



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0084026

(43) 공개일자 2007년08월24일

(21) 출원번호 10-2007-7010318

(22) 출원일자 2007년05월07일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년05월07일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/055753

(87) 국제공개번호 WO 2006/051063

국제출원일자 2005년11월04일

국제공개일자 2006년05월18일

(30) 우선권주장 04105698.7 2004년11월11일 유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인 페레르 인터내셔널 에스.에이.
스페인 바르셀로나 08028, 그란비아 카를로스 3, 94

(72) 발명자 팔코 호세 루이스
스페인 이-08004 바르셀로나 228 그란 비아 코르즈 카탈라네스
팔로메르 알베르
스페인 이-08014 바르셀로나 23 알메리아
구글리에타 안토니오
스페인 이-08750 몰린스 드 레이 16 막달레나 코르콜

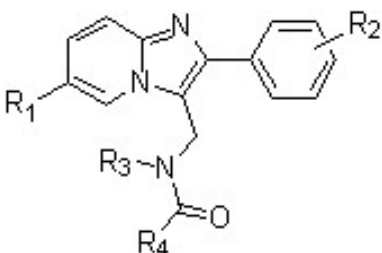
(74) 대리인 김문중
손은진

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물, 조성물, 이들과 관련된용도 및 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 R₁, R₂, R₃, R₄가 청구항에 청구된 바와 같은 신규한 구조식 I의 신규 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물 뿐만 아니라, 이들의 약제학적으로 수용가능한 염에 관한 것으로서,



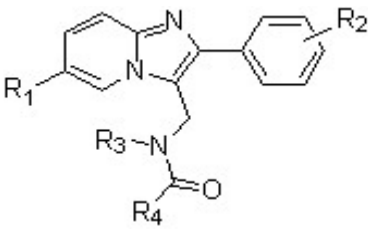
(I)

이며, 이 화합물은 GABA_A 수용체에 대한 특정한 친화력을 가짐에 따라 α₁- 및 α₂-GABA_A 수용체를 조절하여 질병을 치료 예방하는데 유용하다.

특허청구의 범위

청구항 1.

구조식 I의 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물 및, 이들의 약제학적으로 수용가능한 염으로서,



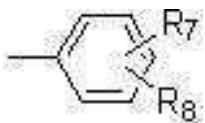
(I)

여기서,

R₁ 및 R₂는 수소, 직쇄형 또는 분지형 알킬(C₁-C₆), 알케닐(C₂-C₆), 알키닐(C₂-C₆), 할로알킬(C₁-C₆), -O-알킬(C₁-C₆), 플루오로, 클로로 및 브로모로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

R₃은 수소, 직쇄형 또는 분지형 알킬(C₁-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆)알킬(C₁-C₆), 알케닐(C₂-C₆), 알케닐(C₂-C₆)알킬(C₁-C₆), 알키닐(C₂-C₆), 알키닐(C₂-C₆)알킬(C₁-C₆)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R₄는 수소, 할로알킬(C₂-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆)알킬(C₁-C₆), 알키닐(C₂-C₆)알킬(C₁-C₆), 알킬(C₁-C₆)-O-알킬(C₁-C₆), 알킬(C₁-C₆)-NH-알킬(C₁-C₆), 알킬(C₁-C₆)-N(디알킬(C₁-C₆)), -OR₅, -NHR₅, -NR₅R₆,



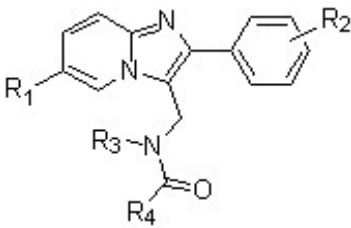
페닐알킬(C₂-C₆), 페닐알케닐(C₂-C₆), 나프틸, 일치환된 나프틸, 이치환된 나프틸, 나프틸알킬(C₁-C₆), 나프틸알케닐(C₂-C₆), 퓨릴, 치환된 퓨릴, 벤조퓨릴, 치환된 벤조퓨릴, 피롤일, 치환된 피롤일, 이속사졸일(isoxazoly), 치환된 이속사졸일, 벤조이속사졸일, 치환된 벤조이속사졸일, 이미다졸일, 치환된 이미다졸일, 벤조이미다졸일, 치환된 벤조이미다졸일, 인돌일(indoly), 치환된 인돌일, 피라졸일, 치환된 피라졸일, 티에닐, 치환된 티에닐, 벤조티에닐, 치환된 벤조티에닐, 티아졸일, 치환된 티아졸일, 벤조티아졸일, 치환된 벤조티아졸일, 퀴놀리닐(quinoliny), 치환된 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 치환된 이소퀴놀리닐, 피리디, 치환된 피리디, 피라지닐(pyraziny), 치환된 피라지닐, 6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐(tetrahydropyridaziny), 치환된 6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐, 티아디아졸일, 치환된 티아디아졸일, 이소티아졸일, 치환된 이소티아졸일, 티에닐메틸, 2-옥소크로메닐(oxochromenyl), 치환된 2-옥소크로메닐, 2-(푸란-2-일)비닐, 옥사졸일, 치환된 옥사졸일, 및 벤지스옥사졸일(benzisoxazoly)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R₅ 및 R₆는 수소, 직쇄형 또는 분지형 알킬(C₁-C₆), 페닐알킬(C₁-C₆), 할로알킬(C₁-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆)알킬(C₁-C₆), 알케닐(C₂-C₆), 및 알키닐(C₂-C₆), 알케닐(C₂-C₆)알킬(C₁-C₆), 알키닐(C₂-C₆)알킬(C₁-C₆), 페닐, 치환된 페닐, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

R₇ 및 R₈은 직쇄형 또는 분지형 알킬(C₂-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆), 알케닐(C₂-C₆), 알키닐(C₂-C₆), -OH, -O-알킬(C₁-C₆), -SH, -S-알킬(C₁-C₆), 할로-알킬(C₁-C₆), ω,ω,ω-트리플루오로알킬(C₁-C₆), -NH알킬(C₁-C₆), -N디알킬(C₁-C₆), -NO₂, -CN, -SO₂알킬(C₁-C₆), -CO알킬(C₁-C₆), -COO알킬(C₁-C₆), -CO-NH알킬(C₁-C₆), -CON디알킬(C₁-C₆), 페닐, 치환된 페닐, 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 구조식 I의 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물 및 이들의 약제학적으로 수용가능한 염.

청구항 2.

구조식 I의 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물 및, 이들의 약제학적으로 수용가능한 염으로서,



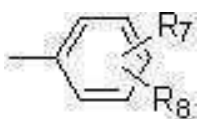
(I)

여기서,

R₁ 및 R₂는 수소, 직쇄형 또는 분지형 알킬(C₁-C₆), 알케닐(C₂-C₆), 알키닐(C₂-C₆), 할로알킬(C₁-C₆), -O-알킬(C₁-C₆), 플루오로, 클로로 및 브로모로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

R₃은 수소, 직쇄형 또는 분지형 알킬(C₁-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆)알킬(C₁-C₆), 알케닐(C₂-C₆), 알케닐(C₂-C₆)알킬(C₁-C₆), 알키닐(C₂-C₆), 알키닐(C₂-C₆)알킬(C₁-C₆)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R₄는 수소, 할로알킬(C₂-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆)알킬(C₁-C₆), 알키닐(C₂-C₆)알킬(C₁-C₆), 알킬(C₁-C₆)-O-알킬(C₁-C₆), 알킬(C₁-C₆)-NH-알킬(C₁-C₆), 알킬(C₁-C₆)-N(디알킬(C₁-C₆)), -OR₅, -NHR₅, -NR₅R₆,



페닐알킬(C₂-C₆), 페닐알케닐(C₂-C₆), 나프틸, 일치환된 나프틸, 이치환된 나프틸, 나프틸알킬(C₁-C₆), 나프틸알케닐(C₂-C₆), 퓨릴, 치환된 퓨릴, 벤조퓨릴, 치환된 벤조퓨릴, 피롤일, 치환된 피롤일, 이속사졸일(isoxazolyl), 치환된 이속사졸일, 벤조이속사졸일, 치환된 벤조이속사졸일, 이미다졸일, 치환된 이미다졸일, 벤조이미다졸일, 치환된 벤조이미다졸일, 인돌일(indolyl), 치환된 인돌일, 피라졸일, 치환된 피라졸일, 티에닐, 치환된 티에닐, 벤조티에닐, 치환된 벤조티에닐, 티아졸일, 치환된 티아졸일, 벤조티아졸일, 치환된 벤조티아졸일, 퀴놀리닐(quinolinyl), 치환된 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 치환된 이소퀴놀리닐, 피리딜, 치환된 피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R₅ 및 R₆는 수소, 직쇄형 또는 분지형 알킬(C₁-C₆), 페닐알킬(C₁-C₆), 할로알킬(C₁-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆)알킬(C₁-C₆), 알케닐(C₂-C₆), 및 알키닐(C₂-C₆), 알케닐(C₂-C₆)알킬(C₁-C₆), 알키닐(C₂-C₆)알킬(C₁-C₆), 페닐, 치환된 페닐, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

R₇ 및 R₈은 직쇄형 또는 분지형 알킬(C₂-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆), 알케닐(C₂-C₆), 알키닐(C₂-C₆), -OH, -O-알킬(C₁-C₆), -SH, -S-알킬(C₁-C₆), 할로-알킬(C₁-C₆), ω,ω,ω-트리플루오로알킬(C₁-C₆), -NH알킬(C₁-C₆), -N디알킬(C₁-C₆),

-NO₂, -CN, -SO₂알킬(C₁-C₆), -CO알킬(C₁-C₆), -COO알킬(C₁-C₆), -CO-NH알킬(C₁-C₆), -CON디알킬(C₁-C₆), 페닐, 치환된 페닐, 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 구조식 I의 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물 및 이들의 약제학적으로 수용가능한 염.

