, 예컨대 요오드화구리(I)이다. 반응은 또한 디아민 리간드의 존재 하에서 유리하게 수행된다. 적합한 디아민 리간드는 1,10-페난트롤린, 트랜스-N,N'-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민 또는 트랜스 1,2-사이클로헥산디아민이다. 일반적으로, 반응은 염기, 예를 들어, 알칼리성 탄산염, 예를 들어, 탄산세슘 또는 탄산칼륨의 존재하에서 수행된다.

[0301] 화학식 I의 화합물(여기서, R^1 은 할로젠이다)은 화학식 I의 화합물(여기서, R^1 은 수소이다)을 할로젠화제(halogenating agent)와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 적합한 브롬화제는 브롬, N-브로모석신이미드(NBS) 및 피리디늄 트리브로마이드이다. 적합한 염소화제는 N-클로로석신이미드이다.

[0302] 화학식 I의 화합물(여기서, R^3 은 할로젠이다)은 화학식 I의 화합물(여기서, R^3 은 수소이다)을 할로젠화제와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 적합한 브롬화제는 브롬, N-브로모석신이미드(NBS) 및 피리디늄 트리브로마이드이다. 적합한 염소화제는 N-클로로석신이미드이다.

[0303] 화학식 I의 화합물(여기서, R^3 은 OR^{32} 이다)은 상응하는 할로젠 화합물(여기서, R^3 은 할로젠이다)의 치환 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0304] 화학식 I의 N-옥사이드는 종래의 산화 방법에 따라, 예를 들어 화학식 I의 화합물을 유기 과산; 예를 들어, 메타클로로퍼벤조산 또는 3-클로로퍼벤조산[참조: Journal of Medicinal Chemistry 38(11), 1892-1903(1995), WO 03/64572] 또는 무기 산화제; 예를 들어, 과산화수소[참조: Journal of Heterocyclic Chemistry 18(7), 1305-1308 (1981)] 또는 옥손[참조: Journal of the American Chemical Society 123(25), 5962-5973 (2001)]으로

처리함으로써 화학식 I의 화합물로부터 제조될 수 있다. 산화는 순수한 모노-N-옥사이드 또는 크로마토그래피와 같은 종래의 방법에 의해 분리될 수 있는 상이한 N-옥사이드의 혼합물을 야기할 수 있다.

- [0305] 반응은 통상적으로 비양성자성 유기 용매, 예컨대 치환된 아미드, 락탐 및 우레아; 예를 들어, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, 테트라메틸 우레아, 사이클릭 에테르; 예를 들어, 디옥산, 테트라하이드로퓨란, 할로겐화된 탄화수소; 예를 들어, 디클로로메탄, 및 이들의 혼합물 뿐만 아니라 이들의 C₁-C₆-알칸올 및/또는 물과의 혼합물을 포함하는 유기 용매에서 수행된다.
- [0306] 상기 기술된 반응은 통상적으로 사용된 화합물의 반응성에 따라 -10℃ 내지 100℃의 온도 범위에서 수행될 것이다.
- [0307] 상기 반응 혼합물은 통상적인 방식, 예를 들어, 물과 혼합하고, 상을 분리하고, 적절한 경우에는 크로마토그래피에 의해 조(crude) 생성물을 정제함으로써 후처리한다. 몇몇 경우, 중간체 및 최종 생성물은, 휘발성 물질을 함유하지 않고 감압하에 그리고 적절한 승온에서 정제된 무색 또는 연갈색의 점성 오일 형태로 생성된다. 상기 중간체 및 최종 생성물이 고체로서 수득되는 경우, 정제는 또한 재결정 또는 분해에 의해 수행될 수 있다.
- [0308] 낮은 농도에서 PDE10A를 억제하는 이들의 능력으로 인해, 화학식 I의 화합물, 이의 N-옥사이드, 이의 수화물, 이의 토토머 및 이의 프로드럭 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 포스포디에스테라제 타입 10A의 억제에 의해 치료할 수 있는 장애 또는 상태를 치료하는 데 특히 적합하다. 본 발명의 관점에서 용어 "치료하는" 및 "치료"는 질환 또는 장애 원인의 근치적 치료(curative treatment), 질환 또는 장애와 관련된 징후의 치료, 즉 질환 또는 장애의 억제, 또는 질환 또는 장애와 관련된 상태 또는 징후의 완화 및 예방적 치료, 즉, 질환 또는 장애의 위험을 감소시키기 위한 치료 둘 다를 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0309] 근치적 치료, 억제 또는 완화 및 예방을 포함하는 PDE10A의 억제에 의해 치료될 수 있는 신경학적 및 정신병적 장애 또는 상태는 CNS 장애, 특히 정신 분열증, 우울증, 양극성 장애, 정신분열증과 관련된 인지기능 장애, 알츠하이머병과 관련된 인지기능 장애, 헌팅턴병(헌팅틴 무도병), 불안 및 물질-관련 장애, 특히 물질 사용 장애, 물질 금단과 관련된 물질 내성 조건을 포함한다. 근치적 치료, 억제 또는 완화 및 예방을 포함하는 PDE10A의 억제에 의해 치료될 수 있는 장애 또는 상태는 또한 식이 유도 비만의 치료를 포함한다.
- [0310] 따라서, 본 발명은 포스포디에스테라제 타입 10A의 억제에 의해 치료될 수 있는 장애 또는 상태를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물, 이의 N-옥사이드, 이의 수화물, 이의 토토머, 이의 프로드럭 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 즉, 본 발명은 이러한 질환 또는 장애의 근치적 치료, 이러한 질환 또는 장애의 억제, 이러한 질병 또는 장애와 관련된 징후의 완화 및 이러한 질병 또는 장애에 대한 위험의 감소를 위한 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0311] 또한 본 발명은, 화학식 I의 화합물, 이의 N-옥사이드, 이의 수화물, 이의 토토머, 이의 프로드럭 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 유효량을 포스포디에스테라제 타입 10A의 억제에 의해 치료될 수 있는 신경학적 및 정신병적 장애들로부터 선택되는 의학적 장애의 치료를 필요로 하는 포유 동물에게 투여함을 포함하는, 포스포디에스테라제 타입 10A의 억제에 의해 치료될 수 있는 신경학적 및 정신병적 장애들로부터 선택되는 의학적 장애의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0312] 본 발명은 특히:
- [0313] ● 포유 동물에서 정신분열증을 치료, 억제, 완화하거나 또는 정신분열증의 위험을 감소시키기 위한 방법;
 - [0314] ● 포유 동물에서 정신분열증과 관련된 인지 장애를 치료, 억제, 완화하거나 또는 정신분열증과 관련된 인지 장애의 위험을 감소시키기 위한 방법;
 - [0315] ● 포유 동물에서 우울증을 치료, 억제, 완화하거나 또는 우울증의 위험을 감소시키기 위한 방법;
 - [0316] ● 포유 동물에서 양극성 장애를 치료, 억제, 완화하거나 또는 양극성 장애의 위험을 감소시키기 위한 방법;
 - [0317] ● 물질 (약물) 남용을 치료, 억제 또는 완화시키기 위한 방법;
 - [0318] ● 포유 동물에서 물질 사용 장애와 관련된 징후를 치료 또는 완화시키기 위한 방법;
 - [0319] ● 포유 동물에서 식이 유도 비만과 관련된 징후를 치료 또는 완화시키기 위한 방법;
 - [0320] ● 포유 동물에서 알츠하이머 병과 관련된 인지 장애를 치료, 억제, 완화하거나 또는 알츠하이머 병과 관련된 인지 장애의 위험을 감소시키기 위한 방법;

