



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0036306
 (43) 공개일자 2010년04월07일

(51) Int. Cl.
C07D 487/14 (2006.01) *C07D 403/14* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) *A01N 43/42* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2010-7000331
 (22) 출원일자 2008년06월06일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2010년01월07일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2008/066211
 (87) 국제공개번호 WO 2008/154447
 국제공개일자 2008년12월18일
 (30) 우선권주장
 60/943,000 2007년06월08일 미국(US)

(71) 출원인
헬리콘 테라퓨틱스 인코퍼레이티드
 미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 러스크 블레바드 7473
 (72) 발명자
카플란 아란 피.
 미국 캘리포니아 92127 샌 디에고 랜 브루프 드라이브 9785
굽타 바르샤
 미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 러스크 블러바드 7473
웨슬리 안 더블유.에프.
 미국 코네티컷 06437 길포드 스톤 웬스 레인 1
 (74) 대리인
특허법인에이아이피

전체 청구항 수 : 총 60 항

(54) 치료용 피라졸로나프티리딘 유도체

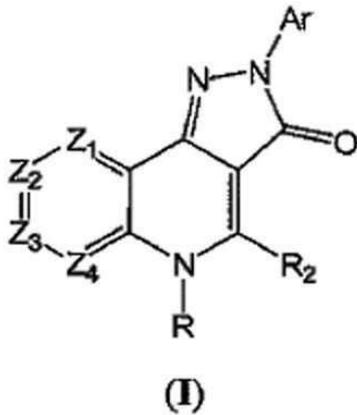
(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 신규 화학 계열, GABA_A 수용체의 벤조디아제핀 부위에 결합하여 GABA_A를 의 α5 서브타입을 음성적으로 조절하기 위한 그의 사용 방법, 및 GABA_A 수용체 관련 장애의 치료용 약물의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물의 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 동물에 투여하는 단계를 포함하는 동물의 하나 이상의 GABA_A 서브타입을 조절하는 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I) 의 화합물 또는 그의 토토머, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염:

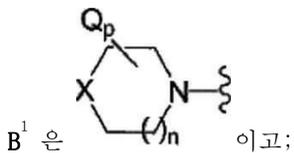


상기 화학식에서,

R 은 수소, 또는 산화물이고;

Z₁, Z₂, Z₃, 및 Z₄ 는 각각 독립적으로 N, 또는 C(R₁)이고, 여기서 Z₁, Z₂, Z₃, 또는 Z₄ 중 적어도 하나는 N 이고 Z₁, Z₂, Z₃, 또는 Z₄ 중 적어도 2개는 C(R₁)이고;

각 R₁ 은 수소, 히드록시, 할로, 시아노, B¹, -CONR_aR_b, -NR_aR_b, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 아미노(C₁-C₆)알킬, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C₁-C₆)알킬, 및 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C₁-C₆)알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 적어도 하나의 R₁ 은 B¹ 이고;



R₂ 는 수소, 히드록시, 할로, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C₁-C₆)알킬, 및 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C₁-C₆)알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

각 R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, (C₁-C₆)알킬아릴, -S(O)_z(C₁-C₆)알킬, -S(O)_z아릴, -C(O)(C₁-C₆)알킬, -C(O)NR_c(C₁-C₆)알킬, -C(O)NR_c아릴, -C(O)O(C₁-C₆)알킬, 아릴OC(O)- 또는 아릴C(O)- 이거나, R_a 및 R_b 는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 R_d 로 임의 치환된 헤테로사이클 기를 형성하고; 여기서 상기 헤테로사이클 기는 임의로 O (산소), S (황), 및 NR_c 로부터 선택된 하나 이상의 기를 포함하고;

각 R_c 는 독립적으로 수소, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, -C(O)O(C₁-C₆)알킬, -C(O)O아릴, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 아릴O(C₁-C₆)알킬, -C(O)NR_c(C₁-C₆)알킬, -C(O)NR_c아릴, -S(O)_z(C₁-C₆)알킬, -S(O)_z아릴, -C(O)(C₁-C₆)알킬, 아릴C(O)-, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C₁-C₆)알킬, 또는 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C₁-C₆)알콕시이고;

각 R_d 는 독립적으로 수소, 할로, 옥소, 히드록시, -C(O)NR_aR_b, -NR_aR_b, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C₁-C₆)알킬, 및 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C₁-C₆)알콕시

이고;

각 R_e 및 R_f 는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, (C₁-C₆)알킬아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, -C(O)(C₁-C₆)알킬, -S(O)₂(C₁-C₆)알킬, -S(O)₂NR_g(C₁-C₆)알킬, -S(O)₂아릴, -C(O)NR_g(C₁-C₆)알킬, -C(O)(C₁-C₆)알킬, 아릴C(O)-, 아릴OC(O)-, 또는 -C(O)O(C₁-C₆)알킬로부터 선택되고;

R_g 는 수소, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 또는 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;

Ar 은 하나 이상의 M 으로 임의 치환된 아릴 또는 하나 이상의 M 으로 임의 치환된 헤테로아릴이고;

각 Q 는 독립적으로 수소, 할로, 옥소, 히드록시, -C(O)NR_bR_b, -NR_bR_b, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C₁-C₆)알킬, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C₁-C₆)알콕시, 하나 이상의 R_d 로 임의 치환된 (C₁-C₆)알킬, 하나 이상의 R_d 로 임의 치환된 히드록시(C₁-C₆)알킬, 하나 이상의 R_d 로 임의 치환된 아릴, 또는 하나 이상의 R_d 로 임의 치환된 아릴(C₁-C₆)알킬이고;

각 M 은 독립적으로 수소, 할로, CF₃, CF₂H, 히드록시, 시아노, 니트로, (C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, -NR_bR_b, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클이고;

각 X 는 독립적으로 NL, 산소, C(Q)₂, 또는 S(O)_z 이고;

각 L 은 독립적으로 수소, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, -C(O)O(C₁-C₆)알킬, -C(O)O아릴, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 아릴O(C₁-C₆)알킬, -CONR_bR_f, -S(O)_z(C₁-C₆)알킬, -S(O)_z아릴, -C(O)(C₁-C₆)알킬, 아릴C(O)-, -C(O)NR_g(C₁-C₆)알킬, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C₁-C₆)알킬, 또는 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C₁-C₆)알콕시이고;

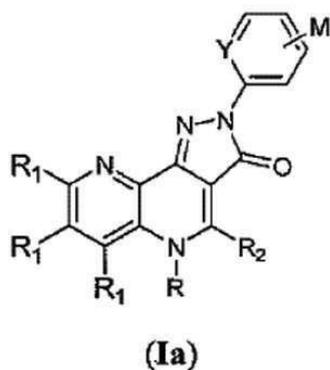
p 는 0, 1, 2 및 3 으로부터 선택된 정수이고;

z 는 0, 1, 및 2 로부터 선택된 정수이고;

n 는 0, 1, 및 2 로부터 선택된 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 **Ia**:

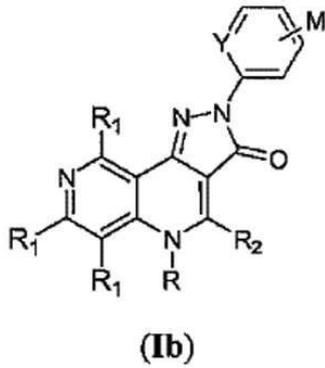


(여기서, Y 는 CM 또는 N 임)

을 갖는 화합물 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 **Ib**:



(여기서, Y 는 CM 또는 N 임)

을 갖는 화합물 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

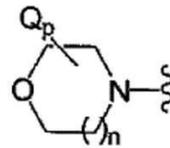
제2항에 있어서, 적어도 하나의 X 는 NL 인 화합물.

청구항 5

제3항에 있어서, 적어도 하나의 X 는 NL 인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, Y 는 CM 또는 N 이고; 적어도 하나의 B¹ 은



인 화합물.

청구항 7

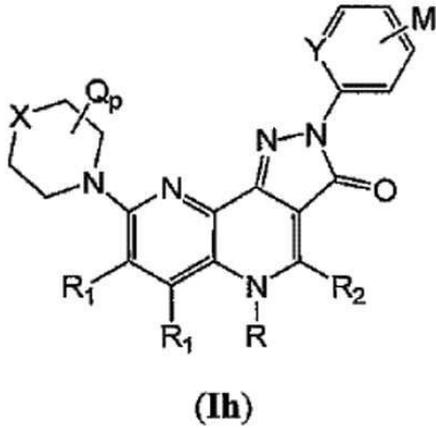
제6항에 있어서, Z₁ 은 N 인 화합물.

청구항 8

제6항에 있어서, Z₂ 는 N 인 화합물.

청구항 9

제2항에 있어서, 화학식 **Ih**:



(여기서, Y 는 CM 또는 N 임)

을 갖는 화합물 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

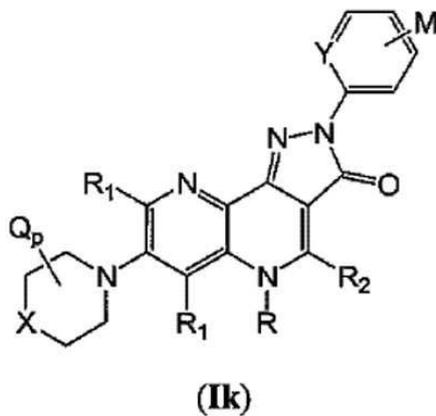
제9항에 있어서, 적어도 하나의 X 는 NL 인 화합물.

청구항 11

제7항에 있어서, 적어도 하나의 X 는 산소인 화합물.

청구항 12

제2항에 있어서, 화학식 **Ik**:



(여기서, Y 는 CM 또는 N 임)

을 갖는 화합물 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

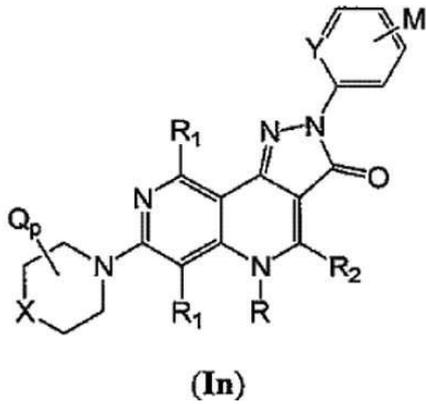
제12항에 있어서, 적어도 하나의 X 는 NL 인 화합물.

청구항 14

제12항에 있어서, 적어도 하나의 X 는 산소인 화합물.

청구항 15

제3항에 있어서, 화학식 In:



(여기서, Y 는 CM 또는 N 임)

을 갖는 화합물 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

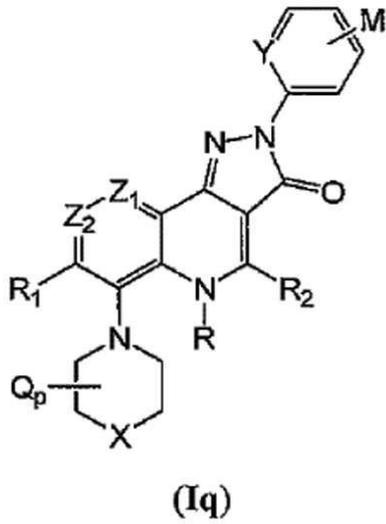
제15항에 있어서, 적어도 하나의 X 는 NL 인 화합물.

청구항 17

제15항에 있어서, 적어도 하나의 X 는 산소인 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, 화학식 Iq:



(여기서, Y 는 CM 또는 N 임)

을 갖는 화합물 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제18항에 있어서, Z₁ 은 N 이고; Z₂ 는 C(R₁) 인 화합물.

청구항 20

제18항에 있어서, Z₂ 은 N 이고; Z₁ 는 C(R₁) 인 화합물.

청구항 21

제19항에 있어서, 적어도 하나의 X 는 NL 인 화합물.

청구항 22

제20항에 있어서, 적어도 하나의 X 는 NL 인 화합물.

청구항 23

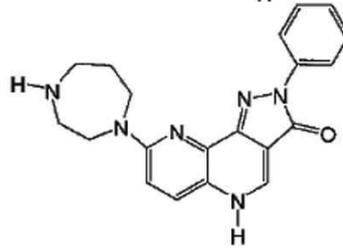
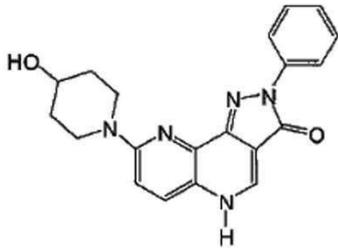
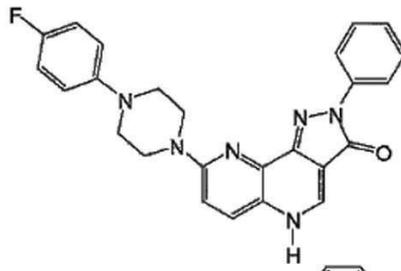
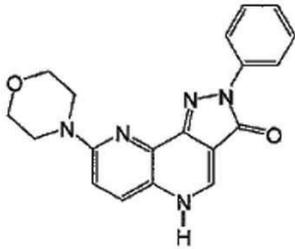
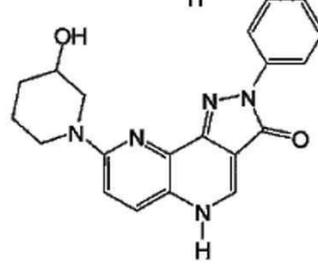
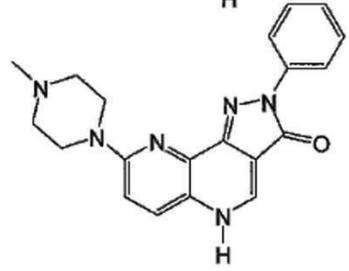
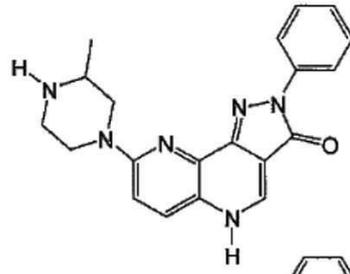
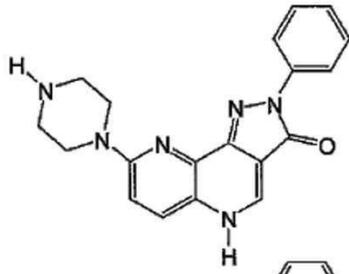
제19항에 있어서, 적어도 하나의 X 는 산소인 화합물.

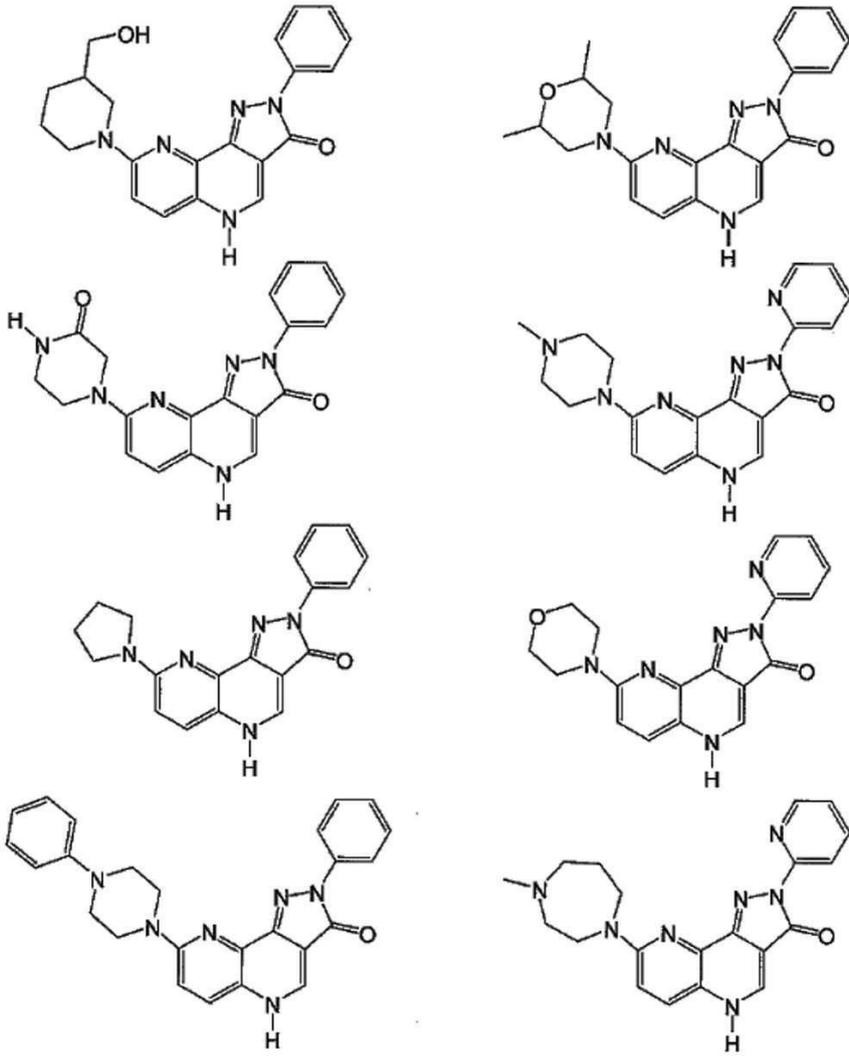
청구항 24

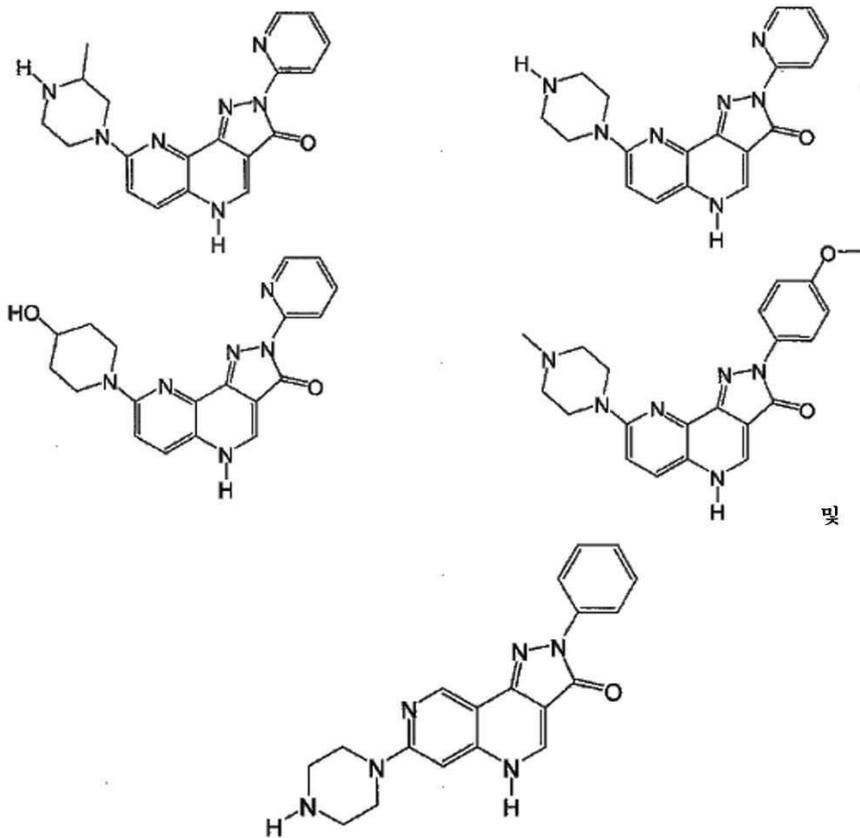
제20항에 있어서, 적어도 하나의 X 는 산소인 화합물.