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

R₁이 메틸 그룹이고 대응되어 R₂가 메틸 그룹이고, 그리고 R₃가 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 시클로프로필 및 2-프로피닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 구조식(I)의 이미다졸[1,2-a]피리딘 화합물.

청구항 4.

제 3 항에 있어서,

R₄가 시클로프로필, 시클로부틸, 2-프로피닐, N,N-디메틸-4-아미노페닐, 2-퓨릴, 5-NO₂-2-퓨릴, 2-피롤일, 2-티에닐, 2-피리딜, 4,6-디플루오로-2-피리딜, 2-클로로-4-피리딜, 4-피리딜, 5-메틸-2-피라지닐, 6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리다진-3-일, [1,2,3]티아디아졸-4-일, 2-티에닐메틸, 1-메틸-1H-이미다졸-2-일, 4-티아졸일, 2,5-디메틸-4-옥사졸일 및 3,5-디메틸-4-이속사졸일로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 구조식(I)의 이미다졸[1,2-a]피리딘 화합물.

청구항 5.

제 4 항에 있어서,

R₄가 시클로프로필, 2-프로피닐, N,N-디메틸-4-아미노페닐, 2-퓨릴, 5-NO₂-2-퓨릴, 2-피롤일, 2-티에닐, 2-피리딜, 4,6-디플루오로-2-피리딜, 2-클로로-4-피리딜 및 4-피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 구조식(I)의 이미다졸[1,2-a]피리딘 화합물.

청구항 6.

제 3 항에 있어서,

R₄가 -NR₅R₆인 것을 특징으로 하는 구조식(I)의 이미다졸[1,2-a]피리딘 화합물.

청구항 7.

제 6 항에 있어서,

R₅가 수소 또는 메틸이고, R₆가 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 2-프로피닐 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 구조식(I)의 이미다졸[1,2-a]피리딘 화합물.

청구항 8.

제 3 항에 있어서,

R₄가 -OR₅인 것을 특징으로 하는 구조식(I)의 이미다졸[1,2-a]피리딘 화합물.

청구항 9.

제 8 항에 있어서,

R₅가 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 2-프로피닐, 4-메틸-페닐, 4-메톡시-페닐 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 구조식(I)의 이미다졸[1,2-a]피리딘 화합물.

청구항 10.

제 4 항에 있어서,

- 푸란-2- 카르복실 산 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드;
- 피리딘-2-카르복실 산 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드;
- 티오펜-2-카르복실 산 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드;
- 시클로프로판카르복실 산 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드;
- 5-니트로-푸란-2-카르복실 산 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드;
- 3,5-디플루오로-피리딘-2-카르복실 산 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드;
- 6-메톡시-벤조티아졸-2-카르복실 산 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드;
- 4-디메틸아미노-N-메틸-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-벤즈아미드;
- 시클로프로판카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
- 피리딘-2-카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
- 티오펜-2-카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
- 5-니트로-푸란-2-카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
- 2-클로로-N-메틸-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-이소니코틴아미드 ;
- 시클로부탄카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
- 5-메틸-피라진-2-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
- 6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리다진-3-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
- [1,2,3]티아디아졸-4-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
- N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-2-티오펜-2-일-아세트아미드 ;

1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
 티아졸-4-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
 2,5-디메틸-옥사졸-4- 카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
 3,5-디메틸-이속사졸-4-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
 티아졸-4-카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 구조식(I)의 이미다졸[1,2-a]피리딘 화합물.

청구항 11.

제 6 항 또는 제 7 항에 있어서,

1-(4-디메틸아미노-페닐)-3-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-우레아 ;
 1-에틸-3-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-우레아 ;
 1-이소프로필-3-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-우레아 ;
 1-시클로헥틸-3-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-우레아 ;
 1-시클로헥실-3-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-우레아 ;
 1-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-3-페닐-우레아 ;로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 구조식(I)의 이미다졸[1,2-a]피리딘 화합물.

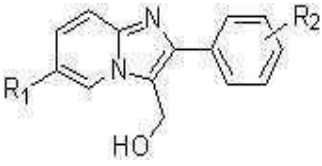
청구항 12.

제 8 항 또는 제 9 항에 있어서,

(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-카르복산 p-톨일 에스테르 ;
 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-카르복산 프로프-2-이닐 에스테르 ;
 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-카르복산 메틸 에스테르 ;
 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-카르복산 벤질 에스테르 ;
 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-카르복산 4-메톡시-페닐 에스테르 ;
 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-카르복산 에틸 에스테르 ;
 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-카르복산 페닐 에스테르 ;
 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-카르복산 이소프로필 에스테르로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 구조식(I)의 이미다졸[1,2-a]피리딘 화합물.

청구항 13.

청구항 1에 따른 구조식(I)의 이미다졸[1,2-a]피리딘 화합물 및 이들의 약제학적으로 수용가능한 염의 제조 방법으로서,



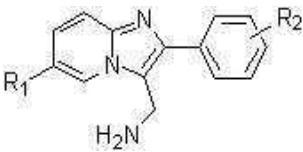
중간체(II)와,

구조식 R₄-CN의 니트릴과 반응하는 단계를 포함하고,

R₁, R₂, 및 R₄가 상기 구조식(I)에 규정된 바와 같은 것을 특징으로 하는 구조식(I)의 이미다졸[1,2-a]피리딘 화합물 및 이들의 약제학적으로 수용가능한 염의 제조 방법.

청구항 14.

청구항 1에 따른 구조식(I)의 이미다졸[1,2-a]피리딘 화합물 및 이들의 약제학적으로 수용가능한 염의 제조 방법으로서,



중간체(III)와,

구조식 R₄-COCl의 아실 클로라이드, 구조식 R₄-CNO의 이소시아네이트 또는 R-OCOCl 과 반응하는 단계를 포함하고,

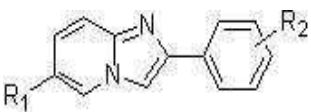
R₁, R₂, 및 R₄가 상기 구조식(I)에 규정된 바와 같은 것을 특징으로 하는 구조식(I)의 이미다졸[1,2-a]피리딘 화합물 및 이들의 약제학적으로 수용가능한 염의 제조 방법.

청구항 15.

청구항 14에 따른 상기 중간체(III) 제조 방법으로서,

R₁, R₂, 및 R₄가 상기 구조식(I)에 규정된 바와 같고,

적정한 산 조건하에서,



중간체(IV)와,

중간체 CH₃CONHCH₂Q(V)가 반응하는 단계와

이어서 생성된 중간체(IV)를 가수분해하여 상기 중간체(III)를 생성하도록 하는 가수분해 단계를 포함하고,

상기 Q가 -O알킬(C₁-C₃), -N+(알킬(C₁-C₃))₃Cl⁻, -N+(알킬(C₁-C₃))₃Br⁻, -H+(알킬(C₁-C₃))₃I⁻로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 중간체(III) 제조 방법.

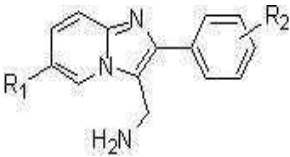
청구항 16.

제 15항에 있어서,

Q가 -OH인 구조식(V)의 중간체를 사용하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 중간체(III) 제조 방법.

청구항 17.

구조식(III)의



이미다조[1,2-a]피리딘 화합물 및 이들의 약제학적으로 수용가능한 염으로서,

구조식(I)의 R₁ 및 R₂가 규정된 바와 같고, R₂가 p-메틸 또는 p-메톡시 또는 p-클로로일 때 R₁가 수소가 아닌 조건인 것을 특징으로 하는 구조식(III)의 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물 및 이들의 약제학적으로 수용가능한 염.

청구항 18.

제 17 항에 있어서,

R₁이 메틸 그룹이고, R₂가 이성체 배치로 있는 메틸 그룹인 것을 특징으로 하는 구조식(III)의 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물 및 이들의 약제학적으로 수용가능한 염.

청구항 19.