- [0321] ● 알츠하이머 병의 행동 징후를 치료, 억제, 완화하거나 또는 알츠하이머 병의 행동 징후의 위험을 감소시키기 위한 방법;
- [0322] ● 포유 동물에서 불안을 치료, 억제, 완화하거나 또는 불안의 위험을 감소시키기 위한 방법;
- [0323] ● 포유 동물에서 헌팅턴 병을 치료, 억제, 완화하거나 또는 헌팅턴 병의 위험을 감소시키기 위한 방법;
- [0324] 에 관한 것으로, 상기 방법은 화학식 I의 화합물, 이의 N-옥사이드, 이의 수화물, 이의 토포머, 이의 프로드럭 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 유효량을 상기 치료를 필요로 하는 포유 동물에게 투여함을 포함한다.
- [0325] 본 발명에서 치료되는 대상은 일반적으로 PDE10A의 억제를 원하는 포유 동물, 바람직하게는 인간, 남성 또는 여성이다. 용어 "유효량" 및 "치료학적 유효량"은 연구원, 의사, 의사 또는 기타 임상의가 추구하는 조직, 계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적인 반응을 유도하는 대상 화합물의 양을 의미한다. 당업자는 유효량의 본 발명의 화합물로 현재 장애를 겪고 있는 환자를 치료함으로써 또는 장애를 겪고 있는 환자를 예방적으로 치료함으로써 신경학적 및 정신병적 장애에 영향을 미칠 수 있음을 인지한다. 본 발명에 사용된 바와 같이, 용어 "치료" 및 "치료하는"은, 본 발명에 기술된 장애의 진행을 느리게 하거나, 방해하거나, 막거나, 억제하거나 정지시킬 수 있지만, 반드시 모든 장애 징후의 전체적인 제거를 나타내지는 않는 모든 방법 뿐만 아니라, 특히 이러한 질환 또는 장애에 걸리기 쉬운 환자에서 언급한 상태의 예방적 치료요법을 나타낸다. 본 명세서에서 사용하는 용어 "조성물"은 소정량의 소정 성분을 포함한 제품 및 소정량의 소정 성분의 배합으로부터 직접적으로 발생하는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다. 약제학적 조성물과 관련하여 이러한 용어는, 활성 성분(들) 및 담체를 구성하는 불활성 성분(들)을 포함하는 생성물 뿐만 아니라, 직접적으로 임의의 2개 이상의 성분의 배합, 착화 또는 응집으로부터, 또는 한가지 이상의 성분들의 분해로부터, 또는 한 가지 이상의 성분들의 기타 타입의 반응 또는 상호작용으로부터 생성되는 임의의 생성물을 포함하는 것을 의도한다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합함으로써 제조되는 임의의 조성물을 포함한다. "약제학적으로 허용되는"이란 담체, 희석액 또는 부형제가 제형의 기타 성분과 혼화성이어야 하고 이의 수용자에게 유해하지 않아야 함을 의미한다.
- [0326] 용어 화합물 "투여" 및/또는 "투여하는"은 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물의 프로드럭을 치료를 필요로 하는 개체에게 제공함을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0327] 본 발명의 바람직한 양태는, 화학식 I의 화합물, 이의 N-옥사이드, 이의 수화물, 이의 토포머, 이의 프로드럭 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 유효량을 정신분열증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 정신분열증을 치료하기 위한 방법을 제공한다.
- [0328] 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 이의 N-옥사이드, 이의 수화물, 이의 토포머, 이의 프로드럭 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 유효량을 정신분열증과 관련된 인지 장애 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 정신분열증과 관련된 인지 장애를 치료하기 위한 방법을 제공한다.
- [0329] 현재, 문헌[참조: the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)]은 정신분열증 및 기타 정신병적 장애를 포함하는 진단 도구를 제공한다. 이들은 제한적 특성으로서 정신병적인 징후를 갖는 장애를 포함한다. 용어 정신병은 망상, 현저한 환각, 와해된 언어(disorganized speech), 혼란형 또는 긴장성의 행동을 나타낸다. 상기 장애는 편집형, 혼란형, 긴장형, 미분화형 및 잔류형 정신분열증, 정신분열형 장애, 분열정동성 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 공유 정신병적 장애, 일반적 의학적 상태로 인한 정신병적 장애, 물질-유도된 정신병적 장애, 및 달리 명시되지 않은 정신병적 장애를 포함한다. 당업자는 신경학적 및 정신병적 장애, 및 특히 정신분열증에 대한 대안적인 명명법, 질병 분류학 및 분류 시스템이 존재하며, 이들 시스템은 의과학 발달과 함께 발전함을 인지할 것이다. 따라서, 용어 "정신분열증"은 기타 진단 자료에 기술되는 유사 장애들이 포함되는 것으로 의도된다.
- [0330] 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 이의 N-옥사이드, 이의 수화물, 이의 토포머, 이의 프로드럭 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 유효량을 물질 관련 장애 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 물질 관련 장애를 치료하기 위한 방법을 제공한다.
- [0331] 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 이의 N-옥사이드, 이의 수화물, 이의 토포머, 이의

프로도르 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 유효량을 불안의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 불안을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 현재, 문헌[참조: the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)]은 불안 및 관련 장애를 포함하는 진단 도구를 제공한다. 이들은 광장 공포증을 동반한/동반하지 않은 공황 장애, 공황 장애의 이력이 없는 광장 공포증, 특정 공포증, 사회 공포증, 강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애, 범불안 장애, 일반적 의학적 상태로 인한 불안 장애, 물질 유도된 불안 장애 및 달리 명시되지 않은 불안 장애를 포함한다. 본 명세서에 사용된 용어 "불안"은 DSM-IV에 기술된 바와 같은 불안 장애 및 관련 장애의 치료를 포함한다. 당업자는 신경학적 및 정신병적 장애, 및 특히 불안에 대한 대안적인 명명법, 질병 분류학 및 분류 시스템이 존재하며, 이들 시스템은 의과학 발달과 함께 발전함을 인지할 것이다. 따라서, 용어 "불안"은 기타 진단 자료에 기술되는 유사 장애들이 포함되는 것으로 의도된다.

[0332]

또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 이의 N-옥사이드, 이의 수화물, 이의 토토머, 이의 프로도르 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 유효량을 우울증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 우울증을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 현재, 문헌[참조: the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)]은 우울증 및 관련 장애를 포함하는 진단 도구를 제공한다. 예를 들어, 우울 장애는 단일 에피소드 또는 재발성의 주요 우울 장애 및 기분 부전 장애, 우울 신경증 및 신경정적 우울증; 식욕 부진, 체중 감소, 불면증 및 이른 아침 기상 및 정신 운동 지체를 포함하는 멜랑콜리형 우울증(melancholic depression); 식욕 증가, 과다 수면, 정신 운동 초조 또는 과민성, 불안 및 공포증을 포함하는 비전형 우울증(또는 반응성 우울증); 계절 정서 장애; 또는 양극성 장애 또는 조울증, 예를 들어, 양극성 I 장애, 양극성 II 장애 및 순환성 장애를 포함한다. 본 명세서에 사용된 용어 "우울증"은 DSM-IV에 기술된 바와 같은 우울증 장애 및 관련 장애의 치료를 포함한다.