청구항 25

제1항에 있어서, 하기:







로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

- a) 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물; 및
- b) 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 27

유효량의 제1항의 화합물 또는 제26항의 약학적 조성물을 동물에 투여함을 포함하는, 동물의 하나 이상의 GABA_A 서브타입을 조절하는 방법 .

청구항 28

제27항에 있어서, 조절은 음성적인 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 조절은 양성적인 방법.

청구항 30

제27항에 있어서, GABA_A 서브타입은 GABA_A α5 인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 조절은 음성적인 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 조절은 양성적인 방법.

청구항 33

인지기능 장애가 치료되는 조건 하에서 유효량의 제1항의 화합물 또는 제26항의 약학적 조성물을 동물에 투여함을 포함하는, 동물의 인지기능 장애의 치료 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 동물의 하나 이상의 GABA_A 서브타입은 음성적으로 조절되는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, GABA_A 서브타입은 GABA_A α5 인 방법.

청구항 36

제33항에 있어서, 동물은 포유동물인 방법.

청구항 37

제33항에 있어서, 동물은 고령의 동물인 방법.

청구항 38

제33항에 있어서, 인지기능 장애는 알츠하이머병, 치매 또는 다른 퇴행성신경 질환인 방법.

청구항 39

정신 장애가 치료되는 조건 하에서 유효량의 제1항의 화합물 또는 제26항의 약학적 조성물을 동물에 투여함을 포함하는, 동물의 정신 장애의 치료 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 정신 장애는 불안 장애, 수면 장애, 우울증, 또는 정신분열증인 방법.

청구항 41

기억이 증가되는 조건 하에서 유효량의 제1항의 화합물을 동물에 투여함을 포함하는, 동물의 인지 기능을 증가시키는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 동물은 건강한 것인 방법.

청구항 43

제41항에 있어서, 기억은 장기 기억인 방법.

청구항 44

제41항에 있어서, 기억은 단기 기억인 방법.

청구항 45

동물의 하나 이상의 GABA_A 서브타입의 조절용 의약을 제조하기 위한, 제1항의 화합물 또는 제26항의 약학적 조성물의 용도.

청구항 46

제45항에 있어서, GABA_A 서브타입은 GABA_A α5 인 용도.

청구항 47

제45항에 있어서, 조절은 음성적인 용도.

청구항 48

제45항에 있어서, 조절은 양성적인 용도.

청구항 49

제46항에 있어서, 화합물은 GABA_A α5 서브타입을 음성적으로 조절하는 용도.

청구항 50

동물의 인지기능 장애의 치료용 의약을 제조하기 위한, 제1항의 화합물 또는 제26항의 약학적 조성물의 용도.

청구항 51

동물의 정신 장애의 치료용 의약을 제조하기 위한, 제1항의 화합물 또는 제26항의 약학적 조성물의 용도.

청구항 52

제51항에 있어서, 정신 장애는 불안 장애, 수면 장애, 우울증, 또는 정신분열증인 용도.

청구항 53

동물의 $\alpha 5$ 이외의 GABA_A α 서브타입의 조절에 의해 개선되는 장애의 치료용 의약을 제조하기 위한, 제1항의 화합물 또는 제26항의 약학적 조성물의 용도.

청구항 54

제53항에 있어서, 조절은 양성적인 용도.

청구항 55

제53항에 있어서, 조절은 음성적인 용도.

청구항 56

기억이 증가되는 조건 하에서 동물의 인지 기능을 증가시키기 위한 의약을 제조하기 위한, 제1항의 화합물 또는 제26항의 약학적 조성물의 용도.

청구항 57

제56항에 있어서, 동물은 건강한 것인 용도.

청구항 58

제56항에 있어서, 기억은 장기 기억인 용도.

청구항 59

제56항에 있어서, 기억은 단기 기억인 용도.

청구항 60

동물에서의 GABA_A $\alpha 5$ 서브타입을 음성적으로 조절시켜 동물의 인지 기능을 증가시키기 위한 의약을 제조하기 위한, 제1항의 화합물 또는 제26항의 약학적 조성물의 용도.

명세서

기술분야

본 발명은 인지 향상을 위한 치료법에 사용하기 위한 GABA_A $\alpha 5$ 의 조절제로서의 피라졸로나프티리딘

[0001]

(pyrazolonaphthyridine)의 신규 유도체의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 억제성 신경전달물질인 γ -아미노부티르산(GABA)은 두 가지 다른 부류의 수용체인 GABA_A 및 GABA_B에 대한 리간드로 작용한다. GABA_A 부류는 리간드-개폐 이온 채널(ligand-gated ion channel)인 반면 GABA_B는 기본형의 7개의 트랜스멤브레인 G-단백질이 결합된 수용체이다. GABA_A 수용체는 α , β , γ 및 δ 를 포함하는 수많은 소단위체(subunit)로 구성된다. GABA_A 수용체의 각각의 소단위체를 클로닝하여 지금까지 6개의 α 소단위체, 3개의 β 소단위체, 3개의 γ 소단위체 및 1개의 δ 소단위체의 존재가 확인되었다. 상기 수용체의 전체 구조는 적어도 하나의 α 소단위체, 하나의 β 소단위체 및 하나의 γ 소단위체를 최소 소단위체로 필요로 하는 오량체(pentamer)이다.

[0003] 모두가 자연 내에 존재하지는 않지만, 상기 언급한 소단위체들의 다양성으로 인하여 GABA_A 수용체를 구성하는 소단위체의 10,000가지 이상의 조합이 가능하다. 생물학적 관련성을 갖는다고 확인된 특정 조합(랫트의 뇌에 상대적으로 풍부함)에는 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ (43%), $\alpha 2\beta 2/3\gamma 2$ (18%), $\alpha 3\beta \gamma 2/3$ (17%), $\alpha 2\beta \gamma 1$ (8%), $\alpha 5\beta 3\gamma 2/3$ (4%), $\alpha 6\beta \gamma 2$ (2%), $\alpha 6\beta \delta$ (2%) 및 $\alpha 4\beta \delta$ (3%)가 포함된다(Barnard, E.A., *et al.* (1998) *Pharmacol. Rev.* 50: 291-313, 전체가 본 명세서에 통합됨).

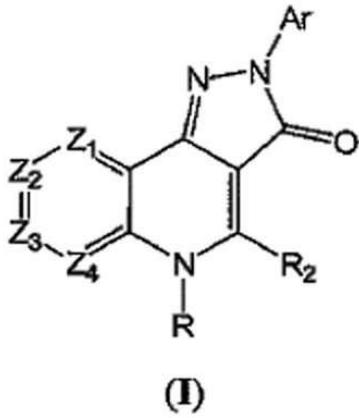
[0004] 벤조디아제핀(benzodiazepine), 스테로이드(steroid), 바르비투레이트(barbiturate), 에탄올 및 경련유발제(convulsant, 예를 들어 피크로톡신)에 대한 부위를 포함하여, GABA_A 수용체 상에는 상기 수용체의 활성을 조절하는 수많은 다른 소분자 결합 부위가 존재한다. 상기 GABA 결합 부위는 α/β 경계면에 위치해 있다. 많은 약학적 연구들은 α/γ 경계면에 위치해 있는 벤조디아제핀 결합 부위(BZ 부위)에 결합하는 화합물들을 동정하는데 투자되어왔다. GABA의 결합은 약물들이 BZ-부위에 결합함으로써 주로 조절되며, 이는 수많은 다른 약리학 적 반응을 일으킬 수 있다. GABA_A 기능의 작용제(agonist)인 디아제팜 및 졸피뎀과 같은 약물들은 불안완화제(anxiolytic agent)로 역사적 성공을 거두어왔다(Muller, W.E. (1988) *Drugs of Today* 24: 649-663, 전체가 본 명세서에 통합됨). 보다 최근의 연구는 이러한 약물들의 진정 및 최면 효과들이 주로 $\alpha 1$ 함유 수용체와의 상호작용 때문이라고 시사해 왔으며, 따라서 불안완화 활성은 유지하면서 진정성 부작용은 감소시키기 위하여 $\alpha 1\beta \gamma 2$ 보다 $\alpha 2\beta 2\gamma 2$ 및 $\alpha 3\beta \gamma 2$ 에 대한 선택적 활성을 갖는 약물을 탐색하는데 수많은 노력이 집중되어 왔다(Rudolph, U. F., *et al.* (1999) *Nature* 401 : 796-800, 전체가 본 명세서에 통합됨; Low, K.F., *et al.* (2000) *Science* 290: 131-134, 전체가 본 명세서에 통합됨; McKernan, R.M., *et al.* (2000) *Nat. Neurosci.* 3: 587-592, 전체가 본 명세서에 통합됨).

[0005] $\alpha 5$ -소단위체는 주로 기억 및 공간 탐색(spatial navigation) 역할을 하는 뇌의 일부인 해마에서 발견된다. 그 결과, 많은 연구들이 $\alpha 5$ -함유 GABA 수용체 기능과 인지 사이의 관련성을 밝히는데 초점이 맞춰져 왔다. 수많은 연구결과들은 $\alpha 5\beta \gamma 2/3$ GABA_A 수용체의 선택적 역작용(inverse agonism)이 수많은 동물 모델에서 기억 기능의 두드러진 향상을 나타낼 수 있음을 보여주었다. 특허 및 과학 문헌 모두에서 역작용제의 예가 증가해 왔다(Yokoyama, N., *et al.* (1982) *J Med. Chem.* 25: 337-339, 전체가 본 명세서에 통합됨; Takada, S., *et al.* (1988) *J Med. Chem.* 31 : 1738-1745, 전체가 본 명세서에 통합됨; Atack, J.R., *et al.* (2006) *European Journal of Pharmacology* 548: 77-82, 전체가 본 명세서에 통합됨). 인지기능 활성제의 바람직한 양상은 $\alpha 5$ 에는 음성 조절을 나타내지만 경련 또는 진정과 같은 부작용을 최소화하기 위하여 $\alpha 1$, $\alpha 2$ 또는 $\alpha 3$ 에는 낮은 조절을 나타내는 것이다. 아직까지, $\alpha 5$ 선택적인 GABA_A 음성 조절제가 시판된 적이 없었으며, 단지 제한적인 수만이 인간 임상 실험에 연구되어왔다.

발명의 내용

[0006] 발명의 요약

[0007] 본 발명은 GABA_A 수용체의 벤조디아제핀 부위에 결합시키고 GABA_A의 $\alpha 5$ 서브타입을 음성적으로 조절하는 신규 화학 시리즈의 조성물 및 용도를 기재하고 있다. 화학식 I의 일반적인 구조는 하기와 같다:



[0008]

[0009]

화학식 I 의 화합물은 모든 가능한 화학 구조의 토토머(tautomer) 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0010]

본 발명의 실시예, 양태 및 변형예

[0011]

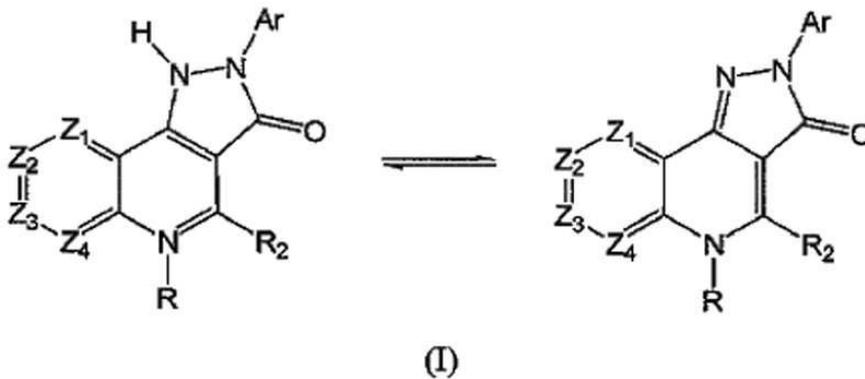
이하의 구조에서 화학식이 두 가지 토토머 구조의 혼합물로 묘사될 때, "R"의 정의는 왼편의 구조에서와 오른편의 구조에서 다를 수 있다고 인지된다. 예를 들어 화학식 (I)의 화합물에 있어서 왼편의 구조에서의 "R"의 정의는 없을 수 있고, 오른편 구조에서의 "R"의 정의는 수소일 수 있다. 토토머 구조로 표시되는 화합물들은 가능한 모든 토토머 형태 및 이의 혼합물로 존재할 수 있다. 더욱이, 화합물들은 양쪽의 그려진 모든 토토머 형태로 존재할 필요가 없다. 평형 상태에 있는 그렇지 않은 어느 한쪽의 그려진 구조에 의해 표시될 수 있는 화합물은 본 발명의 범주에 속한다.

[0012]

두 개의 토토머 형태는 일부 화학식을 위해 그려진다고 인지된다. 간결화를 위해, 일부(청구항 포함)에서, 제시된 화학식을 위해 오른편의 토토머 구조만이 그려지지만, 이는 다른 토토머 구조를 제외하고자 하는 것은 아니다. 화학식을 위하여 단지 하나의 토토머 형태만이 그려진 곳에서는 다른 토토머 형태도 또한 예상된다.