효과적인 양의 청구항 1의 화합물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유 동물의 GABA_A 수용체 조절로 관련 질병을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 20.

효과적인 양의 청구항 1의 화합물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유 동물의 α₁ GABA_A 수용체 조절로 관련 질병을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 21.

효과적인 양의 청구항 1의 화합물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유 동물의 α_2 GABA_A 수용체 조절로 관련 질병을 처치 또는 예방하는 방법.

청구항 22.

효과적인 양의 청구항 1의 화합물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하여,

포유동물의 불안, 간질, 수면 장애 또는 불면증을 처치 또는 예방하고,

진정 작용-hips, 마취, 또는 근 이완을 유도하거나, 또는

수면 및 수면 지속을 유도하는데 필요한 시간을 조절하는 것을 특징으로 치료 및 처치 방법.

청구항 23.

치료학적 비활성 케리어와 관련된 청구항 1의 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 24.

GABA_A 수용체 조절로 관련 질병을 처치 또는 예방하는 약제를 제조할 수 있는 청구항 1의 화합물의 용도.

청구항 25.

제 31 항에 있어서,

상기 질병이 α_1 -GABA_A 또는 α_2 -GABA_A 조절과 관련되는 것을 특징으로 하는 청구항 1의 화합물의 용도.

청구항 26.

포유동물의 불안, 간질, 수면 장애 또는 불면증을 처치 또는 예방하거나,

진정 작용-hips, 마취, 또는 근 이완을 유도하거나, 또는

수면 및 수면 지속을 유도하는데 필요한 시간을 조절하는 약제를 제조할 수 있는 청구항 1의 화합물의 용도.

명세서

기술분야

본 발명은 GABA_A 수용체에 대해 친화력을 갖는 제제, 특히 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물에 관한 것이다.

배경기술

GABA_A 수용체(γ -아미노부틸 산_A)는 맴브레인(membrane) 이온 채널을 형성하는 펜타머(pentameric) 단백질이다. GABA_A 수용체는 진정 작용, 불안, 근 긴장, 간질발작성 활동 및 기억 작용에 관여한다. 이들 작용은 GABA_A 수용체의 특정 서브 유닛, 특히 α_1 - 및 α_2 -서브유닛에 기인된다.

진정 작용은 α_1 - 서브유닛에 의해 조절된다. 졸피뎀(Zolpidem)은 α_1 - 수용체에 대한 고도한 친화력에 의해 특징 지워지고 그리고 이것의 진정 작용 및 힙나틱(hypnotic) 작용은 생체 내에서 이들 수용체에 의해 조정된다. 유사하게는, 자레프론(zaleplon)의 힙나틱 작용은 또한 α_1 수용체에 의해 조정된다.

디아제팜(diazepam)의 불안 완화 작용은 α_2 -수용체를 발현시키는 뉴런의 개체군에서 GABA작용성(GABAergic) 전달의 개선에 의해 조정된다. 이것은 α_2 -수용체가 불안의 처치에 대한 고도한 견줌 타겟임을 지시한다.

디아제팜의 근 이완은 주로 α_2 -수용체에 의해 조정되는데. 이것은 이들 수용체가 척수에서 특이한 발현을 나타내기 때문이다.

디아제팜의 항경련 작용은 부분적으로 α_1 수용체에 기인된다. 디아제팜에서, 기억 손상에 따른 선행성 건망증(anterograde amnesia)은 α_1 수용체에 의해 조정된다.

GABA_A 수용체 및 이것의 α_1 - 및 α_2 -서브유닛은 에치치. 물러(H.Mohler) 등(J. Pharmacol. EXP. Ther. , 300, 2-8, 2002); 에이치. 물러 등(Curr. Opin. Pharmacol., 1,22-25, 2001); 유. 루돌프 등.(Nature, 401, 796-800, 1999) ; 및 디. 제이. 누트(D.J. Nutt 등)(Br. J. Psychiatry, 179, 390-396, 2001)에서 광범위하게 고찰되었다.

디아제팜 및 다른 전형적인 벤조디아제핀은 불안 완화 제제, 수면 제제, 항경련작용 및 근 이완제로서 폭넓게 사용된다. 이들의 부작용으로는 선행성 건망증, 운동 신경 작용의 저해 및 에탄올 작용의 강화를 들 수 있다.

이러한 내용에서, 본 발명의 화합물은 수면 장애, 예컨대, 불면증, 불안 및 간질에 대한 임상적 적용을 위한 α_1 - 및 α_2 -GABA_A 수용체의 리간드이다.

불면증은 일반적으로 알려진 병이다. 만성적 불면은 개체군의 10%에 영향을 미치고 또한 일시적인 불면증으로 추정될 때에는 30%에 영향을 미친다. 불면증은 수면에 들거나, 계속적인 수면 또는 너무 일찍 깨어나서, 수면이 상쾌하지 않게 되는 장애를 언급하는 것이며, 피곤, 원기 부족, 집중력 저하 및 과민과 같은 영향이 다음날에도 후유증이 지속되는 것과 관련된다. 이러한 병은 사회적 및 건강면에서 중대하게 영향을 미치며 사회 경제학적인 면에도 영향을 미치는 것이 명백하다.

불면증 치료의 약리학적 치료제는 먼저 바르비투레이트(barbiturates) 및 클로랄 하이드레이트를 포함하지만, 이들 약제는 다수의 공지된 부작용, 예를 들어, 과용량에 의한 독성, 대사 유도(metabolic induction), 및 의존성 및 내성이 증가되는 부작용을 유발한다. 그 밖에도, 이들은 상술한 모든 REM 수면 단계의 수 및 지속시간을 감소시켜서 수면 아키텍처(architecture)에 영향을 미친다. 최근에, 벤조디아제핀들은 이들의 낮은 독성으로 인해서 치료학상으로 중요한 향상을 나타내지만, 이들은 의존성, 근이완, 건망증 및 불규칙 투약에 따른 반동 불면증(rebound insomnia)을 나타낸다.

최근의 공지된 치료학상 접근방법은 비-벤조디아제핀 힙나틱 제제, 예컨대, 피롤로[3,4-b]피라진(조피크론), 이미다조[1,2-a] 피리딘(졸피뎀) 및 최종적으로는, 피라졸로[1,5-a]피리미딘(자레프론)의 도입이다. 최근에, 2개의 신규의 피라졸로[1,5-a] 피리미딘, 인디프론 및 오시나프론이 개발에 취급되고 있으며, 후자는 보다 우수한 불안 완화 작용을 갖는다. 모든 이러한 화합물은 빠른 수면 유도를 나타내며 다음날의 후유증이 감소되고, 벤조디아제핀 보다는 반동 불면증의 위험이 작고, 남용될 가능성이 낮다. 이들 화합물 작용의 메카니즘은 벤조디아제핀 결합 사이트에 대한 이것의 결합에 의한 GABA_A 수용체의 에로스테릭(allosteric) 활성 작용이다(씨. 에프. 피. 조지(C.F.P.George), 더 란셋(the Lancet), 358, 1623-1626, 2001). 벤조디아제핀은 GABA_A 수용체 결합 사이트에서 비견줌 리간드이지만, 졸피뎀 및 자레프론은 α_1 -서브유닛에 선택성을 크게 한다. 그럼에도 불구하고, 이들 약물은 수면 아키텍처에 영향을 미치고 장기간 처치할 때에는 의존성 유발할 수 있다.

졸피렘은 US 4382938에 기술되어 있다. 일부 다른 관련 헵나틱 이미다조[1,2-a] 알피리딘은 FR 2593818, US 4650796, 및 EP 172096에 기술되어 있다. US 4626538(자레프론), US 4654347, US 6399621 (인디프렌) 및 EP 129847(오시나프론)에 헵나틱 피라졸로[1,5-a]피리미딘이 기재되어 있다. EP 172096에 이미 기재된 화합물, N-[[[(에틸-4페닐)-2-이미다조[1,2-a]피리디닐-N,3-디메틸-부탄아미드]를 사용하여 EP 430738호에서 마취 약제를 제조하는 것이 청구되어 있다.

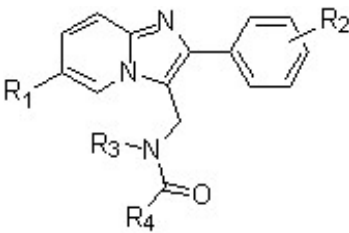
불면증 치료에서 신규의 활성 화합물에 대한 리서치는 기초적인 헬스(health) 필요성을 보고하고 있는데. 이것은 최근에 도입된 헵나틱이라도 수면의 아키텍처에 영향을 미치고 장기간 치료시 의존성을 야기할 수 있기 때문이다.

이에 따라, 부작용의 리스크가 낮은 신규한 헵나틱 제제를 개발하는데 초점을 맞추는 것이 바람직하다.