[0333]

또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 이의 N-옥사이드, 이의 수화물, 이의 토토머, 이의 프로도르 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 유효량을 물질 관련 장애, 특히 물질 의존, 물질 남용, 물질 내성 및 물질 금단의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 물질 관련 장애, 특히 물질 의존, 물질 남용, 물질 내성 및 물질 금단을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 현재, 문헌[참조: the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)]은 약물 복용 남용(알코올 포함), 약물 부작용, 및 독소 노출과 관련된 장애를 포함하는 진단 도구를 제공한다. 물질은 알코올, 암페타민 및 유사 작용 교감 신경 흥분약, 카페인, 대마초, 코카인, 환각제, 흡입제, 니코틴, 아편 유사 물질, 펜시클리딘(PCP) 또는 유사 작용 아틸사이클로헥실아민, 및 진정제, 수면제 또는 항불안제를 포함한다. 또한, 복합물질(polysubstance) 의존성 및 기타 비공인된 물질 관련 장애가 포함된다. 당업자는 신경학적 및 정신병적 장애, 및 특히 물질 관련 장애에 대한 대안적인 명명법, 질병 분류학 및 분류 시스템이 존재하며, 이들 시스템은 의과학 발달과 함께 발전함을 인지할 것이다. 따라서, 용어 "물질-관련 장애"는 기타 진단 자료에 기술되는 유사 장애들이 포함되는 것으로 의도된다.

[0334]

PDE10A의 억제제를 필요로 하는 상태의 치료, 예방, 억제, 완화 또는 상기 상태의 위험의 감소에 있어, 적절한 용량 수준은 일반적으로 환자 체중 1kg 당 약 0.01 내지 500mg/day이며, 이는 단일 용량 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 상기 용량 수준은 약 0.1 내지 약 250 mg/kg/day; 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 약 100 mg/kg/day일 것이다. 적합한 용량 수준은 약 0.01 내지 250 mg/kg/day, 약 0.05 내지 100 mg/kg/day 또는 약 0.1 내지 50 mg/kg/day 일 것이다. 이러한 범위 내에서, 용량은 0.05 내지 0.5 mg/kg/day, 0.5 내지 5 mg/kg/day 또는 5 내지 50 mg/kg/day 일 수 있다. 경구 투여의 경우, 상기 조성물은 치료될 환자에게 용량의 증후성 조절을 위해 바람직하게는 1.0 내지 1000 mg의 활성 성분, 특히 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0 및 1000.0 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공된다. 상기 화합물은 하루에 1 내지 4회, 바람직하게는 하루에 1회 또는 2회의 처방(regimen)으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 지시되는 신경학적 및 정신병적 장애 또는 기타 질환을 치료, 예방, 억제, 완화하거나 또는 당해 장애 또는 기타 질환의 위험을 감소시키는 경우, 본 발명의 화합물이 동물 체중 1 kg당 약 0.1 mg 내지 약 100 mg의 1일 용량, 바람직하게는 단일 1일 용량 또는 개별 용량으로 1일 2 내지 6회 또는 서방형(sustained release)으로 투여될 때 일반적으로 만족스러운 결과를 얻을 수 있다. 대부분의 대형 포유 동물의 경우, 총 1일 용량은 약 1.0 mg 내지 약 1000 mg, 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 50 mg이며, 70 kg 성인의 경우, 총 1일 용량은 일반적으로 약 7 mg 내지 약 350 mg일 것이다. 이러한 용량

계획은 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 조절될 수 있다. 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정한 투여량 수준 및 투여 빈도는 변동될 수 있으며, 사용되는 특정 화합물의 활성, 이 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 배설물, 약물 병용, 특정 질환의 중증도 및 치료를 받는 호스트(host undergoing therapy)를 포함하는 각종 인자에 따라 좌우될 것임을 이해할 것이다.

[0335] 본 발명의 화합물은 비경구(예컨대, 근육 내, 복강 내, 정맥 내, ICV, 수조 내 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 임플란트), 경구, 분무에 의한 흡입, 비강, 질, 직장 또는 설하를 포함하는 전형적인 투여 경로 또는 국소 투여 경로로 투여될 수 있다.

[0336] 본 발명에 따른 화합물은 추가로 다른 제제(agent)와 병용하여 상기 언급한 질환, 장애 및 상태를 예방, 치료, 억제, 완화시키거나, 또는 상기 언급한 질환, 장애 및 상태의 위험을 감소시키기 위한 방법에 있어서 유용하다.

[0337] 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 기타 약물이 효능을 가질 수 있는 질환 또는 상태를 치료, 예방, 억제, 완화시키거나 또는 상기 질환 또는 상태의 위험을 감소시키는 데 있어 하나 이상의 기타 약물과 병용하여 사용될 수 있고, 약물과의 병용은 약물 단독보다 더 안전하거나 더 효율적이다. 이러한 기타 약물(들)은 따라서 통상적으로 사용되는 경로와 양으로 화학식 I의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물이 하나 이상의 기타 약물과 동시에 사용되는 경우, 이러한 기타 약물 및 화학식 I의 화합물을 함유하는 단위 용량 형태의 약제학적 조성물이 바람직하다. 그러나, 병용 치료요법은 또한 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 기타 약물이 상이한 증첩되는 스케줄로 투여되는 치료 요법을 포함할 수 있다. 또한, 하나 이상의 기타 활성 성분과 병용하여 사용되는 경우, 본 발명의 화합물 및 기타 활성 성분은 각각이 단독으로 사용되는 경우보다 낮은 용량으로 사용될 수 있음을 고려한다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물 이외에 하나 이상의 기타 활성 성분을 함유하는 것을 포함한다. 상기 병용물은 하나의 기타 활성 화합물과 본 발명의 화합물과의 병용물 뿐만 아니라, 2개 이상의 기타 활성 화합물과 본 발명의 화합물과의 병용물을 포함한다.

[0338] 또한, 본 발명의 화합물이 유용한 질환 또는 상태의 예방, 치료, 억제, 완화, 또는 상기 질환 또는 상태의 위험의 감소에 사용되는 기타 약물과 본 발명의 화합물을 병용하여 사용할 수 있다. 이러한 기타 약물은 통상적으로 사용되는 경로 및 양에 따라서 본 발명의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 기타 약물과 동시에 사용되는 경우, 본 발명의 화합물 이외에 이러한 기타 약물을 함유하는 약제학적 조성물이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 이외에 하나 이상의 기타 활성 성분을 또한 함유하는 것을 포함한다.

[0339] 본 발명의 화합물 대 제2 활성 성분의 중량비는 가변적일 수 있으며, 각 성분의 유효 투여량에 따라 좌우될 것이다. 일반적으로, 각각의 유효 용량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들어, 본 발명의 화합물이 또 다른 제제와 병용될 때, 본 발명의 화합물 대 기타 제제의 중량비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000, 바람직하게는 약 200:1 내지 약 1:200에 이를 것이다. 본 발명의 화합물과 기타 활성 성분의 병용물은 또한 일반적으로 상기 언급한 범위 내일 것이나, 각각의 경우에, 각각의 활성 성분의 유효 용량이 사용되어야 한다. 이러한 병용물에서 본 발명의 화합물과 기타 활성제는 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다. 또한, 한 성분의 투여는 기타 제제(들)의 투여 전, 투여와 동시에 또는 투여 이후일 수 있다.