[0013]

본 발명의 하나의 실시형태는 화학식 (I) 의 화합물을 제공한다:



[0014]

화학식에서,

[0015]

R 은 부재이거나, 수소, 또는 산화물이고;

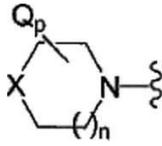
[0016]

Z₁, Z₂, Z₃, 및 Z₄ 는 각각 독립적으로 N, 또는 C(R₁)이고, 여기서 Z₁, Z₂, Z₃, 또는 Z₄ 중 적어도 하나는 N 이고 Z₁, Z₂, Z₃, 또는 Z₄ 중 적어도 2개는 C(R₁)이고;

[0017]

각 R₁ 은 수소, 히드록시, 할로, 시아노, B¹, -CONR_aR_b, -NR_aR_b, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로 사이클, 아미노(C₁-C₆)알킬, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C₁-C₆)알킬, 및 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C₁-C₆)알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 적어도 하나의 R₁ 은 B¹ 이고;

[0018]



[0019]

B^1 은 이고;

[0020]

R_2 는 수소, 히드록시, 할로, 히드록시(C_1-C_6)알킬, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알킬, 및 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0021]

각 R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, (C_1-C_6)알킬아릴, $-S(O)_z(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(O)_z$ 아릴, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)NR_g(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)NR_g$ 아릴, $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, 아릴 $O(C_1-C_6)$ 또는 아릴 $C(O)-$ 이거나, R_a 및 R_b 는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 R_d 로 임의 치환된 헤테로사이클 기를 형성하고; 여기서 상기 헤테로사이클 기는 임의로 O (산소), S (황), 및 NR_c 로부터 선택된 하나 이상의 기를 포함하고;

[0022]

각 R_c 는 독립적으로 수소, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)O$ 아릴, (C_1-C_6)알콕시(C_1-C_6)알킬, 히드록시(C_1-C_6)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 아릴 $O(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)NR_g(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)NR_g$ 아릴, $-S(O)_z(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(O)_z$ 아릴, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, 아릴 $C(O)-$, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알킬, 또는 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알콕시이고;

[0023]

각 R_d 는 독립적으로 수소, 할로, 옥소, 히드록시, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aR_b$, 히드록시(C_1-C_6)알킬, 아릴, 아릴(C_1-C_6)알킬, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알킬, 및 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알콕시이고;

[0024]

각 R_e 및 R_f 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, (C_1-C_6)알킬아릴, 아릴(C_1-C_6)알킬, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(O)_z(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(O)_zNR_g(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(O)_z$ 아릴, $-C(O)NR_g(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, 아릴 $C(O)-$, 아릴 $O(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택되고;

[0025]

R_g 는 수소, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 또는 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알킬이고;

[0026]

Ar 은 하나 이상의 M 으로 임의 치환된 아릴 또는 하나 이상의 M 으로 임의 치환된 헤테로아릴이고;

[0027]

각 Q 는 독립적으로 수소, 할로, 옥소, 히드록시, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aR_b$, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알킬, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알콕시, 하나 이상의 R_d 로 임의 치환된 (C_1-C_6)알킬, 하나 이상의 R_d 로 임의 치환된 히드록시(C_1-C_6)알킬, 하나 이상의 R_d 로 임의 치환된 아릴, 또는 하나 이상의 R_d 로 임의 치환된 아릴(C_1-C_6)알킬이고;

[0028]

각 M 은 독립적으로 수소, 할로, CF_3 , CF_2H , 히드록시, 시아노, 니트로, (C_1-C_6)알킬, 히드록시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, $-NR_aR_b$, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클이고;

[0029]

각 X 는 독립적으로 NL , 산소, $C(Q)_2$, 또는 $S(O)_z$ 이고;

[0030]

각 L 은 독립적으로 수소, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)O$ 아릴, (C_1-C_6)알콕시(C_1-C_6)알킬, 히드록시(C_1-C_6)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 아릴 $O(C_1-C_6)$ 알킬, $-CONR_fR_f$, $-S(O)_z(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(O)_z$ 아릴, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, 아릴 $C(O)-$, $-C(O)NR_g(C_1-C_6)$ 알킬, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알킬, 또는 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알콕시이고;

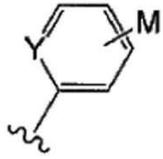
[0031]

p 는 0, 1, 2 및 3 으로부터 선택된 정수이고;

[0032]

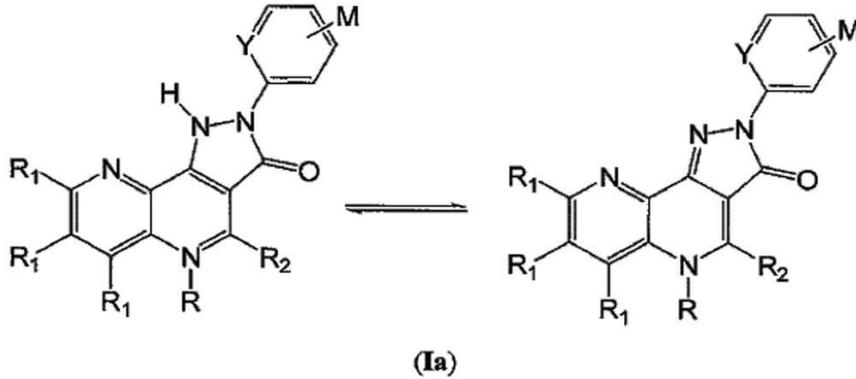
z 는 0, 1, 및 2 로부터 선택된 정수이고;

[0033] n 는 0, 1, 및 2 로부터 선택된 정수이다.



[0034] 어떤 실시형태에서, Ar 은 (여기서, Y 는 CM 또는 N 임)일 수 있다.

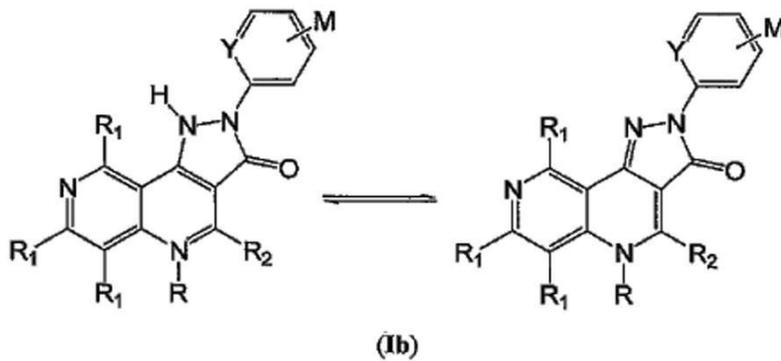
[0035] 하나의 실시형태에서, 화합물은 화학식 Ia 또는 그의 토토머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0036]

[0037] 여기서, Y 는 CM 또는 N 이다. 하나의 실시형태에서, X 는 NL 일 수 있다. 다른 실시형태에서, X 는 산소일 수 있다.

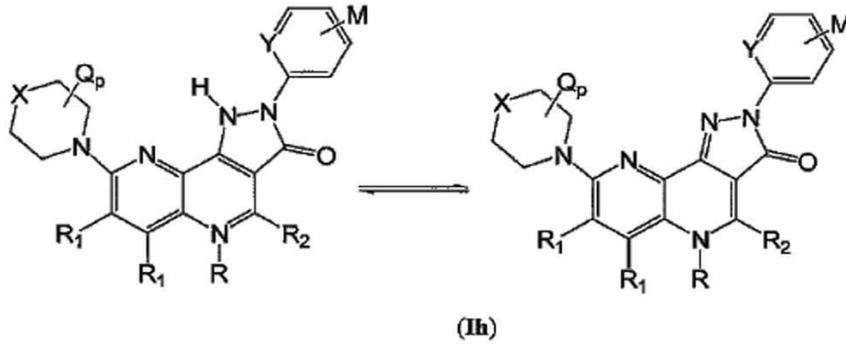
[0038] 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 Ib 또는 그의 토토머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0039]

[0040] 여기서, Y 는 CM 또는 N 이다. 하나의 실시형태에서, X 는 NL 일 수 있다. 다른 실시형태에서, X 는 산소일 수 있다.

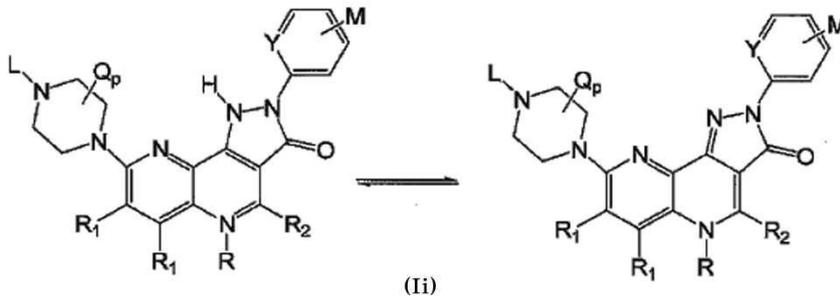
[0041] 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 **Ih** 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0042]

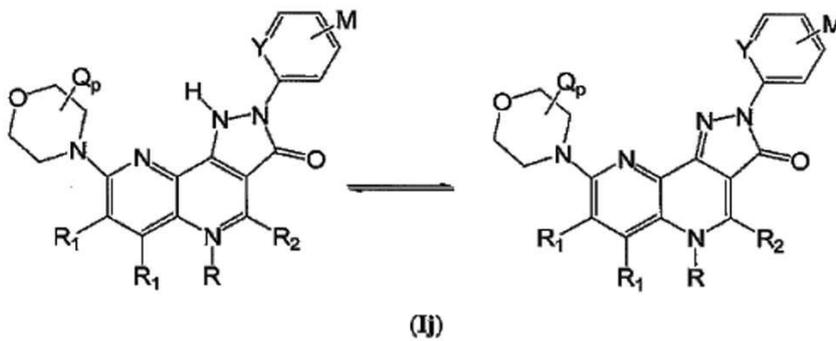
[0043] 여기서, Y 는 CM 또는 N 이다.

[0044] 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 **Ii** 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0045]

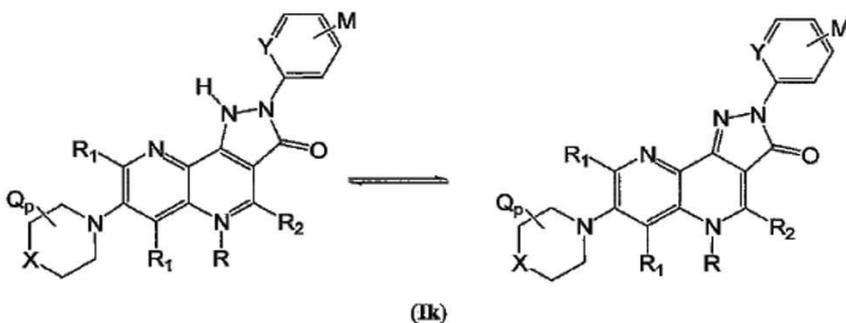
[0046] 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 **Ij** 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0047]

[0048] 여기서, Y 는 CM 또는 N 이다.

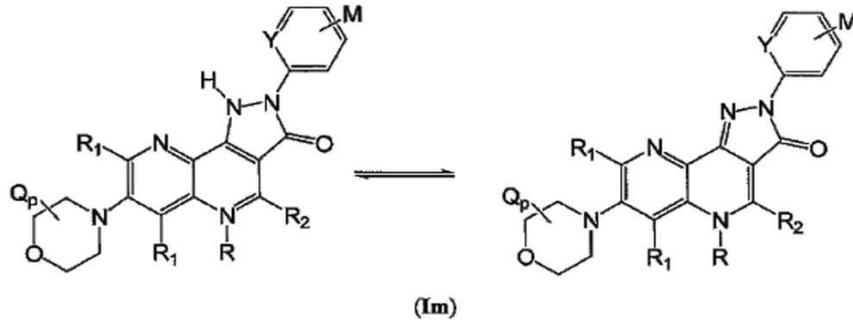
[0049] 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 **Ik** 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0050]

[0051] 여기서, Y 는 CM 또는 N 이다.

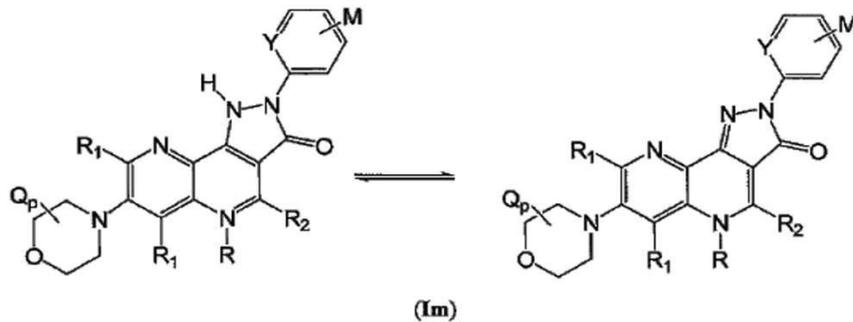
[0052] 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 II 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0053]

[0054] 여기서, Y 는 CM 또는 N 이다.

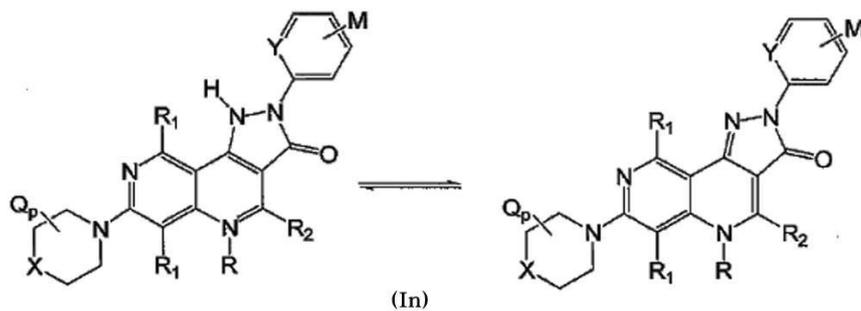
[0055] 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 Im 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0056]

[0057] 여기서, Y 는 CM 또는 N 이다.

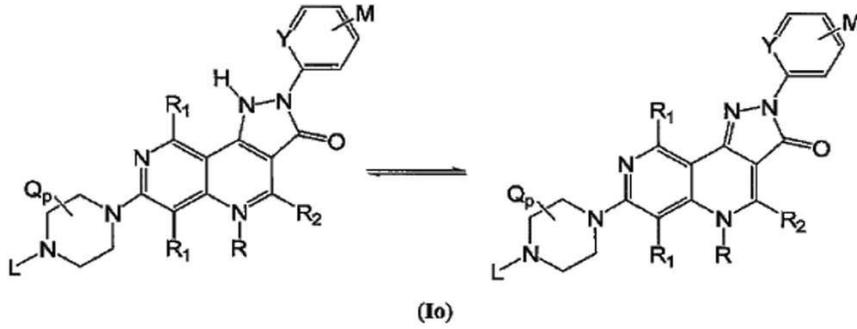
[0058] 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 In 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0059]

[0060] 여기서, Y 는 CM 또는 N 이다.

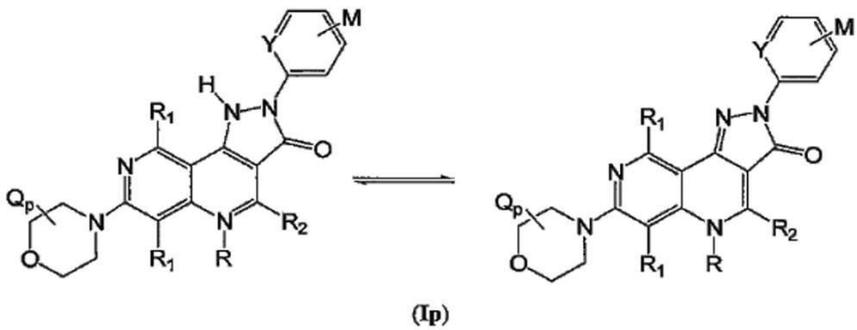
[0061] 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 I_o 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0062]

[0063] 여기서, Y 는 CM 또는 N 이다.

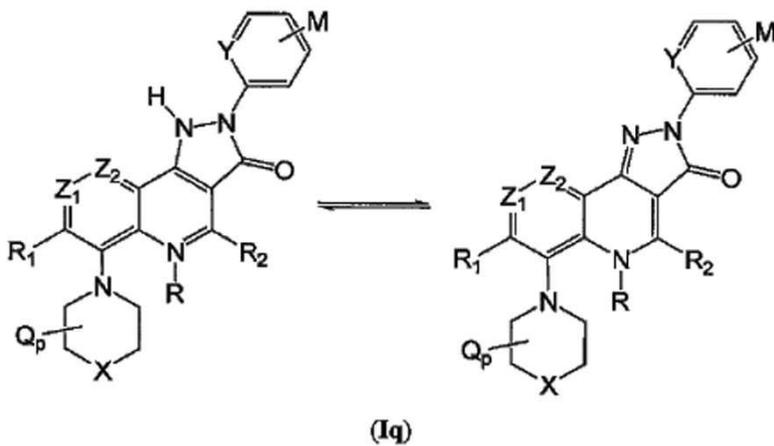
[0064] 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 I_p 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0065]

[0066] 여기서, Y 는 CM 또는 N 이다.

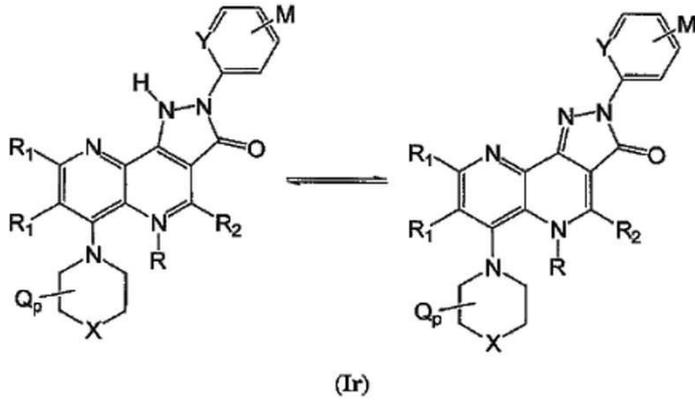
[0067] 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 I_q 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0068]

[0069] 여기서, Y 는 CM 또는 N 이다.

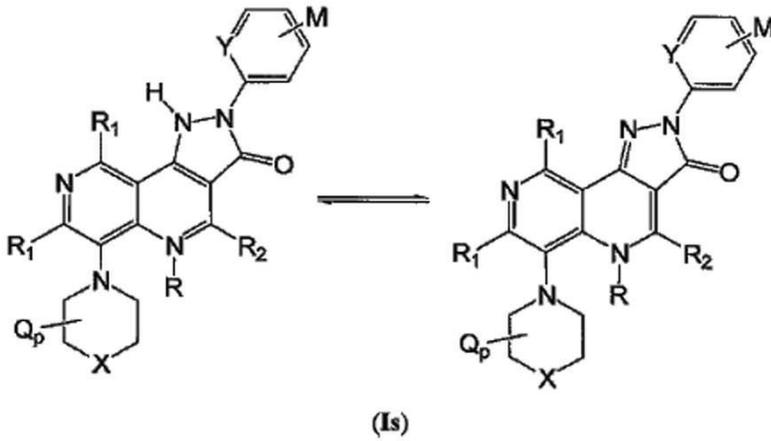
[0070] 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 Ir 또는 그의 토토머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0071]

[0072] 여기서, Y 는 CM 또는 N 이다.