발명의 상세한 설명

이에 따라, 본 발명은 GABA_A에 대비하여 특히, 이것의 α₁- 및 α₂-서브유닛에 대비하여 활성이 있는 신규의 이미다조 [1,2-a]피리딘 화합물을 제공하는 것이다. 결과적으로, 본 발명의 화합물은 GABA_A 수용체, α₁- 및 α₂-서브유닛에 의해 조절되는 모든 병의 치료 및 방지에 유용하다. 이러한 병들의 비제한적 실례로는 수면 장애, 예컨대 불면증, 불안, 및 간질이다. 본 발명 화합물의 관련 징후의 비제한적 실례로는 예컨대, 수면 유도, 진정 작용 유도 또는 근 이완 유도가 필요로 되는 불면증 또는 무감각증과 같은 모든 질병 및 이상 증상을 들 수 있다.

본 발명은 일반 구조식 I의 신규의 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물 뿐만 아니라. 이들의 약제학적으로 수용가능한 염에 관한 것으로서,



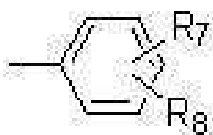
(I)

여기서,

R₁ 및 R₂는 수소, 직쇄형 또는 분지형 알킬(C₁-C₆), 알케닐(C₂-C₆), 알키닐(C₂-C₆), 할로알킬(C₁-C₆), -O-알킬(C₁-C₆), 플루오로, 클로로 및 브로모로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

R₃은 수소, 직쇄형 또는 분지형 알킬(C₁-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆)알킬(C₁-C₆), 알케닐(C₂-C₆), 알케닐(C₂-C₆)알킬(C₁-C₆), 알키닐(C₂-C₆), 알키닐(C₂-C₆)알킬(C₁-C₆)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R₄는 수소, 할로알킬(C₂-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆)알킬(C₁-C₆), 알키닐(C₂-C₆)알킬(C₁-C₆), 알킬(C₁-C₆)-O-알킬(C₁-C₆), 알킬(C₁-C₆)-NH-알킬(C₁-C₆), 알킬(C₁-C₆)-N(디알킬(C₁-C₆)), -OR₅, -NHR₅, -NR₅R₆,



페닐알킬(C₂-C₆), 페닐알케닐(C₂-C₆), 나프틸, 일치환된 나프틸, 이치환된 나프틸, 나프틸알킬(C₁-C₆), 나프틸알케닐(C₂-C₆), 퓨릴, 치환된 퓨릴, 벤조퓨릴, 치환된 벤조퓨릴, 피롤일, 치환된 피롤일, 이속사졸일(isoxazolyl), 치환된 이속사졸일, 벤조이속사졸일, 치환된 벤조이속사졸일, 이미다졸일, 치환된 이미다졸일, 벤조이미다졸일, 치환된 벤조이미다졸일,

인돌일(indolyl), 치환된 인돌일, 피라졸일, 치환된 피라졸일, 티에닐, 치환된 티에닐, 벤조티에닐, 치환된 벤조티에닐, 티아졸일, 치환된 티아졸일, 벤조티아졸일, 치환된 벤조티아졸일, 퀴놀리닐(quinoliny), 치환된 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 치환된 이소퀴놀리닐, 피리딜, 치환된 피리딜, 피라지닐(pyraziny), 치환된 피라지닐, 6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐(tetrahydropyridaziny), 치환된 6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피리다지닐, 티아디아졸일, 치환된 티아디아졸일, 이소티아졸일, 치환된 이소티아졸일, 티에닐메틸, 2-옥소크로메닐(oxochromenyl), 치환된 2-옥소크로메닐, 2-(푸란-2-일)비닐, 옥사졸일, 치환된 옥사졸일, 및 벤지스옥사졸일(benzisoxazolyl)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R₅ 및 R₆는 수소, 직쇄형 또는 분지형 알킬(C₁-C₆), 페닐알킬(C₁-C₆), 할로알킬(C₁-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆)알킬(C₁-C₆), 알케닐(C₂-C₆), 및 알키닐(C₂-C₆), 알케닐(C₂-C₆)알킬(C₁-C₆), 알키닐(C₂-C₆)알킬(C₁-C₆), 페닐, 치환된 페닐, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

R₇ 및 R₈는 직쇄형 또는 분지형 알킬(C₂-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆), 알케닐(C₂-C₆), 알키닐(C₂-C₆), -OH, -O-알킬(C₁-C₆), -SH, -S-알킬(C₁-C₆), 할로-알킬(C₁-C₆), ω,ω,ω-트리플루오로알킬(C₁-C₆), -NH알킬(C₁-C₆), -N디알킬(C₁-C₆), -NO₂, -CN, -SO₂알킬(C₁-C₆), -CO알킬(C₁-C₆), -COO알킬(C₁-C₆), -CO-NH알킬(C₁-C₆), -CON디알킬(C₁-C₆), 페닐, 치환된 페닐, 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 수용가능한 염"은 유기 및 무기 산, 예컨대, 하이드로브롬 산, 하이드로클로르 산, 포스포산, 황산, 아세트 산, 아디프 산, 아세파르트 산, 벤조술폰 산, 벤조 산, 시트르 산, 에탄술폰산, 포름 산, 푸마르 산, 글루탐 산, 젖산(lactic acid), 말레 산, 말 산, 마론 산, 만델 산, 메탄술폰 산, 1,5-나프탈렌디술폰 산, 옥살 산, 피발(pivalic) 산, 프로피온 산, P-톨루엔술폰 산, 숙신 산, 타르타르 산 등을 포함한다.

본원에서 사용되는 용어 "치환된"은 바람직하게는, 직쇄형 또는 분지형 알킬(C₂-C₆), 시클로알킬(C₃-C₆), 알케닐(C₂-C₆), 알키닐(C₂-C₆), -OH, -O-알킬(C₁-C₆), -SH, -S-알킬(C₁-C₆), 할로-알킬(C₁-C₆), ω,ω,ω-트리플루오로알킬(C₁-C₆), -NH알킬(C₁-C₆), -N디알킬(C₁-C₆), -NO₂, -CN, -SO₂알킬(C₁-C₆), -CO알킬(C₁-C₆), -COO알킬(C₁-C₆), -CO-NH알킬(C₁-C₆), -CON디알킬(C₁-C₆), 페닐, 치환된 페닐, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 플루오로, 클로로 및 브로모로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 적절한 치환체로 해당 라디칼 또는 화합물이 치환되는 것을 언급한 것이다.

본 발명의 바람직한 화합물은 하기와 같다.

푸란-2- 카르복실 산 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드;

피리딘-2-카르복실 산 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드;

티오펜-2-카르복실 산 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드;

시클로프로판카르복실 산 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드;

5-니트로-푸란-2-카르복실 산 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드;

3,5-디플루오로-피리딘-2-카르복실 산 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드;

6-메톡시-벤조티아졸-2-카르복실 산 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드;

4-디메틸아미노-N-메틸-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-벤즈아미드;

시클로프로판카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;

피리딘-2-카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;

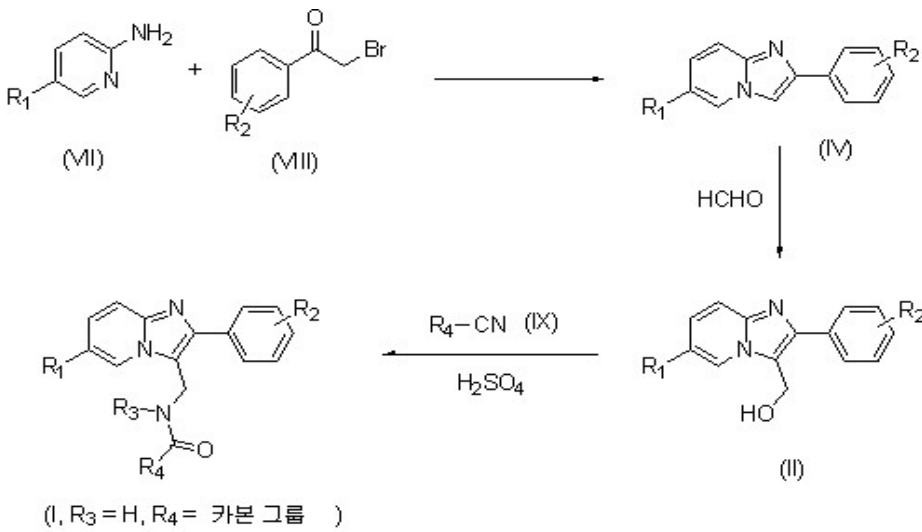
티오펜-2-카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;