[0340] 본 발명은 또한 본 발명의 하나 이상의 화합물 및 경우에 따라, 하나 이상의 적합한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물(즉, 약제)에 관한 것이다.

[0341] 이들 부형제/약물 담체는 약제학적 형태 및 목적하는 투여 양식에 따라서 선택된다.

[0342] 본 발명의 화합물은 비경구(예컨대, 근육 내, 복강 내, 정맥 내, ICV, 수조 내 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 임플란트), 경구, 설하, 기관 내, 비강 내, 국소, 경피, 질 또는 직장 투여용 약제학적 조성물을 제조하는데 사용될 수 있으며, 상기 장애 또는 질환의 예방 또는 치료를 위해 전형적인 약제학적 담체와 혼합하여 단위 투여 형태로 동물 또는 인간에게 투여될 수 있다.

[0343] 약제학적 조성물에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 단독으로 또는 추가의 활성 화합물과 함께, 일반적으로 비독성이고/이거나 약제학적으로 허용되는 통상의 부형제를 함유하는 적합한 용량 단위 제형으로 제형될 수 있다. 담체 또는 부형제는 비히클, 담체 또는 활성 화합물용 매질로서 기능하는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있다. 적합한 부형제는 전문 의약 문헌에 나열되어 있다. 또한, 제형은 약제학적으로 허용되는 담체 또는 통상적인 보조 물질, 예를 들어 활택제(glidants); 습윤제; 유화제 및 현탁제; 방부제; 산화 방지제; 자극 방지제(antiirritants); 킬레이트제; 코팅 보조제(coating auxiliaries); 유액 안정화제; 필름 형성제; 겔 형성제; 악취 은폐제(odour masking agents); 맛 교정제; 수지; 하이드로콜로이드; 용매; 가용화제; 중화제; 확산

촉진제; 안료; 4급 암모늄 화합물; 재지방화제(refatting agent) 및 과지방화제(overfatting agent); 연고, 크림 또는 오일용 원료; 실리콘 유도체; 분산 보조제; 안정화제; 살균제; 좌제 베이스; 정제 보조제, 예를 들어, 결합제, 충전제, 활택제, 분해제(disintegrants) 또는 피복제; 추진제; 건조제; 유백제(opacifiers); 증점제(thickeners); 왁스; 가소제 및 백색 미네랄 오일(white mineral oils)을 포함할 수 있다. 이와 관련하여 제형은 예를 들어, 문헌[참조: Fiedler, H. P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields], 4th edition, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996]에 기재된 전문 지식을 기반으로 한다.

[0344] 적합한 단위 투여형은 정제, 젤라틴 캡슐제, 산제, 과립제 및 경구 섭취용 용액 또는 현탁제와 같은 경구 투여 형태, 설하, 협측(buccal), 기관 내 또는 비강 내 투여 형태, 에어로졸, 임플란트, 피하, 근육 내 또는 정맥 내 투여 형태 및 직장 투여 형태를 포함한다.

[0345] 본 발명의 화합물은 국소 투여용 크림, 연고 또는 로션에 사용될 수 있다.

[0346] 고체 조성물이 정제의 형태로 제조되는 경우, 주성분은 약제학적 담체, 예를 들어, 젤라틴, 전분, 락토스, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 이산화규소 등과 혼합된다.

[0347] 상기 정제는 수크로스, 셀룰로스 유도체 또는 또 다른 적합한 물질로 피복될 수 있거나, 또는 그렇지 않으면 연장된 또는 지연된 활성을 나타내기 위해 그리고 소정량의 활성 기본 성분을 연속해서 방출시키기 위해 처리될 수 있다.

[0348] 젤라틴 캡슐 형태의 제제는 활성 성분을 증량제와 혼합하고, 상기 생성된 혼합물을 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐에 넣어서 수득된다.

[0349] 시럽 또는 엘릭시르 형태의 제제 또는 드롭 형태로의 투여를 위한 제제는, 바람직하게는 칼로리가 없는 감미제, 방부제로서의 메틸파라벤 또는 프로필파라벤, 향미제 및 적합한 착색제와 함께 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0350] 수분산성 분말 또는 과립은 분산제, 습윤제 또는 현탁제, 예를 들어, 폴리비닐피롤리돈 및 감미제 또는 맛 개선제와 혼합된 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0351] 직장 투여는 직장 온도에서 용융되는 결합제, 예를 들어, 코코버터 또는 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 제조되는 좌제를 사용하여 성취된다. 비경구 투여는 약물학적으로 적합한 분산제 및/또는 습윤제, 예를 들어, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 수성 현탁액, 등장성 염 용액 또는 살균 및 주사 용액을 사용하여 수행된다.

[0352] 활성 기본 성분은 또한, 적합한 경우, 하나 이상의 담체 또는 첨가제와 함께 마이크로캡슐 또는 리포솜/중심체로서 제형화될 수 있다.

[0353] 화학식 I의 화합물, 이의 프로드럭, 이의 N-옥사이드, 이의 토토머, 이의 수화물 또는 이의 약제학적으로 적합한 염 이외에도, 본 발명의 조성물은 상기 나타난 장애 또는 질환의 치료에 유익할 수 있는 추가의 활성 기본 성분을 포함할 수 있다.

[0354] 따라서, 본 발명은 또한 복수의 활성 기본 성분들이 함께 존재하고, 적어도 하나는 본 발명의 화합물인 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0355] 약제학적 조성물을 제조할 때, 본 발명에 따른 화합물은 임의로 하나 이상의 담체와 혼합되거나 이로 희석된다.

[0356] 다음 실시예는 본 발명의 추가 설명을 위한 것이다.

[0357] 실시예

[0358] 약어:

[0359] Ac₂O 무수 아세트산

[0360] AcOH 아세트산

[0361] DCM 디클로로메탄

[0362]	DMF	디메틸포름아미드
[0363]	DMSO	디메틸 설펍사이드
[0364]	DPPA	디페닐포스포릴 아지드
[0365]	EA	에틸 아세테이트
[0366]	Et	에틸
[0367]	hr	시간
[0368]	Pd(dppf)Cl ₂ [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)	
[0369]	PE	석유 에테르
[0370]	pre-HPLC	예비 HPLC
[0371]	RT	유지 시간
[0372]	tert-BuOH	3급 부탄올
[0373]	THF	테트라하이드로퓨란
[0374]	핵 자기 공명 분광 특성(NMR)은 백만분율(ppm)로 표시되는 화학적 이동(δ)을 말한다. ¹ H-NMR 스펙트럼에서 이동의 상대 면적은 분자의 특정 기능 유형에 대한 수소 원자의 수에 상응한다. 다중성에 관하여, 시프트의 본질은 단일선(s), 넓은 단일선(s. br.), 이중선(d), 넓은 이중선(d br.), 삼중선(t), 넓은 삼중선(t br.), 사중선(q), 오중선(quint.) 및 다중선(m)으로 나타낸다. 커플링 상수는 헤르츠(Hz) 단위이다.	
[0375]	일반적으로, LC-MS는 애질런트(Agilent) 1200 HPLC/6110 SQ 시스템으로 기록하였다. 모든 질량 스펙트럼은 전기 분무 이온화(ESI) 방법 하에서 측정되었다.¶	
[0376]	I. 제조 실시예	
[0377]	실시예 1:	
[0378]	5,6-디메틸-8-프로필-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센	
[0379]	1.1 3급-부틸 티아졸-5-일카바메이트	
[0380]	3급-BuOH(190 mL) 중의 DPPA(31.1 g, 113 mmol), Et ₃ N(23.70 mL, 170 mmol) 및 티아졸-5-카르복실산(8.0 g, 61.9 mmol)의 혼합물은 500 mL 둥근 바닥 플라스크에서 12시간 동안 90℃로 가열되었다. 냉각 후에, 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 물로 희석시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 배합된 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조 생성물을 수득했다. 조 생성물을 실리카 겔(EA/헵탄=1/10) 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 백색 고체로서 표제 화합물(5.0 g, 24.97 mmol, 40.3%)을 수득했다.	
[0381]	LC-MS: m/z 201 (M+H), RT=1.74분.	
[0382]	1.2 티아졸-5-아민 하이드로클로라이드	
[0383]	메탄올(100 mL) 중의 실시예 1.1로부터의 3급-부틸 티아졸-5-일카바메이트(20 g, 100 mmol) 용액에 HCl/디옥산(50 mL)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 농축시켜 엷은 황색의 고체로서 표제 화합물(10.9 g, 0.80 mmol, 80%)을 수득했다. 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계를 위해 직접 사용하였다.	

- [0384] LC-MS: m/z 137 (M+H), RT=0.05분.
- [0385] 1.3 N-(티아졸-5-일)아세트아미드
- [0386] DCM(10 mL) 중의 실시예 1.2로부터의 티아졸-5-아민 하이드로클로라이드(0.2 g, 1.46 mmol) 및 Et₃N(0.31 mL, 2.20 mmol)의 용액에 Ac₂O(0.21 mL, 2.20 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰고 그 후 농축시켰다. 생성된 혼합물을 실리카 겔에 침착(deposit)시키고, 실리카 겔 컬럼으로 로딩한 후 EA로 추출하여 표제 화합물(0.14 g, 0.98 mmol, 70%)을 수득했다.
- [0387] LC-MS: m/z 143 (M+H), RT=0.83분.
- [0388] 1.4 N-(2,4-디브로모티아졸-5-일)아세트아미드
- [0389] CHCl₃(30 mL) 중의 실시예 1.3으로부터의 N-(티아졸-5-일)아세트아미드(0.5 g, 3.52 mmol) 용액에 브롬(0.36 mL, 7.03 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 12시간 동안 교반시켜 갈색 용액을 수득했다. 상기 반응 혼합물을 포화된 NaHSO₃로 희석시켰다. 수성 층을 DCM(3 x 15 mL)으로 추출하였다. 배합된 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고 농축하여 황색 고체를 수득하였다. 생성된 혼합물은 실리카 겔에 침착시키고, 실리카 겔 컬럼으로 로딩하고, PE/EA(1:1)로 추출하여 황색 고체로서 표제 화합물(0.70 g, 2.33 mmol, 수율 66.4%)을 수득했다.
- [0390] LC-MS: m/z 300 (M+H), RT=1.80분.
- [0391] 1.5 N-(4-브로모티아졸-5-일)아세트아미드
- [0392] 에탄올(50 mL) 중의 실시예 1.4로부터의 N-(2,4-디브로모티아졸-5-일)아세트아미드(0.35 g, 1.17 mmol), 디에틸아민(0.085 g, 1.17 mmol) 및 라니 Ni(0.14 g, 2.33 mmol)의 혼합물을 100 mL 둥근 바닥 플라스크에서 실온에서 12시간 동안 교반시켜 검은색 용액을 수득했다. 상기 반응 혼합물을 여과시키고 농축시켜 정제 없이 다음 단계를 위해 직접적으로 사용되는 황색 고체로서의 표제 화합물(0.20g, 0.91 mmol, 78%)을 수득했다.
- [0393] LC-MS: m/z 222 (M+H), RT=1.30분.
- [0394] 1.6 4-메틸-2-프로필-1H-이미다졸
- [0395] 에탄올(15 mL) 중의 부틸알데히드(5.0 g, 69.3 mmol) 및 암모늄 하이드록사이드(15 mL, 385 mmol)의 혼합물을 50 mL 둥근 바닥 플라스크에서 60℃에서 교반시켰다. 2-옥소프로판알 용액(25.0 g, 104 mmol)을 첨가했다. 상기 혼합물을 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 배합된 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 및 농축시켜 황색 용액을 수득하였다. 생성된 혼합물을 실리카 겔에 침착시키고, 실리카 겔 컬럼으로 로딩하고, PE/EA(1:1)로 추출하여 갈색 액체로서 표제 화합물(5.6 g, 45.1 mmol, 65%)을 수득했다.
- [0396] LC-MS: m/z 125 (M+H), RT=1.39분;
- [0397] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =10.46 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 2.67 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 3 H), 1.74-1.69 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
- [0398] 1.7 N-(4-(4-메틸-2-프로필-1H-이미다졸-1-일)티아졸-5-일)아세트아미드
- [0399] 플라스크에 실시예 1.6로부터의 4-메틸-2-프로필-1H-이미다졸(140 mg, 1.13 mmol), Cs₂CO₃(1.10 g, 3.39 mmol) 및 요오드화구리(I)(108 mg, 0.56 mmol)를 충전했다. DMF(30 mL) 중의 (1R,2R)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(80 mg, 0.56 mmol) 및 실시예 1.5로부터의 N-(4-브로모티아졸-5-일)아세트아미드(250 mg, 1.13

mmol) 용액을 N₂ 하에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 90℃로 가열했다. 이를 농축시키고 추가적인 정제 없이 다음 단계를 위해 직접 사용하였다.

[0400] LC-MS: m/z 265 (M+H), RT=1.58분.

[0401] 1.8 5,6-디메틸-8-프로필-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센

[0402] POCl₃(3 mL) 중의 실시예 1.7로부터의 N-(4-(4-메틸-2-프로필-1H-이미다졸-1-일)티아졸-5-일)아세트아미드(10 mg, 0.038 mmol) 용액에 인 P₂O₅(10.74 mg, 0.076 mmol)을 빠르게 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 110℃에서 환류시켰다. POCl₃를 증발시키고 잔류물을 조심스럽게 빙수로 켄칭시켰다. 상기 혼합물을 포화된 Na₂CO₃ 용액으로 중화시키고 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 배합된 유기 층을 염수로 세척하고 농축시켜 갈색 용액을 수득하였고, 그 후 pre-HPLC로 정제시켜 백색 고체로서 표제 화합물(5 mg, 0.02 mmol, 53.7%)을 수득했다.

[0403] LC-MS: m/z 246 (M+H), RT=2.41분;

[0404] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.88 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.30 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.63 (s, 3 H), 1.70-1.75 (m, 2H), 0.89(t, J=7.6 Hz, 3H).