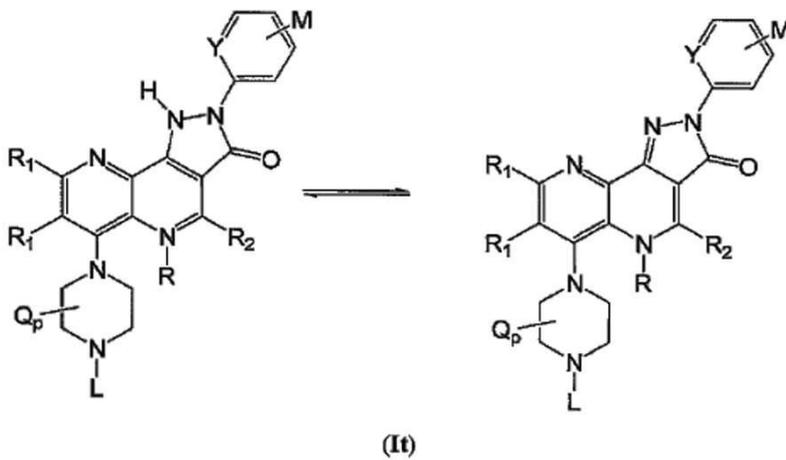
[0073] 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 Is 또는 그의 토토머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0074]

[0075] 여기서, Y 는 CM 또는 N 이다.

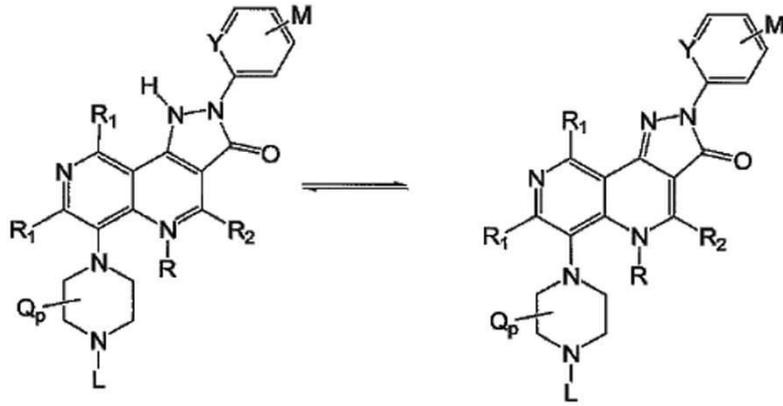
[0076] 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 It 또는 그의 토토머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0077]

[0078] 여기서, Y 는 CM 또는 N 이다.

[0079] 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 **Iu** 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:

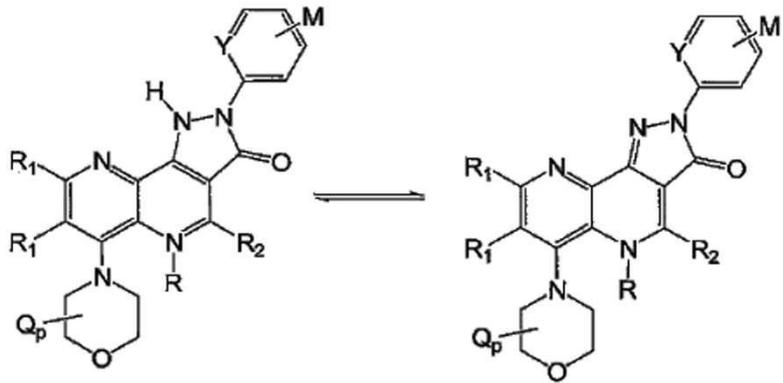


(Iu)

[0080]

[0081] 여기서, Y 는 CM 또는 N 이다.

[0082] 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 **Iv** 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:

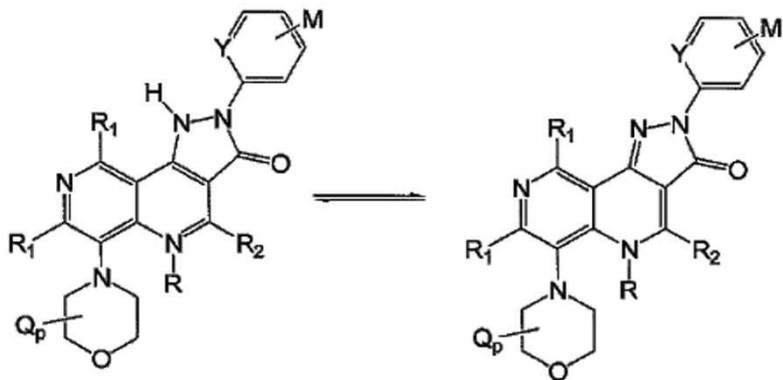


(Iv)

[0083]

[0084] 여기서, Y 는 CM 또는 N 이다.

[0085] 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 **Iw** 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:

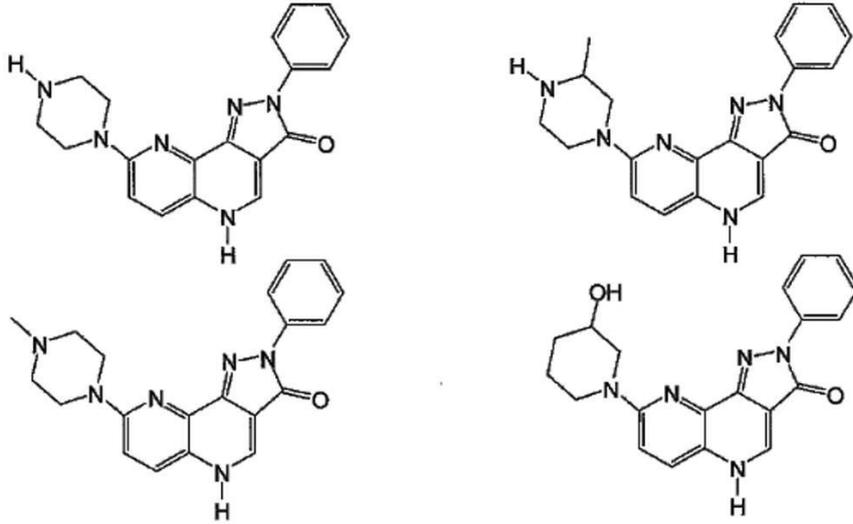


(Iw)

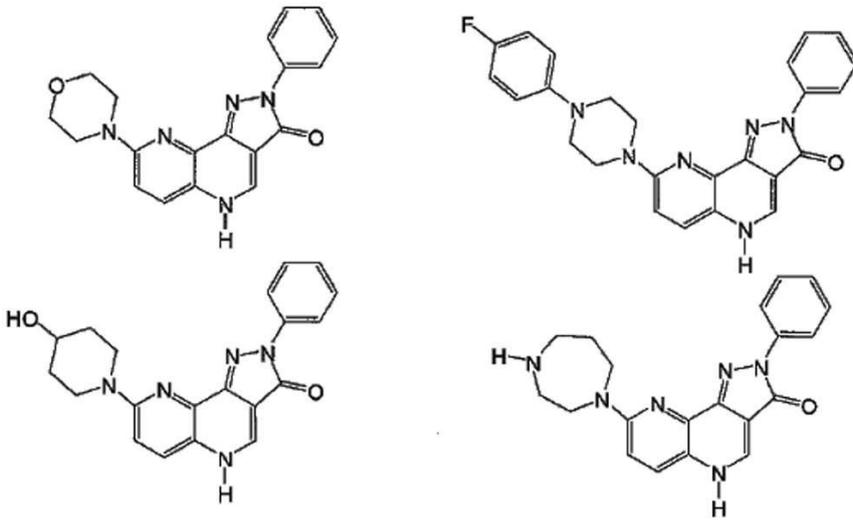
[0086]

[0087] 여기서, Y 는 CM 또는 N 이다.

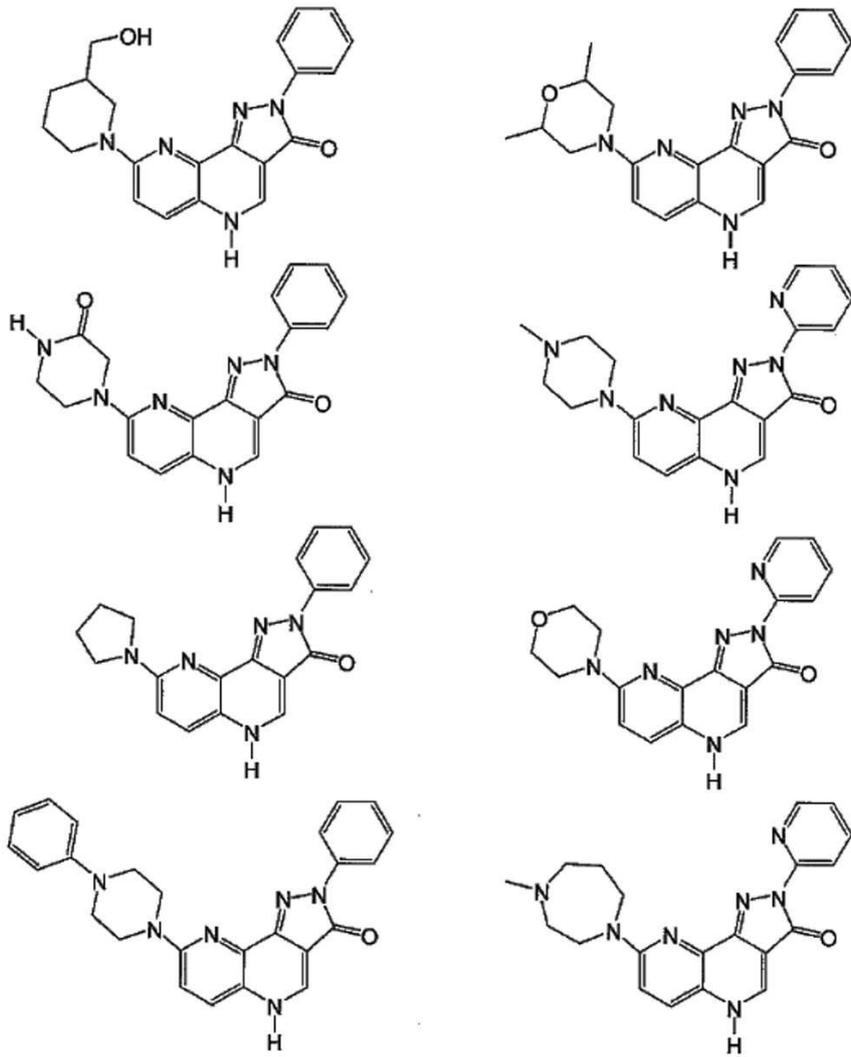
[0088] 다른 실시형태에서, 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



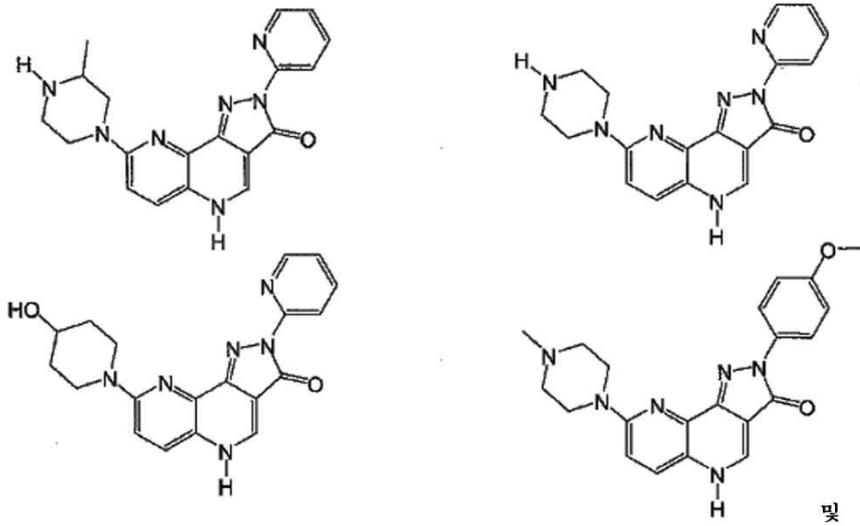
[0089]



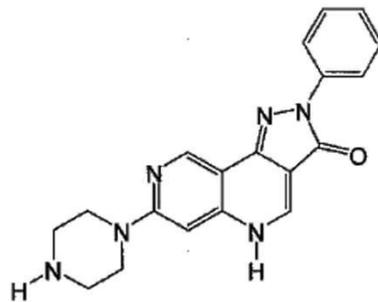
[0090]



[0091]



및



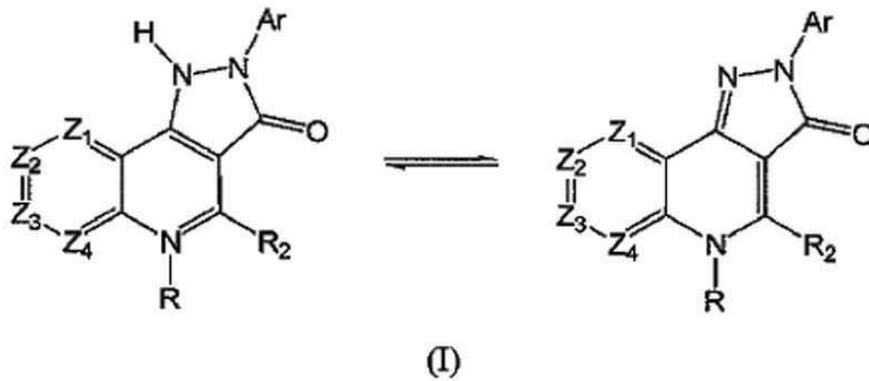
[0092]

[0093]

또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

[0094]

본 실시형태는 화학식 (I) 의 화합물, 또는 그의 토포머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 유효량으로 동물에 투여함을 포함하는, 동물에서의 하나 이상의 GABA_A 서브타입을 조절하는 방법을 제공한다:



[0095]

[0096]

상기 화학식에서,

[0097]

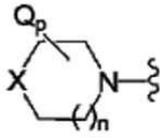
R 은 부재이거나, 수소, 또는 옥시드;

[0098]

Z₁, Z₂, Z₃, 및 Z₄ 는 각각 독립적으로 N, 또는 C(R₁)이고, 여기서 Z₁, Z₂, Z₃, 또는 Z₄ 중 적어도 하나는 N 이고 Z₁, Z₂, Z₃, 또는 Z₄ 중 적어도 2개는 C(R₁)이고;

[0099]

각 R₁ 은 수소, 히드록시, 할로, 시아노, B¹, -CONR_aR_b, -NR_aR_b, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로 사이클, 아미노(C₁-C₆)알킬, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C₁-C₆)알킬, 및 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C₁-C₆)알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 적어도 하나의 R₁ 은 B¹ 이고;



- [0100] B^1 은 이고;
- [0101] R_2 는 수소, 히드록시, 할로, 히드록시(C_1-C_6)알킬, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알킬, 및 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0102] 각 R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, (C_1-C_6)알킬아릴, $-S(O)_z(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(O)_z$ 아릴, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)NR_g(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)NR_g$ 아릴, $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, 아릴 $O(C_1-C_6)$ 알킬 또는 아릴 $C(O)-$ 이거나, R_a 및 R_b 는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 R_d 로 임의 치환된 헤테로사이클 기를 형성하고; 여기서 상기 헤테로사이클 기는 임의로 O (산소), S (황), 및 NR_c 로부터 선택된 하나 이상의 기를 포함하고;
- [0103] 각 R_c 는 독립적으로 수소, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)O$ 아릴, (C_1-C_6)알콕시(C_1-C_6)알킬, 히드록시(C_1-C_6)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 아릴 $O(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)NR_g(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)NR_g$ 아릴, $-S(O)_z(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(O)_z$ 아릴, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, 아릴 $C(O)-$, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알킬, 또는 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알콕시이고;
- [0104] 각 R_d 는 독립적으로 수소, 할로, 옥소, 히드록시, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aR_b$, 히드록시(C_1-C_6)알킬, 아릴, 아릴(C_1-C_6)알킬, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알킬, 및 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알콕시 이고;
- [0105] 각 R_e 및 R_f 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, (C_1-C_6)알킬아릴, 아릴(C_1-C_6)알킬, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(O)_z(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(O)_zNR_g(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(O)_z$ 아릴, $-C(O)NR_g(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, 아릴 $C(O)-$, 아릴 $O(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택되고;
- [0106] R_g 는 수소, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 또는 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알킬이고;
- [0107] Ar 은 하나 이상의 M 으로 임의 치환된 아릴 또는 하나 이상의 M 으로 임의 치환된 헤테로아릴이고;
- [0108] 각 Q 는 독립적으로 수소, 할로, 옥소, 히드록시, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aR_b$, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알킬, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알콕시, 하나 이상의 R_d 로 임의 치환된 (C_1-C_6)알킬, 하나 이상의 R_d 로 임의 치환된 히드록시(C_1-C_6)알킬, 하나 이상의 R_d 로 임의 치환된 아릴, 또는 하나 이상의 R_d 로 임의 치환된 아릴(C_1-C_6)알킬이고;
- [0109] 각 M 은 독립적으로 수소, 할로, CF_3 , CF_2H , 히드록시, 시아노, 니트로, (C_1-C_6)알킬, 히드록시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, $-NR_aR_b$, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클이고;
- [0110] 각 X 는 독립적으로 NL , 산소, $C(Q)_2$, 또는 $S(O)_z$ 이고;
- [0111] 각 L 은 독립적으로 수소, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)O$ 아릴, (C_1-C_6)알콕시(C_1-C_6)알킬, 히드록시(C_1-C_6)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 아릴 $O(C_1-C_6)$ 알킬, $-CONR_fR_f$, $-S(O)_z(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(O)_z$ 아릴, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, 아릴 $C(O)-$, $-C(O)NR_g(C_1-C_6)$ 알킬, 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알킬, 또는 5개 이하의 플루오로로 임의 치환된 (C_1-C_6)알콕시이고;
- [0112] p 는 0, 1, 2 및 3 으로부터 선택된 정수이고;
- [0113] z 는 0, 1, 및 2 로부터 선택된 정수이고;