- 5-니트로-푸란-2-카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
- 2-클로로-N-메틸-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-이소니코틴아미드 ;
- 시클로부탄카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
- 5-메틸-피라진-2-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
- 6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리다진-3-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
- [1,2,3]티아디아졸-4-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
- N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-2-티오펜-2-일-아세트아미드 ;
- 1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
- 티아졸-4-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
- 2,5-디메틸-옥사졸-4- 카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
- 3,5-디메틸-이속사졸-4-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
- 티아졸-4-카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 ;
- 1-(4-디메틸아미노-페닐)-3-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-우레아 ;
- 1-에틸-3-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-우레아 ;
- 1-이소프로필-3-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-우레아 ;
- 1-시클로헥실-3-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-우레아 ;
- 1-시클로헥실-3-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-우레아 ;
- 1-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-3-페닐-우레아 ;
- (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a] 피리딘-3-일메틸)-카르복산 p-톨일 에스테르 ;
- (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a] 피리딘-3-일메틸)-카르복산 프로프-2-이닐 에스테르 ;
- (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a] 피리딘-3-일메틸)-카르복산 메틸 에스테르 ;
- (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a] 피리딘-3-일메틸)-카르복산 벤질 에스테르 ;
- (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a] 피리딘-3-일메틸)-카르복산 4-메톡시-페닐 에스테르 ;
- (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a] 피리딘-3-일메틸)-카르복산 에틸 에스테르 ;
- (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a] 피리딘-3-일메틸)-카르복산 페닐 에스테르 ;
- (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a] 피리딘-3-일메틸)-카르복산 이소프로필 에스테르 ;

- 본 발명의 일 실례로는 구조식(I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 수용가능한 염을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.
- 본 발명의 다른 실례는 효과적인 양의 구조식(I)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물의 GABA_A 수용체 조절로 관련된 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하는 것이다.
- 본 발명의 다른 실례로는 효과적인 양의 구조식(I)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물의 α_1 -GABA_A 수용체 조절로 관련된 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하는 것이다.
- 본 발명의 다른 실례로는 효과적인 양의 구조식(I)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물의 α_2 -GABA_A 수용체 조절로 관련된 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하는 것이다.
- 본 발명의 다른 실례로는 효과적인 양의 구조식(I)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물의 불안 장애를 치료하거나 또는 예방하는 방법을 제공하는 것이다.
- 본 발명의 다른 실례로는 효과적인 양의 구조식(I)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물의 간질을 치료하거나 또는 예방하는 방법을 제공하는 것이다.
- 본 발명의 다른 실례로는 효과적인 양의 구조식(I)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물의 수면 장애를 치료하거나 또는 예방하는 방법을 제공하는 것이다.
- 본 발명의 다른 실례로는 효과적인 양의 구조식(I)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물의 불면증을 치료하거나 또는 예방하는 방법을 제공하는 것이다.
- 본 발명의 다른 실례로는 효과적인 양의 구조식(I)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물의 마취를 유도하는 방법을 제공하는 것이다.
- 본 발명의 다른 실례로는 효과적인 양의 구조식(I)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물의 수면 및 수면 지속을 유도하는데 필요한 시간을 조절하는 방법을 제공하는 것이다.
- 본 발명의 다른 실례로는 효과적인 양의 구조식(I)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물의 근 이완을 유도하는 방법을 제공하는 것이다.
- 본 발명의 다른 실례로는 효과적인 양의 구조식(I)의 화합물 또는, 치료학적 불활성 케리어와 관련하여, 이들의 약제학적으로 수용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- 본 발명의 다른 실례로는 GABA_A 수용체 조절과 관련하여, 질병을 처치하고 예방하는 약제를 제조하기 위한 효과적인 양의 구조식(I)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 용도를 제공하는 것이다.
- 본 발명의 다른 실례로는 α_1 -GABA_A 또는 α_2 -GABA_A 수용체 조절로 관련, 질병을 처치하고 예방하는 약제를 제조하기 위한 효과적인 양의 구조식(I)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 용도를 제공하는 것이다.
- 본 발명의 다른 실례는 불안, 간질, 수면 장애, 불면증을 처치 또는 예방하고, 진정 작용-힉나시스, 마취, 또는 근 이완을 유도하고, 수면 및 수면 지속을 유도할 수 있는 구조식(I)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염의 용도를 제공하는 것이다.

R₃이 수소이고, R₄가 카본 그룹인 구조식(I)의 화합물이 하기 반응식 1에 예시된 합성 방식에 따라 생성될 수 있다.

반응식 1



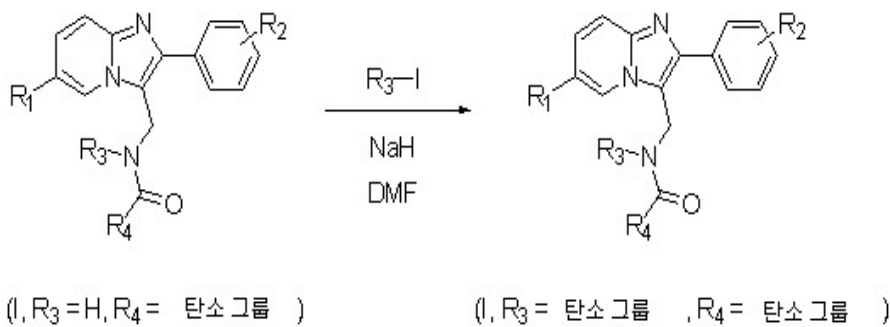
이미다조피리딘(IV)은 해당 아미노피리딘(VII) 및 브로모아세트페논(VIII) 사이의 고리화반응에 의해 생성된다. 이 반응은 극성 용매, 예컨대, 메탄올, 에탄올, 부탄올 등을 사용하여, 2-8시간 동안 환류에서 양 성분들을 가열함에 의해 수행된다. 최종 수득물(IV)은 미정제물을 증발시키고 적정 용매로 잔류물을 결정화함에 의해 생성된다.

산 모이어티(moiety), 예컨대, 희석된 아세트 산에서 이들 이미다조피리딘(IV)과 포름알데히드 사이의 만니히(Mannich) 반응으로 알콜(II)을 수득한다. 이 반응은 혼합물을 55°C에서 2-6시간 동안 가열함에 의해 수행된다. 용매를 제거하고, 이에 따라 생성된 잔류물을 디클로로메탄에서 현탁하고 그리고 12시간 동안 교반한다. 알콜(II)로 세정하고 건조한다.

최종적으로, 알콜(II) 및 적절한 니트릴(IX)의 축합반응(condensation)으로, 촉매로서 황산 및 극성 용매로서 아세트 산, 아세톤니트릴, 테트라하이드로푸란등을 사용함에 의해, R₃이 수소이고, R₄가 카본 그룹인 구조식(I)의 화합물을 산출한다. 성분들은 2-6시간동안 교반하고 환류에서 가열한다. 이에 따라 생성된 미정제물은 암모니아로 염기화되고 디클로로메탄으로 추출하여 해당 아마이드(I, R₃ = H, R₄ = 카본 그룹)를 수득하도록 한다.

아미드(I, R₃ = H, R₄ = 카본 그룹)가 생성될 때, 이 작용 그룹 내에 있는 질소는 유기화학 분야의 숙련자에 의해 널리 공지된 방식에 따라 알킬화될 수 있다. 이 반응은 반응식 2로 예시한다.

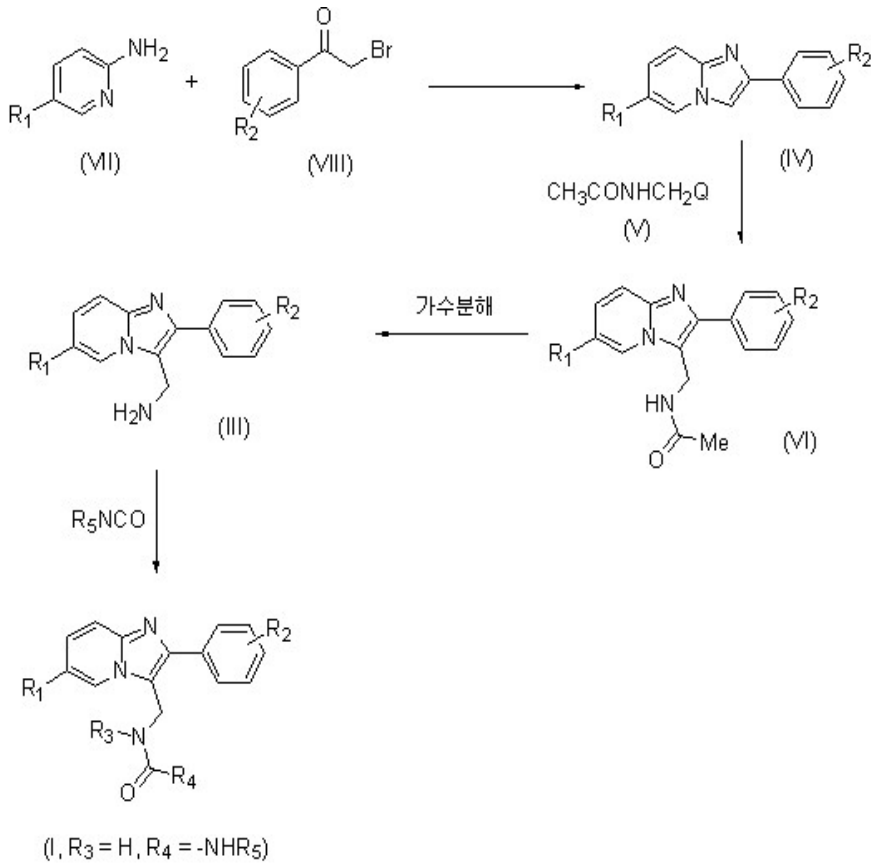
반응식 2



이 반응은 비활성 대기하에서 염기로서 수산화 나트륨을 사용하고 용매로서 디메틸포름아미드를 사용하여 행하여진다. 혼합물은 실온에서 1시간 동안 교반하고 이에 따라 생성된 미정제물은 디클로로메탄으로 제거된다. 이러한 방식으로 해당 N-알킬화-아미드(I, R₃ = 카본 그룹, R₄ = 카본 그룹)를 수득한다.