[0405] 실시예 2:

[0406] 5,6-디메틸-8-프로필-1-티아-3,4,7,8a-테트라아자-as-인다센

[0407] 2.1 3급-부틸 티아졸-4-일카바메이트

[0408] 0℃ 내지 5℃에서 3급-BuOH(50 mL) 중의 티아졸-4-카르복실산(0.5 g, 3.87 mmol) 및 트리에틸아민(0.44 g, 4.30 mmol)의 혼합물에 DPPA(1.19 g, 4.34 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 90℃로 가열하였다. 용매를 진공에서 증발시켰고, 잔류물을 물로 희석하고, EA(3 x 20 mL)로 추출했다. 배합된 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물은 실리카 겔(EA/헵탄=1/10)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 백색 고체로서 표제 화합물(0.47 g, 2.35 mmol, 60.6%)을 수득했다.

[0409] LC-MS: m/z 201 (M+H), RT=1.28분;

[0410] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.59 (d, J=2.4 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 1.54 (s, 9H).

[0411] 2.2 티아졸-4-아민 하이드로클로라이드

[0412] DCM(10 mL) 중의 3급-부틸 5-요오도티아졸-4-일카바메이트(0.80 g, 3.99 mmol)의 용액에 HCl/디옥산(5 mL)을 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 농축시켜 옅은 황색 고체(0.40 g, 4.0 mmol, 73%)를 수득했다. 이를 정제 없이 다음 단계를 위해 직접 사용하였다.

[0413] LC-MS: m/z 101 (M+H), RT=0.4분.

[0414] 2.3 N-(티아졸-4-일)아세트아미드

[0415] 무수 아세트산(153 mg, 1.50 mmol)을 DCM(5 mL) 중의 실시예 2.2로부터의 티아졸-4-아민 하이드로클로라이드(100 mg, 1.0 mmol) 및 트리에틸아민(152 mg, 1.50 mmol) 용액에 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 0.1 M HCl(10 mL), NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척했다. 배합된 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 및 농축시켰다. 생성된 혼합물을 실리카 겔에 침착시키고, 실리카 겔 컬럼으로 로

당하고, EA/PE(1:2)로 추출하여 표제 생성물(55 mg, 0.39 mmol, 38.7%)을 수득했다.

[0416] LC-MS: m/z 143 (M+H), RT=0.94분;

[0417] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.63 (s, 1H), 8.59 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J =2.4 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H).

[0418] 2.4 N-(5-브로모티아졸-4-일)아세트아미드

[0419] AcOH/THF(10 mL/10 mL) 중의 N-(티아졸-4-일)아세트아미드(0.38 g, 2.67 mmol) 용액에 1-브로모피롤리딘-2,5-디온(0.48 g, 2.67 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 25℃로 가열하였다. 용매는 제거하였고 용액은 2 N NaOH 용액을 사용하여 pH~9로 조정했다. 이를 EA(3 x 50 mL)로 추출했고, 배합된 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켜 밝은 황색 고체로서 표제 화합물(1.32 g, 1.45 mmol, 54.2%)을 수득했다.

[0420] LC-MS: m/z 222 (M+H), RT=0.97분;

[0421] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.73 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 2.24 (s, 3H).

[0422] 2.5 N-(5-(4-메틸-2-프로필-1H-이미다졸-1-일)티아졸-4-일)아세트아미드

[0423] 실시예 2.4로부터의 N-(5-브로모티아졸-4-일)아세트아미드(0.27g, 1.22 mmol), 탄산칼륨(0.17 g, 1.221 mmol) 및 실시예 1.6으로부터의 4-메틸-2-프로필-1H-이미다졸(0.15 g, 1.22 mmol)을 디옥산(30 mL)에 순차적으로 첨가하였다. 상기 혼합물을 18시간 동안 100℃로 가열하였다. 이를 pre-HPLC로 정제시켜 백색 고체로서 표제 화합물(3 mg, 0.01 mmol, 10%)을 수득했다.

[0424] LC-MS: m/z 265 (M+H), RT=1.20분;

[0425] 2.6 5,6-디메틸-8-프로필-1-티아-3,4,7,8a-테트라아자-as-인다센

[0426] 실시예 2.5로부터의 N-(5-(4-메틸-2-프로필-1H-이미다졸-1-일)티아졸-4-일)아세트아미드(8 mg, 0.030 mmol) 및 오산화인(21.48 mg, 0.15 mmol)를 POCl_3 (5 mL)에 빠르게 순차적으로 첨가하였다. 상기 혼합물을 4시간 동안 110℃로 가열하였고, POCl_3 를 증발시키고 잔류물은 빙수로 켄칭시켰다. 상기 혼합물을 포화된 Na_2CO_3 로 중화시키고, EA(3 x 20 mL)로 추출하였다. 배합된 유기 층을 염수로 세척하고 농축시켜 갈색의 액체를 수득했다. 이를 pre-HPLC로 정제시켜 백색 고체로서 표제 화합물(5.0 mg, 0.02 mmol, 67.1%)을 수득했다.

[0427] LC-MS: m/z 247 (M+H), RT=1.32분;

[0428] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.76 (s, 1H), 3.10 (t, J =7.6 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.87-1.93 (m, 2 H), 1.08(t, J =7.2 Hz, 3H).

[0429] 실시예 3:

[0430] 2,5,6-트리메틸-8-프로필-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센

[0431] 3.1 3급-부틸 2-메틸티아졸-5-일카바메이트

[0432] 3급-BuOH(100 mL) 중의 1,3-티아졸-5-카르복실산(5 g, 34.9 mmol)의 용액에 Et_3N (3.92 g, 38.8 mmol) 및 DPPA(10.7 g, 39.1 mmol)를 첨가하였고 생성된 용액을 8시간 동안 가열하여 환류시켰다. 냉각 후에, 용매를 제거하고 잔류물을 물(50 mL)에 첨가하고 EA(3 * 100 mL)로 추출하였다. 배합된 유기 상을 염수로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키고, 농축시키고 실리카 겔 컬럼(PE:EA=1:1)으로 정제시켜 백색 고체로서 표제 화합물(3.9 g, 54%)을 수득했다.

수율)을 수득했다.

[0433] LC-MS: m/z 215 (M+H), RT=0.94분.

[0434] 3.2 2-메틸티아졸-5-아민 하이드로클로라이드

[0435] 메탄올(10 mL) 중의 실시예 3.1로부터의 3급-부틸 2-메틸티아졸-5-일카바메이트(3 g, 14 mmol) 용액에 HCl/디옥산(20 mL, 4 mol/L)을 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 농축시켜 황색 고체로서 표제 화합물(2.3 g, 수율: 95%)을 수득했다. 표제 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0436] LC-MS: m/z 115 (M+H), RT=0.52분.

[0437] 3.3 N-(2-메틸티아졸-5-일)아세트아미드

[0438] DCM(30 mL) 중의 Et₃N(1.4 mL, 10 mmol) 및 2-메틸티아졸-5-아민 하이드로클로라이드(1g, 6.6 mmol) 용액에 Ac₂O(0.94 mL, 10 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 용액을 농축시키고, 실리카 겔에 침착시키고, 실리카 겔 컬럼에 로딩시키고, EA로 추출하여 표제 화합물(0.8 g, 수율: 77%)을 수득했다.

[0439] LC-MS: m/z 157 (M+H), RT=1.07분.