[0130]	Bu	n-부틸
[0131]	cat.	촉매
[0132]	CDI	1,1'-카보닐디이미다졸
[0133]	°C	섭씨온도
[0134]	Dowtherm®	디페닐 에테르 및 비페닐의 공융(共融) 혼합물
[0135]	DBN	1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔
[0136]	DBU	1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔
[0137]	DIEA	다이소프로필에틸아민
[0138]	DMA	디메틸아세트아미드
[0139]	DMF	N,N'-디메틸포름아미드
[0140]	DMSO	디메틸설폭시드
[0141]	Et	에틸
[0142]	g	그램(들)
[0143]	h	시간(들)
[0144]	HPLC	고속액체 크로마토 그래피
[0145]	iPr 또는 isopr	이소프로필
[0146]	LCMS	액체크로마토그래피-질량 분석
[0147]	Me	메틸
[0148]	MeOH	메탄올
[0149]	mL	밀리리터(들)
[0150]	Pd/C	활성탄소상 팔라듐
[0151]	ppt	침전물
[0152]	Rt	실온
[0153]	TEA	트리에틸아민
[0154]	Tert, t	3차
[0155]	μL	마이크로리터(들)

[0156] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 알킬 부분은 어떤 알켄 또는 알킨 부분을 함유하지 않는 것을 의미하는 "포화 알킬" 기일 수 있다. "알켄" 부분은 적어도 2개의 탄소원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합으로 이루어진 기를 의미하고, "알킨" 부분은 적어도 2개의 탄소원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중결합으로 이루어진 기를 의미한다. 알킬 부분은 분지형, 직쇄형, 또는 고리형일 수 있다. 분지형 알킬 기의 예는 이소프로필, sec-부틸, t-부틸 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 직쇄형 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 고리형 알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0157] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 --O-- 연결을 통해 모(母)분자에 공유결합된 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 라디칼을 의미한다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, n-부톡시, sec-부톡시, t-부톡시 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

- [0158] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 탄소 이중결합을 가지고 있는 2개 내지 20개의 탄소원자의 1가 직쇄형 또는 분지쇄형 라디칼의 의미하고, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0159] 본원에 사용된 용어 "알키닐"은 탄소 삼중결합을 가지고 있는 2개 내지 20개의 탄소원자의 1가 직쇄형 또는 분지쇄형 라디칼을 의미하고, 1-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0160] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 하나의 고리 또는 다중 접합 고리든지 호모시클릭(homocyclic) 방향족 라디칼을 의미한다. 더욱이, 본원에 사용된 용어 "아릴"은 접합 고리계를 포함하고, 여기서, 적어도 2개의 아릴 환들, 또는 적어도 하나의 고리가 방향족인 약 9개 내지 10개의 고리 원자를 갖는 오르토-접합 바이시클릭 카보시클릭 라디칼, 또는 적어도 하나의 아릴은 적어도 하나의 화학 결합을 공유한다. "아릴" 고리의 예는 임의 치환된 페닐, 비페닐, 나프탈레닐, 펜안트레닐, 안트라세닐, 테트라리닐, 플루오레닐, 인데닐, 및 인다닐을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0161] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클 기"는 고리계 백본에 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는, 임의 치환된 모노시클릭, 바이시클릭, 또는 트리시클릭 고리계를 의미한다. 헤테로원자는 독립적으로 산소, 황, 및 질소로부터 선택된다. 용어 "헤테로사이클"은 다중 접합 고리계를 포함한다. 더욱이, 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클"은 어떤 포화도를 가질 수 있는 접합 고리계를 포함하는데, 단, 고리계 중의 적어도 하나의 고리가 방향족이 아니다. 모노시클릭, 바이시클릭, 또는 트리시클릭 고리계는 치환 또는 비치환될 수 있고, 어떤 이용가능한 원자가, 바람직하게는 어떤 이용가능한 탄소 또는 질소를 통해 다른 기에 부착될 수 있다. 바람직한 모노시클릭 고리계는 4, 5, 6, 7, 또는 8원이다. 6원의 모노시클릭 고리는 3개 이하의 헤테로원자를 함유하고, 여기서, 각 헤테로원자는 개별적으로 산소, 황, 및 질소로부터 선택되고, 고리는 5원, 바람직하게는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 가지며, 여기서, 각 헤테로원자는 개별적으로 산소, 황, 및 질소로부터 선택된다. 바람직한 바이시클릭 고리형 환계는 8 내지 12원이고 스피로사이클을 포함한다. 임의의 치환기의 예는 옥소(=O)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0162] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은, 하나의 고리 또는 다중 접합 고리든지 방향족 헤테로시클릭 기를 의미한다. 접합 고리계에서, 하나 이상의 헤테로원자는 고리들 중 단 하나에 존재할 수 있다. 헤테로아릴 기의 예는 벤조디아질, 벤조사질, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹사리닐, 피리딜, 피롤릴, 옥사졸릴, 인돌릴, 티에닐 등을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클"은 비-방향족 고리계에 접합된 헤테로아릴을 포함한다.
- [0163] 본원에 사용된 용어 "헤테로원자"는 예를 들어, 산소, 황 및 질소를 의미한다.
- [0164] 본원에 사용된 용어 "아미노"는 수소, 알킬, 아릴, 또는 이의 조합으로 치환된 질소 라디칼을 의미한다. 아미노 기의 예는 -NH메틸, -NH₂, -N메틸₂, -N페닐메틸, -NH페닐, -N에틸메틸 등을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0165] 본원에 사용된 용어 "아릴알킬"는 알킬 라디칼에 부착된 하나 이상의 아릴 기를 의미한다. 아릴알킬 기의 예는 벤질, 페네틸, 페프로필, 페부틸 등을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0166] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴알킬"은 알킬 라디칼에 부착된 하나 이상의 헤테로아릴 기를 의미한다. 헤테로아릴알킬의 예는 피리딜메틸, 푸라닐메틸, 피오페닐에틸 등을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0167] 본원에 사용된 용어 "아릴옥시"는 --O-- 연결을 통해 모분자에 공유결합된 아릴 라디칼을 의미한다.
- [0168] 본원에 사용된 용어 "알킬티오"는 --S-- 연결을 통해 모분자에 공유결합된 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 라디칼을 의미한다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, n-부톡시, sec-부톡시, t-부톡시 등을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0169] 본원에 사용된 용어 "카보닐"는 C=O (즉, 산소에 이중결합된 탄소)를 의미한다.
- [0170] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 =O (즉, 산소에 대한 이중결합)을 의미한다. 예를 들어, "옥소"로 치환된 시클로헥산은 시클로헥사논이다.
- [0171] 본원에 사용된 용어 "알카노일"는 "알킬" 기로 치환된 "카보닐"을 의미하고, 이 "알카노일" 기는 "카보닐" 기의 탄소를 통해 모분자에 공유결합된다. 알카노일 기의 예는 메타노일, 에타노일, 프로파노일 등을 포함하지만

이들로 한정되는 것은 아니다. 메타노일은 통상 아세틸로서 알려져 있다.

[0172] 본원에 사용된 바와 같이, 라디칼은 라디칼을 함유하는 종(species)이 다른 종에 공유결합될 수 있도록 단일의 홀전자(unpaired electron)를 갖는 종을 나타낸다. 이런 이유로, 이 문맥에서, 라디칼이 반드시 자유라디칼인 것은 아니다. 오히려, 라디칼은 큰 분자의 특정 부분을 나타낸다. 본원에 사용된 용어 "라디칼"은 용어 "기"와 교환하여 사용될 수 있다.

[0173] 본원에 사용된 바와 같이, 치환된 기는 다른 원자 또는 기에 대해 하나 이상의 수소 원자의 교환이 있는 비-치환된 모구조로부터 유도된다.

[0174] 비대칭 탄소원자는 상기 기재된 화합물에 존재할 수 있다. 부분입체이성질체 및 에난티오머(enantiomer)뿐만 아니라 그의 혼합물을 포함하는 모든 그와 같은 이성질체는 인용된 화합물의 범위 내에 포함시키고자 한다. 어떤 경우에, 화합물은 토토머 형태로 존재할 수 있다. 모든 토토머 형태를 상기 범위에 포함시키고자 한다. 마찬가지로, 화합물이 알케닐 또는 알케닐렌 기를 함유할 때, 화합물의 시스- 및 트랜스- 이성질체 형태가 존재할 수 있다. 시스- 및 트랜스-이성질체 모두 뿐만 아니라, 시스- 및 트랜스-이성질체의 혼합물이 고려된다. 따라서, 본 명세서에서 화합물에 대한 언급은 문맥에서 명확하게 달리 나타내지 않으면, 모든 상기의 이성질체 형태를 포함한다.

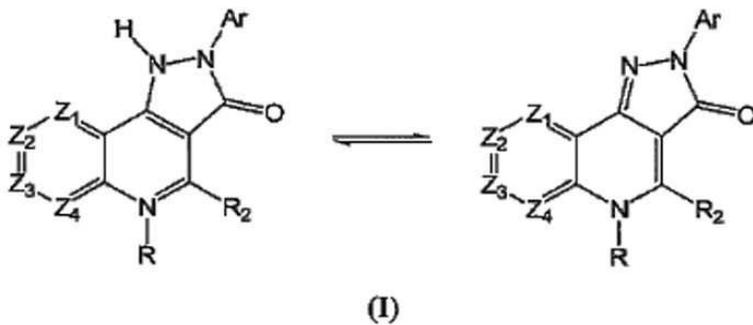
[0175] 다형체(polymorph), 용매화물, 수화물, 형태이성질체(conformer), 염, 및 전구약물 유도체를 포함하는 다양한 형태가 상기 양태들에 포함된다. 다형체는 화학식은 동일하나 상이한 구조를 가지는 조성물이다. 용매화물은 용매화(용매 분자의 용질의 분자 또는 이온과의 결합)에 의해 형성된 조성물이다. 수화물은 물의 혼입에 의해 형성된 화합물이다. 형태이성질체는 형태적인 이성질체인 구조물이다. 형태적 이성질현상은, 구조식은 동일하지만 회전 결합에 대해 형태가 상이한 분자(형태이성질체)의 현상이다. 화합물의 염은 당업자에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물의 염은 적당한 염기 또는 산을 화학양론적 당량의 화합물과 반응시켜서 제조될 수 있다.

[0176] 본원에 사용된 용어 "동물"은 조류, 파충류, 및 포유류(예를 들어, 사육 동물 및 인간)를 포함한다.

[0177] 용어 "개체," "호스트(host)," "대상체," 및 "환자"는 본 명세서에서 교체 사용되고, 쫓과동물, 원숭이류, 인간, 농가 포유동물, 운동경기 동물, 및 애완 포유동물을 포함하지만 이들로 한정되지 않는 포유동물을 의미한다.

[0178] 특정 실시형태

[0179] 본 발명의 특정 실시형태에서, 화학식 (I) 의 화합물은 화학식 Ia 내지 Iw 중 어떤 것의 화합물이다:

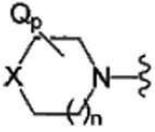


[0180]

[0181] 라디칼, 치환기, 및 범위에 대해 하기에 열거되어 있는 특정 값은 단지 설명하기 위한 것이고; 라디칼 및 치환기에 대해 다른 정의된 값 또는 정의된 범위 내의 다른 값을 배제하지 않는다.

[0182] Ar 에 대한 특정 값은 페닐, 4-메톡시페닐, 또는 2-피리딜일 수 있다.

[0183] 명칭 B¹ 은 하기의 기를 의미하기 위한 것이다:



[0184]

[0185] 여기서, B¹ 기는, 결합이 부착된 고리 내의 위치에서 고리 탄소원자 (즉, C)에 부착된다. 탄소원자는 고리 구조의 Z₁, Z₂, Z₃ 또는 Z₄ 위치에 있을 수 있다.

[0186] B¹ 에 대한 특정 값은 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 및 피히드로-1,4-디아제핀일 수 있다.

[0187] X 에 대한 특정 값은 탄소, 산소, 또는 질소일 수 있다.

[0188] n 의 특정 값은 0, 1, 또는 2 일 수 있다,

[0189] Q 에 대한 특정 값은 수소, (C₁-C₆)알킬, 및 히드록시(C₁-C₆)알킬일 수 있다.

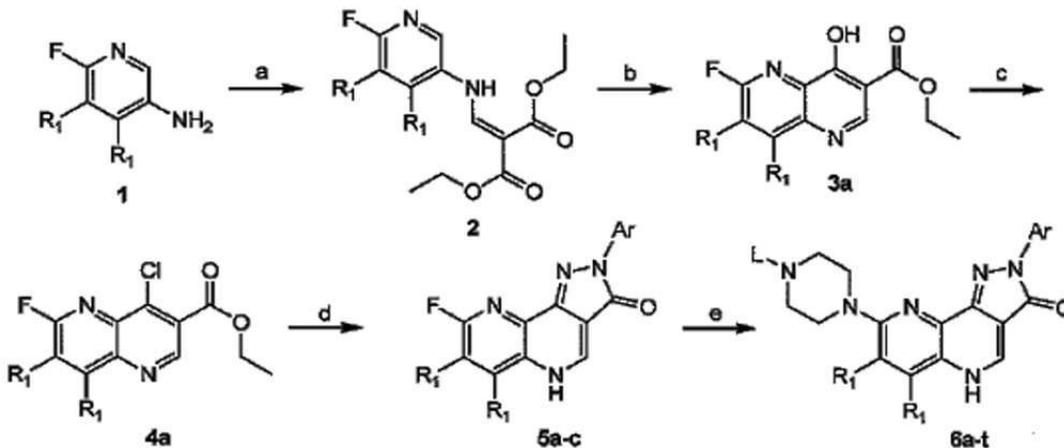
[0190] 이들 화합물을 합성하기 위한 일반적인 방법은 하기에 상세하게 기술되어 있다.

[0191] 제조 공정

[0192] 화학식 (I) 의 화합물, 특별히 6 및 14 를 제조하는 방법은 본 발명의 추가 실시형태로서 제공되고, 포괄적인 라디칼의 의미는 달리 부여되지 않으면 상기에서 주어진 바와 같은 하기 절차에 의해 설명된다.

[0193] 일반적인 화학식 (I) 의 화합물은 타입 6 의 화합물에 접근하기 위한 반응식 1 에서 및 타입 14 의 화합물에 접근하기 위한 반응식 2 에서 설명된 일반적인 합성 접근법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0194] **반응식 1: 아릴 2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]피라졸로나프티리딘에 대한 일반적인 반응식**



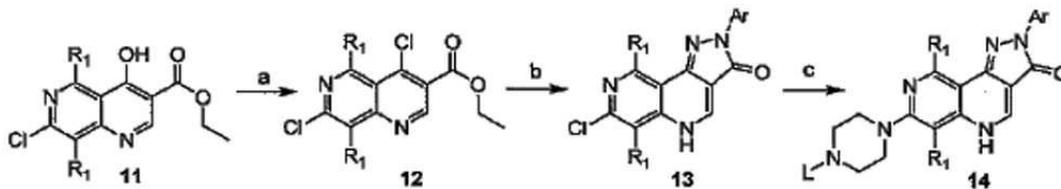
[0195]

[0196] a) 1 당량의 디에틸 2-(에톡시메틸렌)말로네이트, 125°C, 3시간, b) Ph₂O₅ 환류, 30분 내지 3시간, c) 4 당량의 옥살릴 클로라이드, cat. DMF, CHCl₃, 환류, 3시간, d) 2 당량의 아릴 또는 헤테로아릴 히드라진, 2 당량의 트리에틸아민, o-자일렌, 환류, 12시간, e) 1-N-피페라진, 175°C, 24 내지 72시간.

[0197] 일반적인 반응식 1 은 아릴 2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]피라졸로나프티리딘의 합성을 위한 대표적인 합성 방법을 보여준다. 화학식 1 의 3-아미노-피리딘은 가열 하에서 디에틸 2-(에톡시메틸렌)말로네이트와 반응하여 부가-제거형 반응으로 화학식 2 의 엔아민을 얻을 수 있다. 화학식 2 의 화합물의 열적 고리화는 화학식 3a 의 히드록실-아자퀴놀린을 제공한다. 단계 (b)에서 사용될 수 있는 용매는 디페닐 에테르, Dowtherm® 및 유사한 고비점 안정한 용매를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 화학식 3a 의 히드록실퀴놀린의 화학식

4a 의 클로로-아자퀴놀린으로의 전환은 할로젠화 용매 및 임의의 촉매 DMF 에서 염화화제를 사용하여 달성될 수 있다. 단계 (c)에서 사용될 수 있는 염소화제는 옥살릴 클로라이드, P(O)Cl₃, PCl₅, 티오닐 클로라이드, 포스겐 트리포스겐, 및 유사한 염소화제를 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 단계 (c) 에서 사용될 수 있는 용매는 클로로벤젠, 메틸렌 클로라이드, 1,2-디클로로 에탄 및 유사한 용매를 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 화학식 4a 의 클로로-아자퀴놀린은 아릴 또는 헤테로아릴 히드라진과 반응하여 화학식 5a-c 의 3환식 옥소-피라졸을 형성할 수 있다. 단계 (d) 에서 사용될 수 있는 유기 염기는 하기를 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다: 트리에틸아민 (TEA), 디이소프로필에틸 아민 (DIEA), 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운텍-7-엔 (DBU), 1,5-디아자비스클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN), N-메틸피페리딘 등을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 단계 (d) 에서 사용될 수 있는 용매는 o-자일렌, 자일렌, 클로로벤젠, 톨루엔 등을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 고리형 아민에 의한 화학식 5a-e 의 화합물의 플루오로의 치환으로 가열 하에서 화학식 6a-t 의 화합물을 제공할 수 있다. 단계 (e) 는 용매로 또는 용매없이 수행될 수 있다.