또한 본 발명의 일 실시예로는 R₃이 수소이고, R₄가 -NHR₅인 구조식(I)의 우레아 화합물을 제공하는 것이다. 이 합성 방식은 반응식 3에 예시되어 있다.

반응식 3



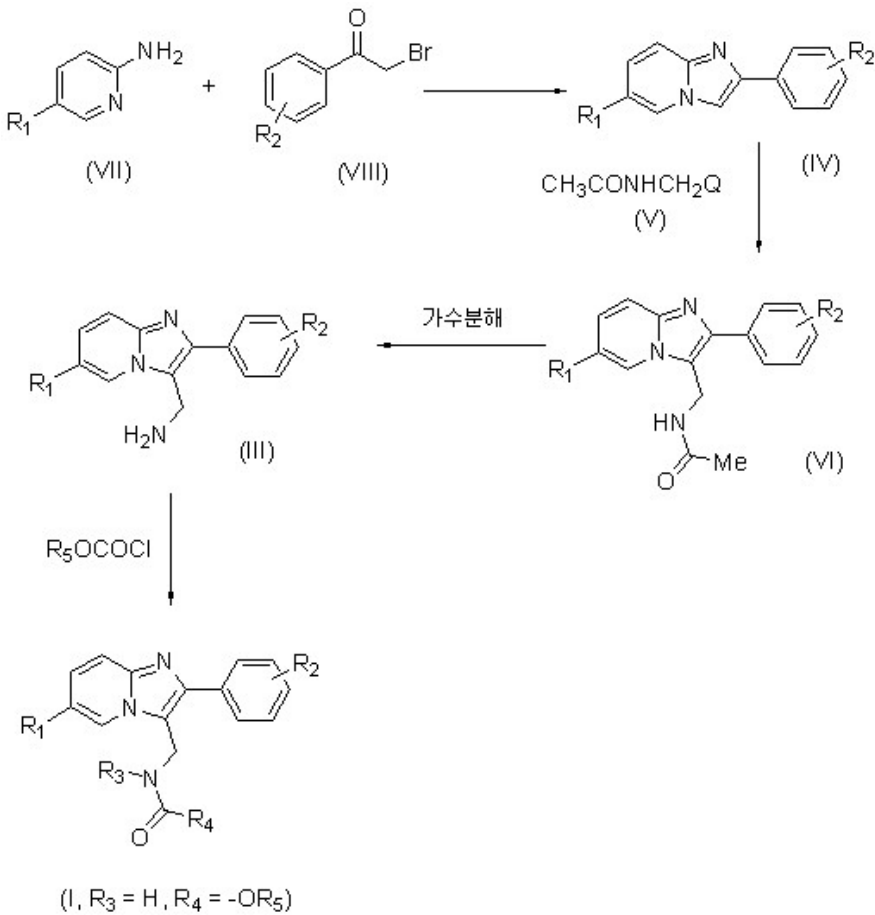
이 경우, 상기 기술된 이미다조피리딘(IV)은 (V)으로 처리하여 해당 아세트아미드(VI)를 수득한다. Q는 -OH, O알킬(C₁-C₃), -N+(알킬(C₁-C₃))₃Cl-, -N+(알킬(C₁-C₃))₃Br-, -N+(알킬(C₁-C₃))₃I-, 바람직하게는 OH로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 이 반응은 아세트산과 같은 산성 용매 및 촉매로서 산을 사용하여 수행된다. 반응은 실온에서 1-3시간 동안 실행하고 2-4시간 동안 환류에서 실행한다. 유기 용매로 추출하여 해당 아세트아미드(VI)를 수득한다.

산성 매질에서 아세트아미드(VI)의 가수분해로 아민(III)이 유도된다. 이 반응은 양자성(protic) 용매, 예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올 등을 사용하여 30-90분 동안 환류에서 실행된다. 용매를 제거하고 미정제물을 유기용매로 중화하고 추출하여 아민(III)을 생성하도록 한다. 이들 아민은 우레아 화합물(I, R₃ = H, R₄ = -NHR₅)의 선구체이다.

최종적으로, 아민(III) 및 이소시아네이트 R₅NCO의 결합으로 상술한 바와 같은 해당 우레아 화합물(I, R₃ = H, R₄ = -NHR₅)을 수득한다. 이 반응은 적절한 이소시아네이트를 사용하여, 20-30시간 동안 실온에서 교반하고, 그리고 염기 용매, 예컨대 피리딘을 사용하여 수행된다. 이 용매를 제거하고 수득물은 적절한 용매로 결정화한다.

동시에, 아민(III)은 클로로포르메이트와 반응하여 반응식 4와 같이 R₃가 수소이고, R₄가 -OR₄인 일반 구조식(I)의 카르바메이트를 수득하도록 한다.

반응식 4



이 반응은 20 ~ 30분의 기간 동안 실온에서 실행한다. 적절한 클로로포르메이트는 염기 용매, 예컨대 피리딘을 사용함에 의해 반응된다. 용매가 제거되고 수득물은 물로 결정화하고, 여과된다. 이에 따라, 카르바메이트(I, R₃ = H, R₄ = -OR₄)는 우수한 수율로 생성된다.

구조식 (I)의 화합물로부터, 해당 산으로 처리함에 의해 이들의 약제학적으로 수용가능한 염을 얻는 것이 가능하다.

본원발명의 발명자는 본 발명의 화합물이 표 1 및 2에 예시된 바와 같이 α₁ 및 α₂-GABA_A 수용체에 대해 고도한 친화력을 갖는다는 것을 발견하였다. 이들 시험관 내의 결과치는 진정 작용 및 힙나시스 테스트(표 3)에서 생성된 생체내의 결과치와 일치한다.

생성된 결과에 따라, 본 발명의 소정 화합물은 놀랍게도 α₁-GABA_A 수용체에 대해 고도한 친화력을 갖는다는 것이 입증되었고, 흥미롭게도 생체 내에서 종래기술의 화합물과 유사하거나 또는 고도한 약제학적 작용성을 갖는 것이 입증되었다. 또한 이들 중 일부는 α₂-GABA_A 수용체에 대해 낮은 친화력을 나타내며, α₁-GABA_A 대 α₂-GABA_A 수용체 대해 선택도가 증가된 것을 지시한다. 모든 이러한 결과는 수면의 유도 및 진정 작용의 유도가 필요한 불면증 또는 마취와 같은, α₁-GABA_A상에서 우선적으로 작용하는 것이 바람직한 질병 또는 이상 증상에서 이들의 용도를 지원한다. 또한, 마취 제제로서 이들의 용도를 지원하는, 본 발명의 소정 화합물로 처리된 일부 동물에서 두위 반사(righting reflex)의 저하가 탐색된다. 실제로, 본 발명의 소정의 화합물은 종래기술의 화합물과 유사하거나 또는 고도한 α₂-GABA_A 수용체에 대해 상당한 친화력을 나타낸다. 이러한 결과는 불안과 같은 α₂-GABA_A 수용체에 대해 우선적 작용성이 요구되거나 또는 근 이완 유도가 필요한 질병 또는 이상 증상에서 이들의 용도를 지원한다.

본 발명의 화합물의 약제학적 작용성이 다음에 예시된 바와 같이 측정되었다.

리간드-결합 분석. α₁- 및 α₂-GABA_A 수용체에 대한 테스트 화합물의 친화력의 측정은 다음과 같다. 실험시 중량 200-250g의 숫컷의 스프라그-다우리(Sprague-Dawley) 쥐를 사용하였다. 동물의 디케이테이션(decapitation) 후에, 소뇌(대

부분 α_1 -GABA_A 수용체를 포함하는 티슈) 및 척수(대부분 α_2 -GABA_A 수용체를 포함하는 티슈)를 제거하였다. 멤브레인(membranes)은 제이. 라메흐(J. Lamah) 등(Prog. 뉴로-정신약물학회(Neuro-Psychopharmacol. Biol. 약리학, 24, 979-991, 2000) 및 에이치.노구치(Noguchi) 등(Eur. J. Pharm., 434, 21-28, 2002)의 방법에 따라 제공하였다. 티슈가 계량될 때, 이들은 척수의 경우 50mM 트리스.HCl(pH 7.4), 1 : 40 (w/v), 또는 스투로스(sucrose) 0.32 M으로 현탁되어 있고, 균질화되어 있고 그리고 7°C에서 10분 동안 20,000g에서 두번 원심분리되었다. 결과된 펠릿(pellet)은 동일한 조건하에서 재현탁되고 그리고 다시 원심분리되었다. 최종적으로 펠릿은 최소의 용적으로 재현탁되고 하루동안 80°C에서 유지하였다. 다음날, 공정은 소뇌의 경우 1 : 10(w/v)의 비로 재현탁되고 척수의 경우에는 1 : 5(w/v)로 재현탁되었다.