[0440] 3.4 N-(4-브로모-2-메틸티아졸-5-일)아세트아미드

[0441] CHCl₃(30 mL) 중의 N-(2-메틸티아졸-5-일)아세트아미드(0.4 g, 2.6 mmol) 용액에 Br₂(0.15 mL, 2.8 mmol)을 첨가하고, 그 후 용액을 실온에서 12시간 동안 교반시켜 갈색 용액을 얻었다. 반응 혼합물을 포화된 NaHSO₃ 용액으로 희석시켰다. 수성 층을 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 배합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 및 농축시켜 노란 고체를 얻었다. 생성된 혼합물을 실리카 겔에 침착시키고 실리카 겔 컬럼에 로딩시키고, PE/EA(1:1)로 추출하여 표제 화합물(400 mg, 수율 67%)을 수득했다.

[0442] LC-MS: m/z 235 (M+H), RT=1.21분;

[0443] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.6 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.21 (s, 3H) .

[0444] 3.5 N-(2-메틸-4-(4-메틸-2-프로필-1H-이미다졸-1-일)티아졸-5-일)아세트아미드

[0445] 플라스크(N₂로 뒤충전된)에 N-(4-브로모-2-메틸티아졸-5-일)아세트아미드 (400 mg, 1.7 mmol), CuI(324 mg, 1.7 mmol) 및 Cs₂CO₃(1.6 g, 5.1 mmol)를 충전했다. DMF(9.0 mL) 중의 트랜스-N,N'-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(CAS: 61798-24-1, 242 mg, 1.7 mmol) 및 4-메틸-2-프로필-1H-이미다졸(230 mg, 1.9 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 밤새 90℃에서 교반시켰다. 상기 혼합물을 실온에서 냉각시킨 후에, 혼합물을 시린지 필터(DMF로 세척된)를 통해 여과시켰다. 여과액을 prep-HPLC로 정제하여 60 mg의 순수한 표제 화합물을 수득했다.

[0446] LC-MS: m/z 235 (M+H), RT=1.21분.

[0447] 3.6 2,5,6-트리메틸-8-프로필-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센

[0448] N-(2-메틸-4-(4-메틸-2-프로필-1H-이미다졸-1-일)티아졸-5-일)아세트아미드(60 mg, 0.2 mmol)을 포스포러스 옥시클로라이드(5 mL)에 현탁시키고 P₂O₅(280 mg, 2 mmol)을 빠르게 첨가했다. 생성된 혼합물을 밀봉된 튜브에서 밤새 130℃로 가열하였다. POC₃를 증발시킨 후에, 잔류물을 매우 조심스럽게 빙수로 찬침시켰다. 상기 혼합물은 포화된 Na₂CO₃ 용액으로 중화시키고 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층은 Na₂SO₄로 건조시키고

고 농축시키고 prep-HPLC로 정제시켜 4 mg의 표제 화합물을 수득했다.

[0449] LC-MS: m/z 261 (M+H), RT=1.67분;

[0450] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.44 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.03(t, J = 7.2 Hz, 3H)

[0451] 실시예 4:

[0452] 2-브로모-5,6-디메틸-8-프로필-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센

[0453] CHCl_3 (10 mL) 중의 실시예 1로부터의 5,6-디메틸-8-프로필-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센(40 mg, 0.16 mmol) 용액에 Br_2 (78 mg, 0.5 mmol)을 첨가하였고, 그 후 상기 용액을 실온에서 밤새 교반시켜 갈색 용액을 수득했다. LC-MS는 표제 화합물 30%와 5,6-디메틸-8-프로필-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센 35%를 나타냈다. 반응 혼합물을 포화된 NaHSO_3 용액으로 희석시켰다. 수성 층은 DCM (3 x 10 mL)으로 추출했다. 배합된 유기 층은 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 및 농축시켰다.

[0454] LC-MS: m/z 325 (M+H), RT=1.59분.

[0455] 실시예 5:

[0456] 2-메톡시-5,6-디메틸-8-프로필-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센

[0457] 2-브로모-5,6-디메틸-8-프로필-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센을 5 mL의 메탄올에 용해시키고, 나트륨 메톡사이드(4.98 mg, 0.092 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 교반시켰다. LC-MS는 2-브로모-5,6-디메틸-8-프로필-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센의 완전한 소비를 나타냈다. 감압 하에서 용매의 제거 후에, 5 mL의 물 및 10 mL의 EA를 첨가하였다. 유기 층을 농축시켰고, 조 생성물을 prep-HPLC로 정제시켜 4 mg의 표제 화합물을 수득했다.

[0458] LC-MS: m/z 277 (M+H), RT=1.70분;

[0459] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.20 (s, 3H), 3.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.77(s, 3H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0460] 실시예 6:

[0461] 5,6-디메틸-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센

[0462] 6.1 N-(4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)티아졸-5-일)아세트아미드

[0463] 실시예 1.5로부터의 N-(4-브로모티아졸-5-일)아세트아미드(1 g, 4.52 mmol), CuI (869 mg, 4.52 mmol) 및 Cs_2CO_3 (2.9 g, 9.1 mmol)을 플라스크(N_2 로 뒤충전된)에서 배합시켰다. DMF (10 mL) 중의 트랜스-N,N'-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(630 mg, 4.52 mmol) 및 4-메틸-1H-이미다졸(446 mg, 5.4 mmol)을 첨가하였고, 상기 혼합물을 밤새 90°C에서 교반시켰다. 상기 혼합물을 실온에서 냉각시킨 후에, 혼합물을 시린지 필터(DMF 로 세척된)를 통해 여과시켰다. 여과액을 prep-HPLC로 정제시켜 200 mg의 순수한 표제 화합물을 수득했다(수율: 20%).

- [0464] LC-MS: m/z 223 (M+H), RT=1.12분;
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 12.73 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)
- [0465]
- [0466] 6.2 5,6-디메틸-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센
- [0467] N-(4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)티아졸-5-일)아세트아미드(50 mg, 0.23 mmol)을 포스포러스 옥시클로라이드(5 mL)에 현탁시키고 P₂O₅(326 mg, 2.3 mmol)를 빠르게 첨가하였다. 생성된 혼합물을 24시간 동안 밀봉된 튜브에서 160℃로 가열하였다. POCl₃를 증발시킨 후에, 잔류물을 매우 조심스럽게 빙수로 퀀칭시켰다. 상기 혼합물은 포화된 Na₂CO₃ 용액으로 중화시켰고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축(조 생성물은 또한 다음 단계를 위해 직접 사용될 수 있다)시키고, prep-HPLC로 정제시켜 15 mg의 표제 화합물을 수득했다(수율: 33%).
- [0468] LC-MS: m/z 205 (M+H), RT=1.29분;
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.82 (s, 3H)
- [0469]
- [0470] 실시예 7:
- [0471] 8-브로모-5,6-디메틸-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센
- [0472] 5,6-디메틸-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센(300 mg, 1.469 mmol)을 아세트니트릴(50 mL)에 용해시키고, 1-브로모피롤리딘-2,5-디온(131 mg, 0.734 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 1시간 동안 약 20℃에서 교반시켰다. 감압 하에서 용매의 제거 후에, 조 생성물을 prep-HPLC로 정제시켜 60 mg의 표제 화합물을 수득했다(수율: 15%).
- [0473] LC-MS: m/z 285 (M+H), RT=1.53분;
- [0474] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.84 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.80 (s, 3H)
- [0475] 실시예 8:
- [0476] 3-(5,6-디메틸-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센-8-일)-벤즈아미드
- [0477] 아르곤 분위기 하에서, 5 mL의 마이크로파 반응 바이알에 DMF(3 mL) 중의 실시예 7로부터의 8-브로모-5,6-디메틸-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센(10 mg, 0.035 mmol), 3-카바모일페닐보론산(9 mg, 0.053 mmol) 및 Cs₂CO₃(23 mg, 0.071 mmol)을 충전했고, 그 후 Pd(dppf)Cl₂(3 mg, 3.5 μmol)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 전자레인지에서 1시간 동안 100℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 여과시켰고, 상기 여과액을 Prep-HPLC로 정제시켜 백색 고체로서 표제 화합물(6 mg, 수율: 52%)을 수득했다.
- [0478] LC-MS: m/z 324 (M+H), RT=1.31분;
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 9.10 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03(s, 1H), 8.80-7.97 (m, 2H), 7.58 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.43(s, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.80 (s, 3H)
- [0479]