[0198] 반응식 2: 아릴 2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,6]피라졸로나프티리딘에 대한 일반적인 반응식



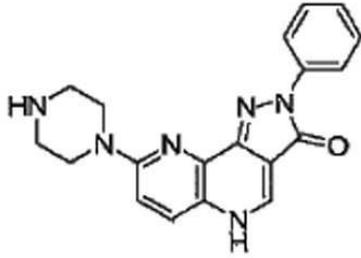
[0199]

[0200] a) 4 당량의 옥살릴 클로라이드, cat. DMF, CHCl₃, 환류, 3시간, b) 2 당량의 아릴 또는 헤테로아릴 히드라진, 2 당량의 트리에틸아민, o-자일렌, 환류, 12시간, c) 1-N-피페라진, 175°C, 24 내지 72시간.

[0201] 일반적인 반응식 2 는 아릴 2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,6]피라졸로나프티리딘의 합성을 위한 대표적인 합성 방법을 보여준다. 화학식 11 의 히드록실퀴놀린의 화학식 12 의 클로로-아자퀴놀린으로의 전환은 할로젠화 용매 및 임의의 촉매 DMF 에서 염화화제를 사용하여 달성될 수 있다. 단계 (a)에서 사용될 수 있는 염소화제는 옥살릴 클로라이드, P(O)Cl₃, PCl₅, 티오닐 클로라이드, 포스겐 트리포스겐, 및 유사한 염소화제를 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 단계 (a) 에서 사용될 수 있는 용매는 클로로벤젠, 메틸렌 클로라이드, 1,2-디클로로 에탄 및 유사한 용매를 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 화학식 12 의 클로로-아자퀴놀린은 아릴 또는 헤테로아릴 히드라진과 반응하여 화학식 13 의 3환식 옥소-피라졸을 형성할 수 있다. 단계 (b) 에서 사용될 수 있는 유기 염기는 하기를 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다: 트리에틸아민 (TEA), 디이소프로필에틸 아민 (DIEA), 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운텍-7-엔 (DBU), 1,5-디아자비스클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN), N-메틸피페리딘 등을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 단계 (b) 에서 사용될 수 있는 용매는 o-자일렌, 자일렌, 클로로벤젠, 톨루엔 등을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 고리형 아민에 의한 화학식 13 의 화합물의 플루오로의 치환으로 가열 하에서 화학식 14 의 화합물을 제공할 수 있다. 단계 (c) 는 용매로 또는 용매없이 수행될 수 있다.

[0202] 피라졸로나프티리딘의 합성 방법

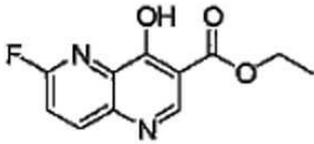
[0203] 실시예 1



6a

[0204]
[0205] 2-페닐-8-(피페라진-1-일)-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (6a)

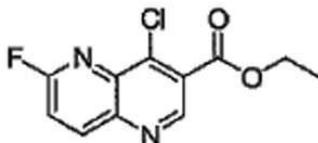
[0206] 단계 1



3a

[0207]
[0208] 에틸-6-플루오로-4-히드록시-[1,5]나프티리딘-3-카르복실레이트 (3a). 등몰량의 5-아미노-2-플루오로피리딘 및 디에틸 2-(에톡시메틸렌)말로네이트를 조합하고 3시간 동안 120℃에서 환류했다. 에탄올을 진공에서 제거하여 2-(4-플루오로-3-피리딜)-아미노메틸렌-말론산 디에틸 에스테르를 정량 수율로 얻었다. 수득한 고형물을 환류 Dowtherm A® 에 첨가하고, 그 온도에서 1시간 동안 유지했다. 혼합물을 80℃ 로 냉각하고, 리그로인 (ligroin)에 첨가했다. 형성된 고형물을 여과로 수집하고, 헥산으로 세정하여 산출물을 30 내지 80%의 수율로 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.26 (3H, t, J = 7.14 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7.14 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 9.07, 3.02 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 8.79, 7.14 Hz), 8.58 (1H, s). m/z 237.3 (MH⁺).

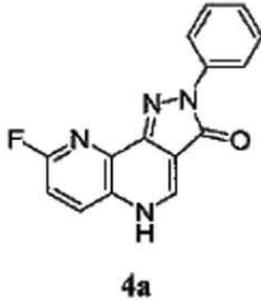
[0209] 단계 2



4a

[0210]
[0211] 에틸-4-클로로-6-플루오로-[1,5]나프티리딘-3-카르복실레이트 (4a). 클로로포름 중 3a의 현탁액에 4 당량의 옥살릴 클로라이드, 그 다음 0.1 당량의 디메틸포름아미드을 첨가했다. 용액을 3시간 동안 환류하고, 4℃에서 5 M의 나트륨 히드록시드 용액으로 급랭시켰다. 클로로포름 층을 수집하고, 100 mL 물 및 염수 용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 아세톤을 사용하는 재결정으로 생성물을 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.47 (3H, t, J = 7.14 Hz), 4.53 (2H, q, J = 7.14 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.79, 3.02 Hz), 8.54 (1H, dd, J = 9.06, 7.41), 9.21 (1H, s). m/z 255.7 (MH⁺).

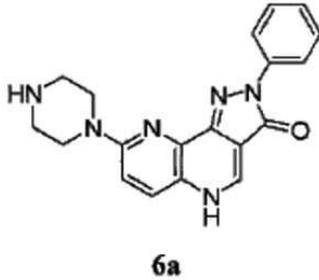
[0212] 단계 3



[0213]

[0214] 8-플루오로-2-페닐-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (**5a**). 비알에 **4a**, 페닐 히드라진 및 트리ethyl아민을 첨가했다. 비알을 밀봉하고, 12시간 동안 135°C로 가열했다. 생성물을 여과로 수집하고, 메탄올로 세정하여 85%의 수율로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.18 (1H, dd, $J = 7.41, 7.14$ Hz), 7.50 (3H, m), 8.26 (3H, m), 8.81 (1H, s). m/z 281.3 (MH^+).

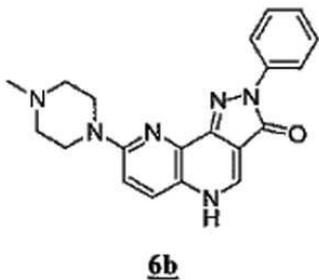
[0215] 단계 4



[0216]

[0217] 2-페닐-8-(피페라진-1-일)-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (**6a**). 화합물 5a 을 175°C에서 24시간 동안 과량의 피페라진과 함께 교반했다. 침전물을 여과로 수집하고, 에틸 아세테이트로 세정하고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 84%의 수율로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.88 (4H, brm), 3.64 (4H, brm), 7.11 (2H, tt, $J = 7.42, 1.10$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 9.34$ Hz), 7.41 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 9.06$ Hz), 8.22, (2H, m), 8.51 (1H, s). m/z 347.4 (MH^+).

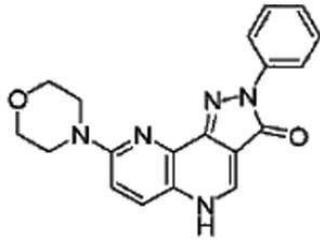
[0218] 실시예 2



[0219]

[0220] 8-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-페닐-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (**6b**). 피페라진 대신 1-메틸피페라진을 사용하여 **6a** 에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.52 (3H, s), 2.84 (4H, brm), 3.62 (4H, brm), 7.11 (1H, t, $J = 7.22$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 9.28$ Hz), 7.40 (2H, dd, $J = 8.30, 7.57$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 9.28$ Hz), 8.21 (2H, d, $J = 7.57$ Hz), 8.50 (1H, s). m/z 361.4 (MH^+).

[0221] 실시예 3

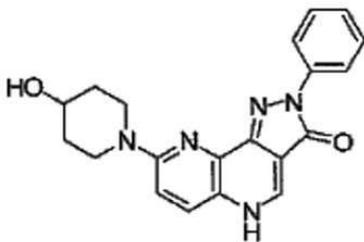


6c

[0222]

[0223] 8-모르폴린-4-일-2-페닐-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-*c*][1,5]나프티리딘-3-온 (**6c**). 피페라진 대신 모르폴린을 사용하여 **6a** 에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.01 (4H, brm), 3.78 (4H, brm), 7.12 (1H, dt, $J = 7.56, 7.33$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 9.28$ Hz), 7.45 (2H, dd, $J = 8.54, 7.32$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 9.53$ Hz), 8.21 (2H, dd, $J = 8.55, 1.22$ Hz), 8.57 (1H, s). m/z 348.4 (MH^+).

[0224] 실시예 4

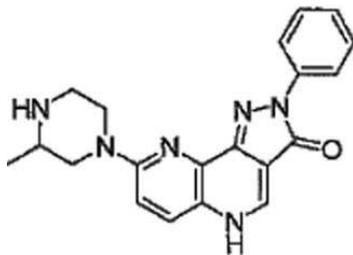


6d

[0225]

[0226] 8-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-2-페닐-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-*c*][1,5]나프티리딘-3-온 (**6d**). 피페라진 대신 4-히드록시피페리딘을 사용하여 **6a** 에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.39 (2H, brm), 1.83 (2H, brm), 3.15 (1H, d, $J = 5.22$ Hz), 3.71 (1H, m), 4.19 (2H, m), 4.74 (1H, d, $J = 4.40$ Hz), 7.16 (1H, tt, $J = 7.40, 1.10$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 9.34$ Hz), 7.42 (2H, m), 7.78 (1H, d, $J = 9.34$ Hz), 8.21 (2H, ddd, $J = 7.69, 1.92, 1.10$ Hz), 8.52 (1H, s). m/z 362.4 (MH^+).

[0227] 실시예 5



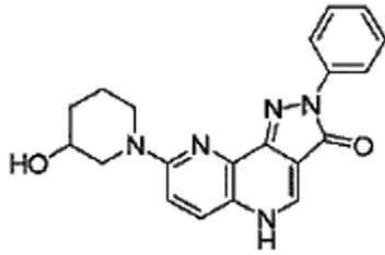
6e

[0228]

[0229] 8-(3-메틸-피페라진-1-일)-2-페닐-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-*c*][1,5]나프티리딘-3-온 (**6e**). 피페라진 대신 3-메틸피페라진을 사용하여 **6a** 에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.00 (3H, s), 2.78 (4H, brm), 3.05 (1H, m), 4.30 (2H, m), 7.07 (2H, m), 7.39 (2H, dd, $J = 8.24$,

7.97 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.34 Hz), 8.27 (2H, dd, J = 7.42, 1.10 Hz), 8.37 (1H, s). m/z 361.4 (MH⁺).

[0230] 실시예 6

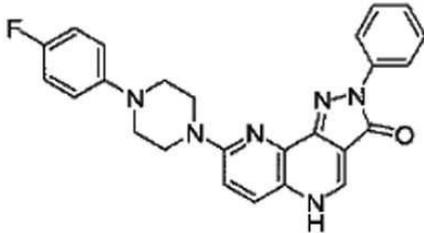


6f

[0231]

[0232] 8-(3-히드록시-피페리딘-1-일)-2-페닐-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-*c*][1,5]나프티리딘-3-온 (**6f**). 피페라진 대신 3-히드록시피리딘을 사용하여 **6a** 에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.40 (2H, m), 1.75 (1H, m), 1.80 (1H, m), 2.92 (1H, dd, J = 12.64, 8.79 Hz), 3.51 (1H, m), 4.10 (1H, m), 4.33 (1H, dd, J = 12.63, 3.84 Hz), 4.91 (1H, d, J = 4.40 Hz), 7.15 (1H, tt, J = 7.42, 1.09 Hz), 7.20 (1H, d, J = 9.34 Hz), 7.42 (2H, dd, J = 8.52, 7.42 Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.34 Hz), 8.21 (2H, dd, J = 8.79, 1.38 Hz), 8.53 (1H, s). m/z 361.4 (MH⁺).

[0233] 실시예 7

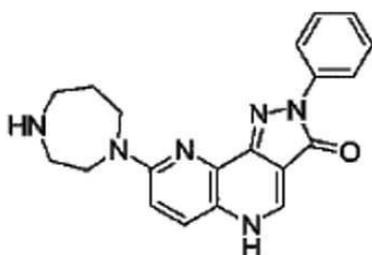


6g

[0234]

[0235] 8-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-2-페닐-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-*c*][1,5]나프티리딘-3-온 (**6g**). 피페라진 대신 1-(4-플루오로페닐)-피페라진을 사용하여 **6a** 에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.22 (4H, brm), 3.83 (4H, brm), 7.07 (5H, m), 7.32 (1H, d, J = 9.34 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 8.24, 7.69 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.34 Hz), 8.19 (2H, dd, J = 8.24, 0.82 Hz), 8.57 (1H, s). m/z 441.5 (MH⁺).

[0236] 실시예 8

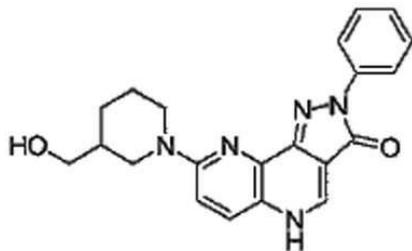


6h

[0237]

[0238] 8-[1,4]-디아제판-1-일-2-페닐-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (**6h**). 피페라진 대신 퍼히드로-[1,4]-디아제핀을 사용하여 **6a** 에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.82 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.88 (4H, m), 6.89 (1H, d, J = 9.07 Hz), 7.05 (1H, t, J = 7.41 Hz), 7.35 (2H, dd, J = 8.52, 7.41 Hz), 7.74 (1H, d, J = 9.07 Hz), 8.25 (2H, m), 8.29 (1H, s). m/z 361.4 (MH⁺).

[0239] 실시예 9

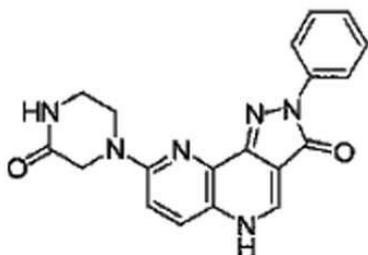


6i

[0240]

[0241] 8-(3-히드록시메틸-피페리딘-1-일)-2-페닐-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (**6i**). 피페라진 대신 3-히드록시메틸피페리딘을 사용하여 **6a** 에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.75 (4H, brm), 2.87 (1H, dd, J = 12.91, 9.89 Hz), 3.05 (1H, m), 3.13 (1H, d, J = 5.22 Hz), 3.54 (2H, brm), 3.88 (2H, brd, J = 2.91 Hz), 7.14 (1H, dt, J = 7.42, 1.10 Hz), 7.19 (1H, d, J = 9.34 Hz), 7.42 (2H, ddd, J = 7.41, 2.20, 1.92 Hz), 7.79 (1H, d, J = 9.34 Hz), 8.21 (2H, ddd, J = 7.69, 1.92, 1.10 Hz), 8.52 (1H, s). m/z 361.4 (MH⁺).

[0242] 실시예 10

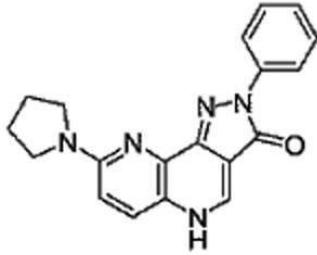


6j

[0243]

[0244] 8-(3-옥소-피페라진-1-일)-2-페닐-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (**6j**). 피페라진 대신 2-옥소피페라진을 사용하여 **6a** 에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.08 (2H, m), 3.90 (2H, dd, J = 5.67, 4.94), 4.19 (2H, s), 7.15 (1H, dd, J = 7.42, 1.09 Hz), 7.20 (1H, d, J = 9.34 Hz), 7.40 (2H, dd, J = 8.51, 7.42 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.06 Hz), 8.16 (1H, br), 8.22 (1H, dd, J = 7.70, 1.09 Hz), 8.57 (1H, s). m/z 361.4 (MH⁺).

[0245] 실시예 11

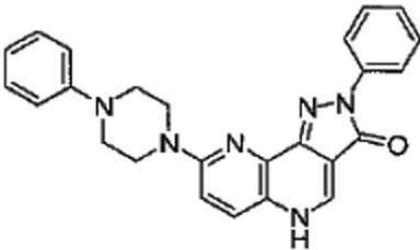


6k

[0246]

[0247] 2-페닐-8-피롤리딘-1-일-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (**6k**). 피페라진 대신 피롤리딘을 사용하여 **6a** 에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.99 (4H, br), 3.49 (4H, br), 6.77 (1H, d, $J = 9.06$ Hz), 7.05 (1H, tt, $J = 7.41, 0.89$ Hz), 7.37 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J = 9.07$ Hz), 8.28 (2H, dd, $J = 7.70, 1.09$ Hz), 8.34 (1H, s). m/z 332.4 (MH^+).

[0248] 실시예 12

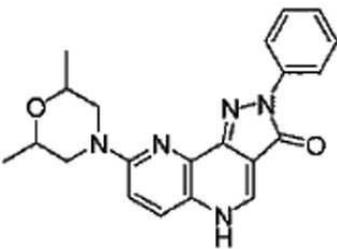


6l

[0249]

[0250] 2-페닐-8-(4-페닐-피페라진-1-일)-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (**6l**). 피페라진 대신 1-페닐피페라진을 사용하여 **6a** 에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.80 (4H, br), 3.11 (1H, m), 3.80 (1H, dd, $J = 11.44, 2.75$ Hz), 4.39 (1H, $J = 11.53$ Hz), 4.41 (1H, $J = 11.53$ Hz), 7.14 (1H, tt, $J = 7.42, 1.09$ Hz), 7.36 (6H, m), 7.52 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 9.34$ Hz), 8.16 (2H, m), 8.54 (1H, s). m/z 423.5 (MH^+).