친화력은 리간드로서 방사성 동위원소 식별표시된(radiolabeled) 프루마제닐(flumazenil)을 사용하여 길항적 시험(competitive test)으로 측정하였다. 이 시험은 에스. 알비라, 등(S. Arbilla et al.)(Eur. J. Pharmacol., 130, 257-263, 1986) 및 와이. 우(Y. Wu)등(Eur. J. Pharmacol., 278, 125-132, 1995)에 기술된 방법에 따라, 96-웰 마이크로티터 플레이트(well micro titer plates)를 사용하여 실행하였다. 스터디 수용체를 포함하는 멤브레인을, (1 nM의 최종 농도에서 방사성원소 식별표시된) 프루마제닐로 (50mM[pH 7.4] 트리스.HCl 완충제의 전체 용적 230 μ l) 시험 화합물의 상승된 농도에서 멤브레인을 배양하였다. 동시에, 멤브레인은 단지 방사성원소 식별 표시된 프루마제닐(전체 결합, 100%)에서 그리고 상승 농도의 방사성 원소 식별표시되지 않은 프루마제닐(비- 결합 결합, 방사성 원소 식별표시된 리간드의 % 평가)의 존재하에 단지 배양하였다. 반응은 4°C에서 60분동안 배양함에 이어 방사성 동위원소 식별표시된 리간드를 부가하여 시작하였다. 배양 기간의 말기에, 200 μ l의 반응물을 멀티스크린 플레이트(밀리포어(Millipore))로 전달하였고 3회에 걸쳐 냉각 시험 완충제로 세척하였다. 멀티스크린 플레이트는 수용체 및 수용체에 결합되어 있는 방사성 동위원소 식별표시된) 리간드를 포함하는 멤브레인을 구비한 GF/B 필터를 장착하였다. 세척후, 플레이트를 건조될 때까지 방치하였다. 건조될 때, 신틸레이션(scintillation) 액을 부가하고 하루동안 교반하면서 방치하였다. 다음날 플레이트를 퍼킨-엘머 마이크로베타(Perkin-Elmer Microbeta) 신틸레이션 카운터를 사용하여 카운트하였다.

결과 분석을 위해 시험 화합물의 모든 농도에 대한 결합 백분율을 다음과 같이 계산하였다.

$$\% \text{ 결합} = (X-N/T-N) \times 100$$

여기서

X ; 화합물의 모든 농도에 대한 결합 리간드의 양

T : 방사성 동위원소 식별표시된 리간드에 결합된, 전체 결합, 최대양

N : 사용된 수용체에 관계없이 비결합 방식으로 결합된 방사성 동위원소 식별표시된 리간드의 비-결합 결합 양

모든 농도의 화합물을 세번에 걸쳐 시험하였고 이들의 평균값을 % 결합 대 화합물의 농도의 시험값을 측정하는데 사용하였다. 친화력 데이터는 10⁻⁵M 및 10⁻⁷ M 농도에서 % 억제율로 표시하였다. 이 시험의 결과를 표 1 및 2로 예시하였다.

표 1 α_1 -GABA_A 수용체에 대한 친화력

화합물	% 억제율 10 ⁻⁵ M	% 억제율 10 ⁻⁷ M
실시예 3	73.9	21.4
실시예 4	97.4	19.4
실시예 5	99.8	75.5
실시예 6	96.1	22.5
실시예 7	98.0	36.5

실 시 예 11	70.7	29.0
실 시 예 12	73.7	18.6

실 시 예 13	97.6	53.8
실 시 예 14	99.4	51.4
실 시 예 15	74.5	0.0
실 시 예 16	95.4	2.2
실 시 예 17	94.5	0.0
실 시 예 19	95.5	0.0
실 시 예 20	99.8	65.9
실 시 예 21	67.9	3.5
실 시 예 22	84.8	62.3
실 시 예 24	99.8	75.2
실 시 예 25	91.9	26.6
실 시 예 28	99.8	73.3
실 시 예 29	99.7	84.9
실 시 예 30	90.5	4.6
실 시 예 31	82.5	1.2
실 시 예 32	98.0.	14.5
실 시 예 33	98.4	37.5
실 시 예 34	98.8	39.6
실 시 예 35	67.1	31.8
실 시 예 42	92.7	12.4
실 시 예 58	98.8	6.5
실 시 예 61	100.0	85.4
실 시 예 63	98.5	36.1
실 시 예 65	99.5	83.9
실 시 예 67	99.6	84.7
실 시 예 69	100.4	93.4

실 시 예 70	100.4	79.7
실 시 예 71	96.4	21.9
실 시 예 72	99.8	73.4
실 시 예 74	99.9	95.3
실 시 예 78	100.2	97.9
실 시 예 80	88.9	0.0
실 시 예 81	99.6	69.9
실 시 예 82	98.7	33.0
실 시 예 83	100.0	93.6
실 시 예 84	96.6	10.3
실 시 예 87	72.2	1.8
실 시 예 88	96.2	0.0
실 시 예 89	100.3	88.2
실 시 예 90	84.5	0.0
실 시 예 94	99.5	78.5
실 시 예 96	99.9	80.5
실 시 예 99	99.2	52.5
졸 피 덤	94.4	73.6

표 2 α_2 -GABA_A 수용체에 대한 친화력

화 합 물	% 억제율 10^{-5} M	% 억제율 10^{-7} M
실 시 예 3	17.4	0.0
실 시 예 4	82.9	0.0
실 시 예 5	95.3	28.4
실 시 예 6	64.4	0.0
실 시 예 7	81.3	0.0
실 시 예 11	6.5	0.0
실 시 예 12	19.0	0.0

실 시 예 13	67.8	0.0
실 시 예 14	92.2	26.2
실 시 예 15	41.6	0.0
실 시 예 16	52.9	0.0
실 시 예 17	24.4	0.0
실 시 예 19	47.6	0.0
실 시 예 20	95.2	0.0

실 시 예 21	25.6	0.0
실 시 예 22	9.4	0.0
실 시 예 24	14.4	0.0
실 시 예 25	0.0	0.0
실 시 예 28	93.9	14.3
실 시 예 29	90.2	25.0
실 시 예 30	33.9	0.0
실 시 예 31	38.8	0.0
실 시 예 32	77.5	0.0
실 시 예 33	74.0	0.0
실 시 예 34	85.0	0.0
실 시 예 35	3.7	0.0
실 시 예 42	49.7	0.0
실 시 예 58	78.6	9.2
실 시 예 61	98.5	48.3
실 시 예 63	89.8	13.4
실 시 예 65	95.4	39.1
실 시 예 67	96.6	47.3
실 시 예 69	98.8	74.1
실 시 예 70	97.7	25.61
실 시 예 71	67.8	7.2

실 시 예 72	95	33.1
실 시 예 74	98.6	63.0
실 시 예 78	98.8	85.9
실 시 예 81	94.3	1.5
실 시 예 83	93.2	71.1
실 시 예 89	98.2	54.5
실 시 예 90	31.8	0.0
실 시 예 94	94.5	33.2
졸 피 탸	78.2	20.1

진정 작용-힙나틱의 예상 작용의 생체내 측정

이들 화합물의 생체내 작용은 쥐들의 진정 작용-힙나틱스 예상 시험에 의해 평가하였다(디.제이. 상어(D.J. Sanger) 등, Eur. J. Pharmacol., 313, 35-42, 1996 ; 및 지. 그리에벨(G. Griebel) 등, 정신약물학회, 146, 205-213, 1999).

시험시 중량이 22-26 g인 5-8 숫컷 CD1 쥐들의 그룹으로 사용하였다. 이 시험 화합물은 10mL/kg의 용적으로 트윈의 한 드룹에 0.25% 아가르내에 현탁된 단일의 등분자 복강내 투여량으로 처리하였다. 대조 동물들은 비히클에 단독으로 수용시킨다. 스마트 시스템(판랩(Panlab), S. L. 스페인)을 사용하여, 이동된 거리는 각 쥐들에 대해 투여한 후 30분의 기간 동안 5분 간격으로 cm로 기록하였다. 처리된 동물 대 대조 동물의 이동 거리의 억제 백분율(처음 5분은 배제)을 계산하였다. 이 시험의 결과는 표 3에 제시하였다.