[0480] 실시예 9 내지 11의 화합물은 실시예 8에 나타난 것과 같은 방법에 따라 제조되었다.

[0481] 실시예 9:

[0482] 5,6-디메틸-8-(2-메틸-피리딘-3-일)-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센

[0483] LC-MS: m/z 296 (M+H), RT=1.34분;

[0484] ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 9.03 (s, 1H), 8.60-8.58 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 2.87 (s, 3 H), 2.80 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)

[0485] 실시예 10:

[0486] 5,6-디메틸-8-(2-메틸-피리딘-4-일)-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센

[0487] LC-MS: m/z 296 (M+H), RT=1.40분;

[0488] ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 9.17 (s, 1H), 8.56 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.71 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 2.87 (s, 3 H), 2.80 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)

[0489] 실시예 11:

[0490] 5,6-디메틸-8-(6-메틸-피리딘-3-일)-3-티아-1,4,7,8a-테트라아자-as-인다센

[0491] LC-MS: m/z 296 (M+H), RT=1.39분;

[0492] ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 9.13 (s, 1H), 8.95 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.15(d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 2.85 (s, 3 H), 2.79 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)

[0493] II. 생물학적 실험

[0494] a) PDE 활성의 측정

[0495] 재조합 PDE 단백질은 PDE 활성의 측정을 위해 시험관내 효소 반응에 사용된다. PDE10A(인간, 랫트 및 마우스 PDE10) 및 PDE 1, 3, 4 및 5의 이소형(isoform)들을 포함하는 이들 재조합 단백질은 상업적 판매처 BPS Bioscience에서 구입했다. PDE의 효소 활성은 HTRF 기술을 사용하여 CisBio(IBA)로부터의 cAMP 측정 키트에 의해 측정되었다.

[0496] PDE 효소 반응을 효소 및 기질을 함유하는 검정 완충액(20mM Tris-HCl pH 7.5, 10mM MgCl_2 , 0.1% 소 혈청 알부민) 중에서 수행했다. PDE 효소 농도는, 각 효소의 고유 활성에 따라, 10pM 내지 250pM의 범위였다. 검정에 사용된 기질 사이클릭 뉴클레오티드(cAMP 또는 cGMP) 농도는 PDE10에 대해 20nM이며, 다른 PDE에 대해서는 100nM이었다. 화합물의 억제 효과는 효소 검정에서 다양한 농도의 억제제를 항온처리함으로써 결정되었다. 통상적으로, 화합물을 DMSO로 일렬 희석한 다음, 검정 완충액으로 추가로 희석했다. 그 다음, 다양한 농도의 화합물을 PDE 효소와 혼합했다. 반응을 사이클릭 뉴클레오티드 기질의 첨가에 의해 개시하고, 29°C에서 60분 동안 항온 처리했다. 반응을 검정 키트로부터의 용해 완충액의 첨가에 의해 중지했다. 용해 완충액 중의 cAMP-d2 및 안티-cAMP 크립테이트는 PDE 가수분해 반응으로부터 남아있는 cAMP의 수준을 검출했다. PDE 활성은 상기 반응에서 남아있는 cAMP의 양과 역으로 서로 관련되며, 억제되지 않은 대조군(100%)의 활성 백분율로 전환될 수 있다. 따라서, 억제제의 IC_{50} 값은 억제제 농도를 그 농도에서의 PDE 활성에 대해 플롯팅함으로써 얻을 수 있다. 그 결과는 표 1에서 보여준다.

표 1

실시예	IC ₅₀
1	++
3	+++
5	+++
8	+++
9	+++
10	++

[0497]

[0498]

1) +++: IC₅₀<100nM

[0499]

++: 100nM ≤ IC₅₀ ≤ 200nM

[0500]

+: 200nM < IC₅₀ < 500nM

[0501]

b) 미소체 반감기의 결정

[0502]

본 발명의 화합물의 대사 안정성은 다음 검정에서 결정되었다.

[0503]

시험 물질은 다음과 같이 0.5 μM 농도에서 항온처리하였다:

[0504]

0.5 μM 시험 물질을 미세역가(microtiter) 플레이트에서 37℃에서 5분 동안 pH 7.4의 0.05M 인산칼륨 완충액 중에서 상이한 종들(랫트, 인간 또는 다른 종들)로부터의 간 미소체와 함께 예비 항온처리한다. 상기 반응은 NADPH(1 mg/mL)를 첨가하여 개시한다. 0, 5, 10, 15, 20 및 30분 후, 50 μl 분취액을 옮겨 놓고, 반응을 즉시 중지시키고, 동일한 용적의 아세트니트릴로 냉각시킨다. 샘플을 분석할 때까지 동결시킨다. 분해되지 않은 시험 물질의 잔류 농도는 MSMS에 의해 측정된다. 반감기(T_{1/2})는 시험 물질의 신호/단위 시간 플롯의 구배로부터 결정되며, 1차 동력학이라 가정하면, 경시적으로 화합물의 농도의 감소로부터 시험 물질의 반감기를 계산하는 것이 가능하다. 미소체 청소율(mCl)은 $mCl = \ln 2 / T_{1/2} / (\text{미소체 단백질의 함량, mg/ml 단위}) \times 1000 [\text{ml/min/mg}]$ 으로부터 계산된다(다음 참조로부터 변형됨: Di, The Society for Biomolecular Screening, 2003, 453-462; Obach, DMD, 1999 vol 27. N 11, 1350-1359). 결과는 표 2에서 보여준다.

표 2

Ex.	랫트 mCl ⁽²⁾ [μl min ⁻¹ mg ⁻¹]	인간 mCl ⁽²⁾ [μl min ⁻¹ mg ⁻¹]
1	+	++
3	o	+
5	o	o
8	++	++
9	++	++
11	+	+

[0505]

[0506]

Ex. 실시예

[0507]

mCl 미소체 청소율

[0508]

2) ++: <100 μl min⁻¹ mg⁻¹

[0509] + : $100 - 220 \mu\ell \text{ min}^{-1} \text{ mg}^{-1}$

[0510] o : $> 220 \mu\ell \text{ min}^{-1} \text{ mg}^{-1}$