[0251] 실시예 13

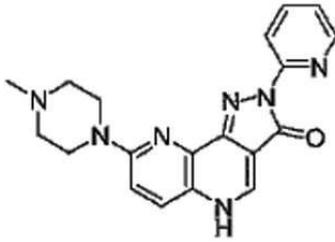


6m

[0252]

[0253] 8-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-2-페닐-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (**6m**). 피페라진 대신 2,6-디메틸모르폴린을 사용하여 **6a** 에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.19 (6H, d, $J = 7.05$ Hz), 2.36 (2H, t, $J = 12.09, 10.98$ Hz), 3.75 (4H, br), 7.16 (1H, tt, $J = 7.42, 1.09$ Hz), 7.43 (4H, m), 7.56 (2H, d, $J = 9.06$ Hz), 8.23 (2H, dt, $J = 8.79, 1.37$ Hz), 8.56 (1H, s). m/z 376.5 (MH^+).

[0254] 실시예 14

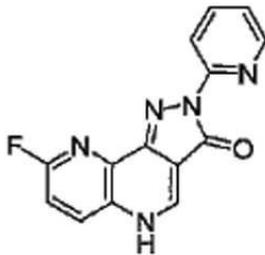


6n

[0255]

[0256] 8-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-피리딘-2-일-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (**6n**)

[0257] 단계 1

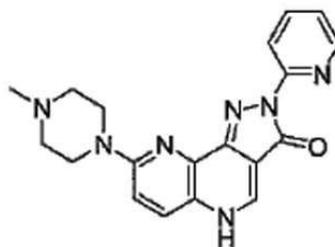


5b

[0258]

[0259] 8-플루오로-2-피리딘-2-일-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (**5b**). 페닐히드라진 대신 피리딘-2-히드라진을 사용하여 **5a**의 합성을 위한 단계 3에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.25 (1H, ddd, $J = 7.14, 4.67, 1.10$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 8.79, 3.03$ Hz), 7.90 (1H, ddd, $J = 9.34, 7.42, 1.93$ Hz), 8.14 (1H, brd, $J = 8.24$ Hz), 8.28 (1H, ddd, $J = 9.06, 7.42, 7.14$ Hz), 8.50 (1H, m), 8.84 (1H, s). m/z 282.3 (MH^+).

[0260] 단계 2

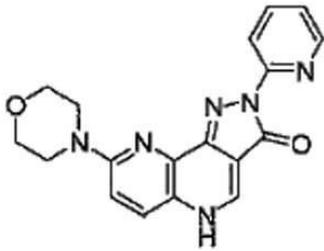


6n

[0261]

[0262] 8-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-피리딘-2-일-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (**6n**). 각각 **5a** 및 피페라진 대신 **5b** 및 1-메틸피페라진을 사용하여 **6a**에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.55 (4H, br), 2.77 (3H, brs), 3.80 (4H, br), 7.20 (1H, m), 7.27 (6H, d, $J = 9.24$ Hz), 7.87 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J = 8.24$ Hz), 8.48 (1H, m), 8.60 (1H, s). m/z 362.4 (MH^+).

[0263] 실시예 15

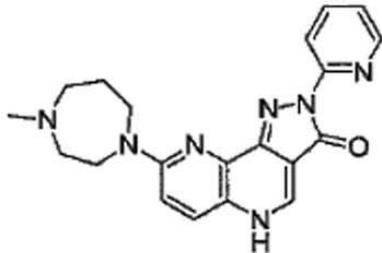


6o

[0264]

[0265] 8-모르폴린-4-일-2-피리딘-2-일-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (**6o**). 각각 **5a** 및 피페라진 대신 **5b** 및 모르폴린을 사용하여 **6a** 에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.63 (4H, br), 3.72 (4H, br), 7.19 (2H, m), 7.82 (2H, m), 8.22 (1H, d, $J = 8.24$ Hz), 8.48 (1H, dd, $J = 2.20, 1.10$ Hz), 8.56 (1H, s). m/z 349.4 (MH^+).

[0266] 실시예 16

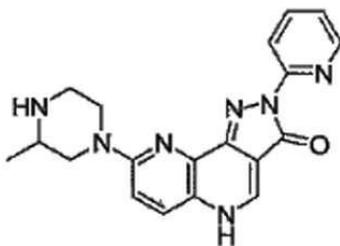


6p

[0267]

[0268] 8-(4-메틸-[1,4]디아제판-1-일)-2-피리딘-2-일-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (**6p**). 각각 **5a** 및 피페라진 대신 **5b** 및 4-메틸-[1,4]-디아제판을 사용하여 **6a** 에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.04 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.60 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.76 (2H, d, $J = 6.32$ Hz), 3.98 (2H, t, $J = 4.67$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 9.36$ Hz), 7.25 (1H, ddd, $J = 7.14, 4.55, 0.82$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 9.34$ Hz), 7.92 (1H, m), 8.30 (1H, dt, $J = 8.24, 0.82$ Hz), 8.49 (1H, m), 8.52 (1H, s). m/z 376.4 (MH^+).

[0269] 실시예 17



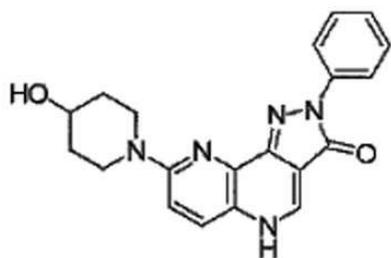
6q

[0270]

[0271] 8-(3-메틸-피페라진-1-일)-2-피리딘-2-일-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (**6q**). 각각 **5a** 및 피페라진 대신 **5b** 및 2-메틸피페라진을 사용하여 **6a** 에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.07 (3H, d, $J = 6.87$ Hz), 2.78 (3 H, m), 3.00 (2H, m), 4.31 (2H, m), 7.14

(2H, m), 7.83 (2H, m), 8.22 (1H, dt, J = 7.96, 7.64 Hz), 8.49 (2H, m). m/z 362.4 (MH⁺).

[0272] 실시예 18

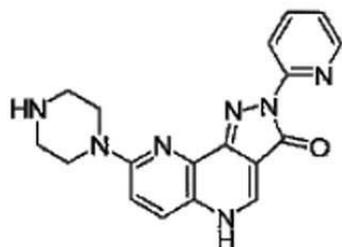


6r

[0273]

[0274] 8-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-2-페닐-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (**6r**). 피페라진 대신 각각 **5a** 및 4-히드록시피페리딘을 사용하여 **6a** 에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.25 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.89 (2H, m), 3.15 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.74 (1H, m), 7.24 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 9.24 Hz), 7.88 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 8.24 Hz), 8.49 (1H, dd, J = 4.67, 1.10 Hz), 8.53 (1H, s). m/z 362.4 (MH⁺).

[0275] 실시예 19

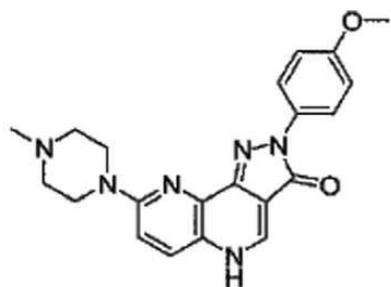


6s

[0276]

[0277] 8-피페라진-1-일-2-피리딘-2-일-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (**6s**). **5a** 대신 **5b** 를 사용하여 **6a** 에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.97 (4H, br), 3.72 (4H, br), 6.82 (1H, d, J = 9.34 Hz), 7.42 (4H, m), 7.75 (1H, m), 8.17 (2H, d, J = 7.97 Hz), 8.52 (1H, s). m/z 348.4 (MH⁺).

[0278] 실시예 20

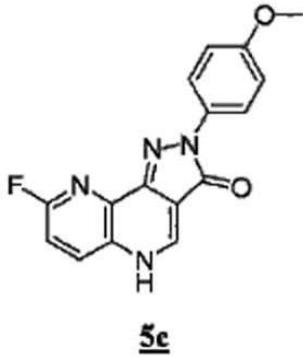


6t

[0279]

[0280] 2-(4-메톡시-페닐)-8-(4-메틸-피페라진-1-일)-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (6t)

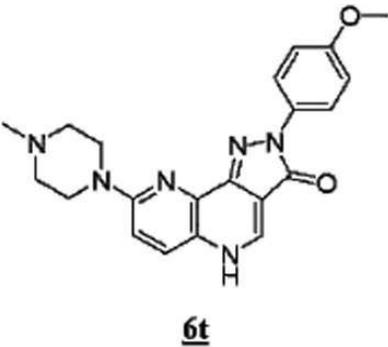
[0281] 단계 1



[0282]

[0283] 8-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (5c). 페닐히드라진 대신 4-메톡시페닐히드라진을 사용하여 5a 의 합성을 위한 단계 3 에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.25 (1H, ddd, J = 7.14, 4.67, 1.10 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.79, 3.03 Hz), 7.90 (1H, ddd, J = 9.34, 7.42, 1.93 Hz), 8.14 (1H, brd, J = 8.24 Hz), 8.28 (1H, ddd, J = 9.06, 7.42, 7.14 Hz), 8.50 (1H, m), 8.84 (1H, s). m/z 282.3 (MH⁺).

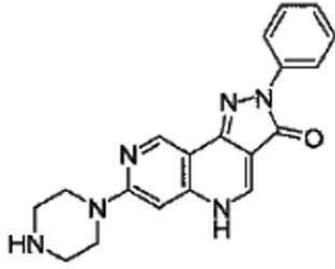
[0284] 단계 2



[0285]

[0286] 2-(4-메톡시-페닐)-8-(4-메틸-피페라진-1-일)-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (6t). 각각 5a 및 피페라진 대신 5c 및 1-메틸피페라진을 사용하여 6a 에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.22 (3H, s), 2.56 (4H, m), 3.64 (4H, m), 6.98 (2H, d, J = 9.07 Hz), 7.15 (1H, d, J = 9.34 Hz), 7.78 (6H, d, J = 9.34 Hz), 8.10 (2H, d, J = 9.07 Hz), 8.45 (1H, s). m/z 391.4 (MH⁺).

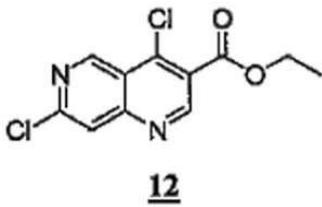
[0287] 실시예 21



14

[0288]
[0289] 2-페닐-7-(피페라진-1-일)-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,5]나프티리딘-3-온 (14)

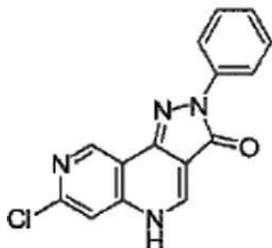
[0290] 단계 1



12

[0291]
[0292] 에틸-4,7-디클로로-[1,6]나프티리딘-3-카르복실레이트 (12). 7-클로로-4-히드록시-[1,6]나프티리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 (11)를 사용하여 4a 에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.47 (3 H, t, J = 7.14 Hz), 4.53 (2H, q, J = 7.14 Hz), 8.02 (1H, s), 9.37 (1H, s), 9.62 (1H, s). m/z 272.2 (MH⁺).

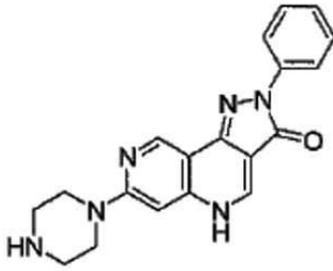
[0293] 단계 2



13

[0294]
[0295] 7-클로로-2-페닐-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,6]나프티리딘-3-온 (13). 4a 대신 12 를 사용하여 5a 의 합성을 위한 단계 3 에서 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.18 (1H, dd, J = 7.14, 6.59 Hz), 7.46 (2H, dd, J = 8.24, 7.70 Hz), 7.60 (1H, s), 8.14 (2H, d, J = 7.51 Hz), 8.81 (1H, s), 9.21 (1H, s). m/z 297.7 (MH⁺).

[0296] 단계 3

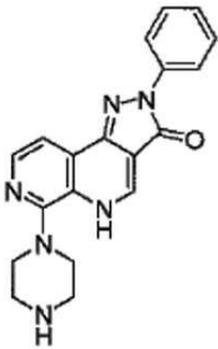


14

[0297]

[0298] 2-페닐-7-(피페라진-1-일)-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,6]나프티리딘-3-온 (14). 5a 대신 13을 사용하여 6a의 합성을 위한 단계 4에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.80 (4H, brm), 3.46 (4H, brm), 6.68 (1H, s), 7.06 (1H, dd, $J = 7.42, 7.14$ Hz), 7.36 (2H, dd, $J = 8.52, 7.41$ Hz), 8.20 (2H, dd, $J = 8.79, 1.10$ Hz), 8.47 (1H, s), 8.94 (1H, s). m/z 347.4 (MH^+).

[0299] 실시예 22

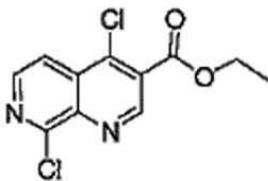


17

[0300]

[0301] 2-페닐-6-(피페라진-1-일)-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,7]나프티리딘-3-온 (17)

[0302] 단계 1

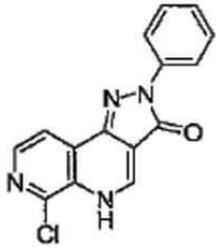


15

[0303]

[0304] 에틸-4,8-디클로로-[1,7]나프티리딘-3-카르복실레이트 (15). 8-클로로-4-히드록시-[1,7]나프티리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 (11)을 사용하여 4a에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.47 (3H, t, $J = 7.14$ Hz), 4.53 (2H, q, $J = 7.14$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 9.35 (1H, s). m/z 271.0 (MH^+).

[0305] 단계 2

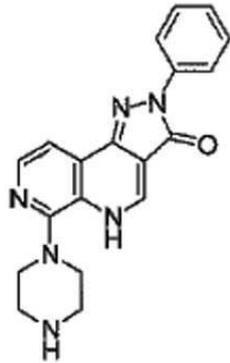


16

[0306]

[0307] 6-클로로-2-페닐-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,7]나프티리딘-3-온 (**16**). **4a** 대신 **15** 를 사용하여 **5a** 의 합성을 위한 단계 3 에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.16 (1H, m), 7.44 (2H, dd, $J = 8.6, 7.6$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.14 (2H, dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.51 (1H, s). m/z 297.7 (MH^+).

[0308] 단계 3

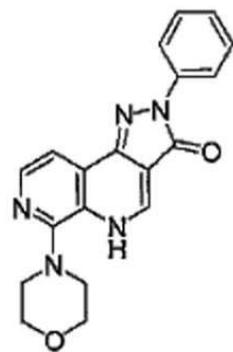


17

[0309]

[0310] 2-페닐-6-(피페라진-1-일)-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,7]나프티리딘-3-온 (**17**). **5a** 대신 **16** 을 사용하여 **6a** 의 합성을 위한 단계 4 에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.2 (4H, brm), 3.48 (4H, brm), 7.13 (1H, m), 7.46 (2H, m), 7.78 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.18 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.50 (1H, s). m/z 347.4 (MH^+).

[0311] 실시예 23



18

[0312]

[0313] 6-(모르폴린-4-일)-2-페닐-2,5-디히드로-피라졸로[4,3-c][1,7]나프티리딘-3-온 (**18**). **16** 및 모르폴린을 사용하

여 **6a** 의 합성을 위한 단계 4 에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.17 (4H, brm), 3.87 (4H, brm), 7.15 (1H, m), 7.43 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.17 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.44 (1H, s). m/z 348.1 (MH⁺).

[0314] 생물학적 실시예

[0315] GABA_A의 벤조디아제핀 부위에 대한 리간드로 작용하는 본 명세서에 개시된 화합물의 활성은 하기의 분석법을 이용하여 기술분야에서 널리 알려진 약리학적 모델을 이용하여 결정할 수 있다. 예시된 화합물들의 IC₅₀ 값은 3-농도 용량 반응 곡선에서 서브(sub) nM 내지 10 μM 범위이다.

[0316] 벤조디아제핀 결합 분석

[0317] 175 \pm 25g의 수컷 위스타 유래 랫트의 전뇌(whole brain)(소뇌 제외)를 사용하여 pH 7.4의 Na-K 인산염 완충액 중에서 GABA_A 중추 벤조디아제핀 수용체를 제조하였다. 5 mg의 분취량을 1 nM의 (^3H)-플루니트라제팜(flunitrazepam)과 함께 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 60분 동안 배양하였다. 30 μM 의 GABA의 존재 또는 비존재 상태에서 실험을 수행하였다. 비특이적 결합은 10 μM 의 디아제팜(diazepam)의 존재하에서 측정하였다. 막을 여과하고 세척한 후, 필터를 계수하여 특이적으로 결합한 (^3H)-플루니트라제팜을 측정하였다. 시험 화합물들은 요구된 농도에 따라 2회 시험하였다(Damm, H. W., *et al* (1978) *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.* 22: 597-560, 전체가 본 명세서에 통합됨; Speth, R.C., *et al.* (1979) *Life Sci.* 24: 351-357, 전체가 본 명세서에 통합됨).

[0318] 활성의 예

[0319] 여기서,

[0320] A는 1 mM 초과와 IC₅₀를 가리키고,

[0321] B는 1 mM 미만의 IC₅₀를 가리키며,

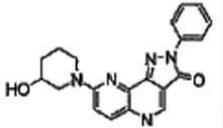
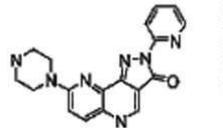
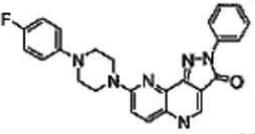
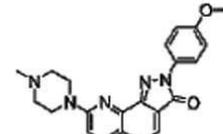
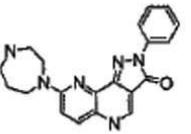
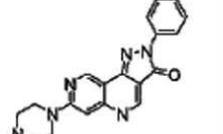
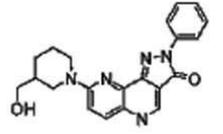
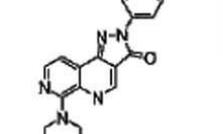
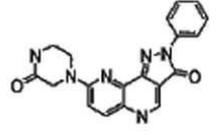
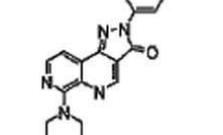
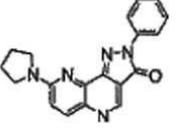
[0322] C는 1 nM 미만의 IC₅₀를 가리킨다.

[0323]

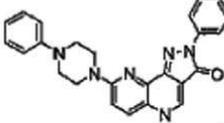
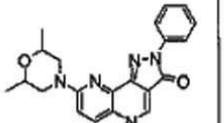
[표 1]

No.	구조	BZ 결합 분석 (IC ₅₀)	EP 결과	No	구조	BZ 결합 분석 (IC ₅₀)	EP 결과
6a		B	Neg	6n		B	
6b		B	Neg	6o		B	
6c		C	Neg	6p		B	
6d		C		6q		B	Pos
6e		B		6r		C	

[0324]

6f		B		6s		B	Pos
6g		B		6t		C	Neg
6h		B		14		A	Neg
6i		C		17		A	
6j		B		18			
6k		C					

[0325]

6l		B	Pos								
6m		B	Pos								

[0326]

[0327]

표 1에 개시된 모든 화합물들은 중성으로 그려진 것으로 가정한다. 표시가 없으면 중성 화합물을 제공하기 위하여 질소 원자에 수소 원자가 존재하는 것으로 가정한다. 표 1의 화합물은 다른 이성질체 형태로 존재할 수 있는데, 예를 들면 상기 화합물은 상기 그려진 구조의 토토머로 존재할 수 있다. 표 1에 개시된 화합물들은 상기 그려진 구조의 모든 가능한 토토머를 포함한다. 기술분야의 숙련자는 상기 화합물이 화합물을 포함하는 조건에 따라 상이한 토토머 형태 또는 이의 혼합물로 존재할 수 있다는 것과 화합물의 상이한 토토머 형태 간에 평형이 존재하고, 상기 형태간의 평형이 외부 인자에 의해 영향을 받을 수 있음을 이해할 것이다.

[0328]

GABA_A 기능의 조절은 아래 기술되는 전기생리학 검사에서 측정되는 바와 같이 전류 변화에 의해 측정될 수 있다.

[0329]

전기생리학 분석법

[0330]

RNA의 제조

[0331]

특이적 GABA_A 수용체 소단위체를 암호화하는 cDNA 삽입체(insert)를 함유하는 동결건조된 플라스미드 펠릿으로부터 mRNA를 제조하였다. α2, α3 및 γ3 소단위체를 암호화하는 cDNA를 pBluescript, SK⁻에 서브클로닝하였다. α1 및 α5 소단위체를 암호화하는 cDNA는 prC로 서브클로닝한 반면 β2 소단위체를 암호화하는 cDNA는 pcDNA1으로 서브클로닝하였다. γ2s 소단위체를 암호화하는 cDNA 컨스트럭트(construct)는 pGH19 발현 컨스트럭트에 존재한다. 형질전환된 DH5α 박테리아 세포를 플라스미드 cDNA의 maxiprep 분리에 충분한 양으로 자라도록 하기 위하여 하룻밤 동안 배양시켰다. 얻어진 플라스미드 cDNA를 cDNA 삽입체의 먼 쪽을 절단하는 적절한 제한 효소[XbaI(α1, β2), NotI(α3, γ2s), SacII(α2) 또는 ApaI(α5)]로 절단하여 선형화하였다. 절단 후, 플라스미드 cDNA를 프로테아제 K로 처리하고, 페놀/클로로포름/이소아밀알콜로 추출한 후, 에탄올로 침전시켰다. 아가로스-젤 전기영동(1.5% 아가로스 젤)에 의해 cDNA 품질을 평가하였다. 샘플들은 사용할 때까지 -20°C에서 보관하였다. T7 RNA 폴리머라아제로 *in vitro* 전사를 수행하였다. 그리고 나서, 사용할 때까지 mRNA를 -80°C에서 보관하였다. Message Machine Kit(Ambion, Austin, TX)를 이용한 *in vitro* 전사 전에, 적절한 제한 효소로 플라스미드를 선형화하였다.

[0332]

개구리 난모세포(Xenopus oocyte)에서의 GABA_A 수용체 발현:

[0333]

개구리 난모세포에서의 GABA_A 수용체 발현: 0.15% 트리케인(Tricaine)으로 45분간 마취시킨 후, 측복부 절개를 통하여 개구리로부터 여포성의 난모세포(follicular oocyte)를 함유하는 난소 부분을 제거하였다. 난모세포를 즉시 칼슘이 없는 용액(NaCl 96 mM, MgCl₂ 1 mM, KCl 2mM, HEPES 50 mM, 피루베이트 2.5 mM, 젠타마이신 100 μg/mL, 페니실린-스트렙토마이신 50 U/mL, pH 7.4) 중에 두었다. 실온에서 0.2% 콜라게나아제(type II, Sigma Chemical Co., St Louis, MO) 중에서 1.5-2시간 동안 배양한 후, 개개의 Dumont 5단계 및 6단계의 난모세포를 배양기에 옮겨 18-20°C에서 Barth 용액(NaCl 84 mM, NaHCO₃ 2.4 mM, MgSO₄ 0.82 mM, KCl 1 mM, Ca(NO₃)₂

0.33 mM, CaCl₂ 0.41 mM, Tris/HCl 7.5 mM, 피루베이트 2.5 mM, 젠타마이신 50 µg/mL, 페니실린-스트렙토마이신 100 units/mL, pH 7.4) 중에서 하룻밤 동안 유지한 후 1-5일간의 후-주사(post-injection) 실험에 사용하였다. 난모세포에 0.3-0.5 ng의 각 소단위체 RNA를 1:1:2 비율로 함유하는 50 nL의 RNA 용액을 전자 미세주사기(Drummond, Broomall, PA)를 이용하여 주사하였다. 주사한 난모세포를 18-20°C에서 Barth 용액에서 1-5일간 배양한 후 실험에 사용하였다.

[0334] 전기생리학:

[0335] Warner 이진극 전압-클램프 증폭기(Warner Instruments, Inc., Foster City, CA)를 이용하여, GABA_A 수용체를 발현하는 난모세포로부터 이온 전류를 측정하였다(Park-Chung, M.A., *et al.* (1999) *Brain Res.* 830: 72-87, 전체가 본 명세서에 통합됨). 미세전극은 프로그램화된 피켓 풀러(puller)(Sutter Instrument Co., CA)를 이용하여 붕규산 유리 모세관으로부터 제조하였다. 미세전극의 저항은 3M 염화칼륨으로 채워졌을 시 1-3 MΩ이었다. 난모세포 기록 챔버는 ND-96 용액으로 계속적으로 관류시켰다. 데이터 획득 동안에 난모세포를 -70 mV의 유지 전위(holding potential)에 고정시켰다. 막 전류를 10 Hz에서 초과하고 100 Hz에서 표본을 채취하였다. 화합물들은 중력-유도 외부 관류 시스템에 의해 적용되었다. 기록 챔버의 작동 부피는 30 mL이었고, 관류 속도는 대략 50 mL/sec였다. 화합물 적용은 20-25초였고, 이 후 최소 150초간 세척하였다. 데이터 획득 및 외부 관류는 자체개발된(custom-developed) 소프트웨어에 의해 컴퓨터로 통제하였다. 모든 실험은 실온(22-24°C)에서 수행하였다. 각 난모세포로부터 얻은 용량 반응 데이터를 하기의 식을 이용하여 비선형 회귀법에 의해 힐(Hill) 방정식에 일치시켰다.

[0336]
$$I_{GABA} = E_{max} / (1 + (EC_{50}/c)^n)$$

[0337] E_{max}는 최대 반응이고, EC₅₀은 최대 반응의 50%를 생성하는 농도이며, n_H는 힐(Hill) 상수이고, c는 효능제의 농도이다. GABA 농도-반응 곡선 피트(fit)에 기초하여, 각 소단위체 조합의 경우에서의 GABA에 대한 EC₂₀을 측정하였고, 이 농도를 이후의 조절자 농도-반응 연구에 사용하였다. 최대 전류 측정값을 표준화하여 최대 제어 전류 측정값의 분수로 표현하였다. GABA의 EC₂₀ 농도에 대한 제어 전류 반응은 매 2-4개의 조절자의 적용 후 재측정하였다. 백분율 조절은 하기 식에 의해 결정하였다:

[0338] % 변화 = $(I'/I - 1) \times 100$

[0339] 여기서, I는 GABA EC₂₀에서의 제어 반응이고, I'은 조절제 존재시의 반응이다(Lippa A, *et al.* (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 102(20): 7380-7385, 전체가 본 명세서에 통합됨).

[0340] 몇몇 화합물들은 10 µM의 탐색 농도에서 양성 조절을 나타내었고, 일부는 음성 조절을 나타내었다.

[0341] 물체 인식 분석법

[0342] 동물의 행동, 특히 인지 기능의 향상(단기/작업 기억 및 장기 기억을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아님)에 미치는 영향은 확립된 수많은 프로토콜을 이용하여 측정할 수 있다. 한 가지 방법인 신규 물체 인식법이 하기에 설명된다.

[0343] 물체 인식 분석법

[0344] 물체 인식(object recognition)은 설치류에게 비교행동학적으로 관련된 작업으로서, 음성적 강화(음성 reinforcement)(발 충격)로부터 야기되지 않는다. 이 작업은 익숙한 것보다는 주위조건에서 새로운 물체를 탐색하는 설치류의 자연적인 호기심에 의지한다. 분명히, "익숙한" 물체의 경우, 상기 동물은 이전에 그 물체에 주의를 기울이고 그 경험을 기억했음에 틀림없다. 따라서, 나은 기억력을 가진 동물들은 그들에게 익숙한 물체보다는 새로운 물체에 주의를 기울이고 탐색할 것이다. 시험 동안, 상기 동물은 훈련용 물체와 두 번째 새로운 물체를 제시받는다. 훈련용 물체에 대한 기억은 훈련용 물체를 동물에게 익숙하게 하며, 그리고 나서 상기 익숙한 물체보다 새로운 신규 물체를 탐색하는데 보다 많은 시간을 보낸다(Bourtchouladze, R., *et al.* (2003) *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 100: 10518-10522, 전체가 본 명세서에 통합됨). 최근 인간에서의 신경영

상(neuroimaging) 연구들은 물체 인식 기억이 전두엽(prefrontal cortex, PFC)에 의존함을 입증하였다(Deibert, E., *et al.* (1999) *Neurology* 52: 1413-1417, 전체가 본 명세서에 통합됨). 이러한 발견과 일치하게도, 전두엽이 손상된 랫트는 익숙한 물체와 새로운 물체 사이를 식별할 필요가 있을 때 작업 기억이 떨어짐을 보여준다(Mitchell, J. B. 및 Laiacona, J. (1998) *Behav. Brain Res.* 97: 107-113, 전체가 본 명세서에 통합됨). 원숭이와 설치류에 대한 다른 연구들은 해마가 신규 물체 인식에 있어 중요함을 보여주고 있다(Teng, E. *et al.* (2000) *J. Neuroscience* 20: 3853-3863, 전체가 본 명세서에 통합됨; Mumby, D.G. (2001) *Behavioural Brain Research* 127: 159-181, 전체가 본 명세서에 통합됨). 따라서, 물체 인식은 해마 및 피질의 기능과 연관된 인지 작업에 대한 약물-화학물의 효과를 평가하기 위한 뛰어난 행동 모델을 제공한다.

[0345] 대부분의 경우 기억 유지력은 훈련량(명시적(explicit) 또는 암시적(implicit) 시행의 반복)에 의존한다. 이러한 "기억 획득 곡선(memory acquisition curve)"은 온도, 습도, 외부 소음, 광량, 훈련장의 크기, 물체의 크기 및 차원, 훈련장의 물리적 질감 및 색상 및 동물의 스트레스양, 동기부여 상태 또는 훈련 이전의 경험을 포함하나 이에 제한되지는 않는 많은 실험적 및 물리적 변수에 의해 영향을 받을 수 있다. NOR을 위한 기억 증진 화합물을 평가하기 위하여, 실험자는 (i) 점근(asymptotic)(높은) 수준의 기억 유지에 도달하기 위해 요구되는 시간(훈련량) 및 (ii) 기억 유지가 최대 이하인 보다 적은 시간을 정의하기 위하여 훈련기간을 과라미터로 나타내어야 한다. 기억 증진 화합물들은 최대치 이하의 훈련으로 보다 높은 기억 보유를 생기게 할 것이다(하지만 점근("최대") 훈련으로는 측정가능할만한 효과가 없을 수 있음). 전형적으로 최대치 이하의 기억과 점근 기억 간의 차이는 적절한 통계적 검증력(statistical power)을 산출하기 위해 충분히 커야한다. 예는 다음과 같다:

[0346] 훈련 개시에 앞서, 동물들을 다루어 훈련장에 익숙해지게 하였다. 상이한 중들을 위하여 적절한 크기의 훈련장을 사용하였다(예를 들어, 마우스의 경우: L=48 cm; W=38 cm 및 H=20 cm의 플렉시글라스(Plexiglas) 상자; 랫트의 경우: L=70 cm; W=60 cm 및 H=35 cm의 플렉시글라스 상자). 훈련 전날, 개개의 동물을 불이 어두운 방 안에 위치한 훈련 장치에 두고 15분 동안 상기 조건에 익숙해지게 하였다(Pittenger, C, *et al.* (2002) *Neuron* 34: 447-462, 전체가 본 명세서에 통합됨; Bourtchouladze, R., *et al.* (2003) *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 100: 10518-10522, 전체가 본 명세서에 통합됨). 익숙해지게 한 지 24시간 후에 훈련을 개시하였다. 동물들 두 개의 똑같은 물체(예를 들어 작은 원추 모양 물체)가 들어있는 훈련용 상자에 다시 넣고, 이 물체들을 탐색하도록 하였다. 상기 물체들은 상자 중심 부위에 두었고, 물체의 공간 위치(왼쪽-오른쪽 면)는 동물 간에 대등하게 하였다. 동물들을 15분간 훈련시켰다. 기억 보유를 시험하기 위하여 동물들을 훈련 24시간 후에 10분 동안 관찰하였다. 설치류는 두 개의 물체를 제시받았는데 이 중 하나는 훈련 중에 사용했던 것으로서 '익숙한' 것이고, 다른 하나는 신규한 것(예를 들어, 작은 피라미드 모양의 물체)이었다. 식별 타겟이 냄새가 다르지 않음을 확실하게 하기 위하여, 각 실험 후, 장치 및 물체를 90% 에탄올로 철저히 세척하고, 몇 분 동안 건조 및 통풍시켰다.

[0347] 상기 실험은 오버헤드 비디오 카메라 시스템을 통해 비디오 테이프에 녹화하였다. 그리고 나서, 블라인드(blind) 관찰자에 의해 형태를 검토하고 하기 행동 변수들을 결정하였다: 각 물체의 탐색시간; 물체의 총 탐색시간; 물체로의 접근 횟수; 및 물체로의 최초 접근 시간(잠재기). 변별도 지수-기억 점수(memory score)-는 이전에 설명된 바와 같이 결정하였다(Ennaceur, A. 및 Aggleton, J.P. (1997) *Behav. Brain Res.* 88: 181-193, 전체가 본 명세서에 통합됨; Bourtchouladze, R., *et. al.* (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 10518-10522, 전체가 본 명세서에 통합됨). 이 데이터를 소프트웨어 패키지(Statview 5.0.1; SAS Institute, Inc)를 이용하여 Student's unpaired *t* test에 의해 분석하였다. 본문 및 도면 내 모든 수치는 평균±표준편차(SEM)로 표현된다.

[0348] NOR의 경우, 1시간 기억 보유는 감소하는 단기 기억(일반적으로 전사 비의존적)의 측정을 나타내고, 이는 작동 기억(방사형 미로(radial arm maze), 표본에 대한 지연된 일치(match) 등) 및 주의 과정(attentional process; priming 등)과 같은 인지 기능에 기여한다. 24시간 기억 보유는 기억 응고화(memory consolidation)의 분자 및 세포 과정을 통해 STM이 변환되는 장기 기억의 측정을 나타낸다. LTM은 참조 기억(reference memory)과 같은 지속되는 인지 기능에 기여한다.

[0349] 당해 분야의 숙련자들은 본 발명의 광범위한 개념을 벗어나지 않고 상기 기술된 실시예가 변화될 수 있음을 인식할 것이다. 따라서, 본 발명은 개시된 특정 실시예에 의해 한정되지 않지만 첨부된 청구항에 의해 정의된 바와 같이 본 발명의 정신 및 범주 내에 있는 변형을 포함하기 위한 것이다.