표 3. 쥐들의 생체 내 진정 작용-힙나틱 작용의 측정

화 합 물	% 억제율 운동신경 작용
실 시 예 3	45.59
실 시 예 4	73.28
실 시 예 5	90.04
실 시 예 6	78.09
실 시 예 7	72.45
실 시 예 11	55.43
실 시 예 12	56.84
실 시 예 13	90.36
실 시 예 14	89.82
실 시 예 15	80.12
실 시 예 16	82.38

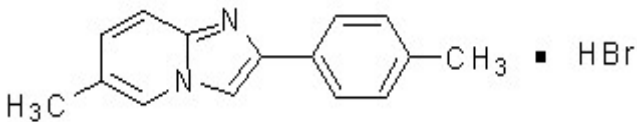
실 시 예 17	54.40
실 시 예 19	47.98
실 시 예 20	91.99
실 시 예 21	57.14
실 시 예 22	89.45
실 시 예 24	80.71
실 시 예 25	67.34
실 시 예 28	55.64
실 시 예 29	93.98
실 시 예 30	44.36
실 시 예 31	69.67
실 시 예 32	92.66
실 시 예 33	35.02
실 시 예 34	92.98
실 시 예 35	33.19
실 시 예 42	40.35
실 시 예 58	94.25
실 시 예 61	90.55
실 시 예 63	74.86
실 시 예 65	85.22
실 시 예 67	78.09
실 시 예 69	78.41
실 시 예 70	90.77
실 시 예 71	94.08
실 시 예 72	73.81
실 시 예 74	77.37
실 시 예 78	88.10
실 시 예 80	61.89

실 시 예 81	84.31
실 시 예 82	61.93
실 시 예 83	93.22
실 시 예 84	36.32
실 시 예 87	48.13
실 시 예 88	51.87
실 사 예 89	74.65
실 시 예 90	81.12
실 시 예 94	89.33
실 시 예 96	44.04
실 시 예 99	13.33
줄 피 뎀	90.80

실시예

다음의 실시예는 제한적인 것이 아니며 본 발명의 범위내에서 예시한 것이다.

실시예 1 : 6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-4-이움 브로미드



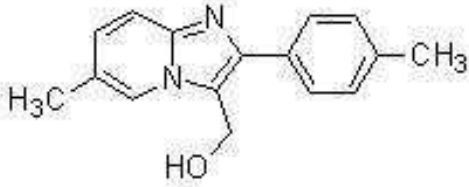
150mL 에탄올의 11.53g(106.7mmol)의 5-메틸-피리딘-2-일아민의 용액을 150mL의 에탄올의 25g(117.3mmol)의 2-브로모-1-p-톨일-에탄올의 용액에 부가하였다. 결과된 용액은 4시간 동안 환류에서 교반하였다. 이 반응은 냉각을 거치고, 진공에서 용매를 제거하였다. 옐로우 고체(yellow solid)가 생성되고 고온의 30mL의 에탄올에 용해시키고 40mL의 아세톤을 부가하였다. 생성된 고체를 여과해 내고 아세톤으로 세척해내고 그리고 칼슘 클로라이드로 건조하여 화이트 고체로서, 6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-4-이움 브로미드의 20.0g(65.9mmol, 수율 :62%)을 수득하였다.

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.31-7.10(Ar, 8H, m), 2.36(Ph-Me, 3H, s), 2.31(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 223(MH⁺)

HPLC = 100%

실시예 2 : (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-메탄올



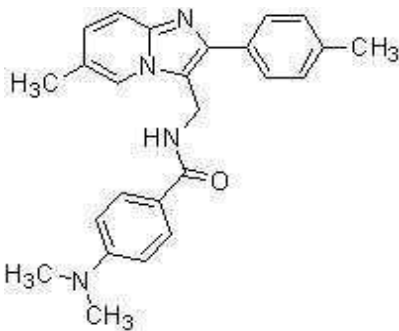
물 중의 포름알데히드의 6mL(81mmol)(37%)의 용액을 아세트 산 30mL내의 4g(18mmol)의 6-메틸-2-피-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-4-이움 브롬미드의 용액에 추가하였다. 이 반응은 4시간 동안 55℃에서 가열하였다. 결과된 용액은 냉각을 거쳐 용매를 진공하에서 제거하였다. 해당 잔류물에 20mL의 암모니아(25%) 및 30mL 디클로로메탄을 추가하여 현탁액을 하루에 걸쳐 교반하였다. 생성된 고체를 여과해내고, 디클로로메탄과 물로 세척해내고 그리고 칼슘 클로라이드로 건조하여 화이트 고체로서 2.8g(11mmol, 62%)의 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-메탄올을 생성하였다.

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.23-7.13(Ar, 7H, m), 5.33(OH, 1H, t, J=5.2 Hz), 4.85(CH₂, 2H, d, J = 5.2Hz), 2.35(Ph-Me, 3H, s), 2.33(Me, 3H, s).

Ms(ED) m/z = 253(MH⁺)

HPLC = 98.3%

실시예 3 : 4-디메틸아미노-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3일 메틸)-벤즈아미드



아세트산 내의 1 eq의 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-메탄올의 용액에 아세트산 내의 4-디메틸아미노벤조니트릴(2eq)의 용액을 추가하였다. 그리고 황산의 4eq를 천천히 추가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1.5 시간동안 가열하고, 환류에서 2시간동안 가열하였다. 이 반응은 냉각을 거쳐서 암모니아(25%)로 염기화하였다. 현탁액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기물 상태로 마그네슘 술페이트로 건조하고 여과해내었다. 용매를 진공상태에서 제거하여 0.96 eq의 4-디메틸아미노-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3일 메틸)-벤즈아미드를 수득하였다.

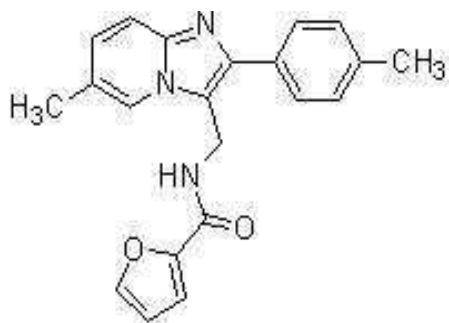
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.58(NH, 1H, t, J=5.2Hz), 8.29-6.65(Ar, 11H, m), 4.87(CH₂, 2H, d, J = 5.2Hz), 2.94(N-Me, 6H, s), 2.34(Ph-Me, 3H, s).

Ms(ED) m/z = 399(MH⁺)

HPLC = 97.1%

실시예 4-21의 화합물은 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-메탄올 및 대응 니트릴로부터 출발하는 방식에 따라 제공하였다.

실시예 4 : 푸란-2-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일 메틸)-아미드



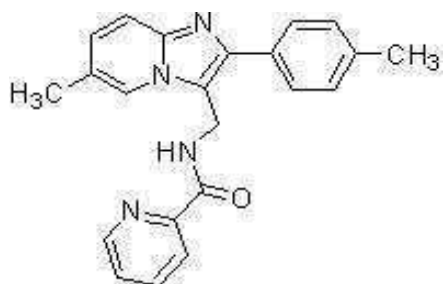
수율 : 47%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 8.17(NH, 1H, m), 7.65-6.11(Ar, 10H, m), 4.51(CH_2 , 2H, m), 2.33(Ph-Me, 3H, s), 2.29(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z =346(MH $^+$)

HPLC = 82.7%

실시예 5 : 피리딘-2-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



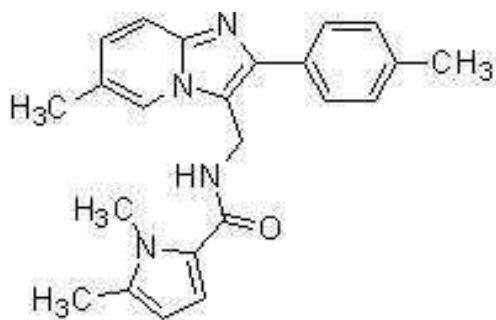
수율 : 17%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 8.36(NH, 1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 8.61-7.12(Ar, 14H, m), 4.95(CH_2 , 2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 2.34(Ph-Me, 3H, s), 2.29(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 357 (MH $^+$)

HPLC =96.7%

실시예 6 : 1,5-디메틸-1H-피롤-2-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



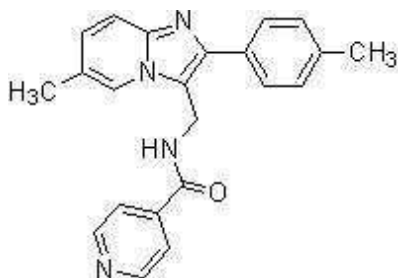
수율 : 14%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.31(NH, 1H, m), 7.66-6.99(Ar, 9H, m), 4.64(CH₂, 2H, m), 3.28(N-Me, 3H, s), 2.34(Ph-Me, 3H, s). 2.17(Me, 3H, s), 1.34(Me-피롤(pyrrole), 3H, s)

MS(ES) m/z = 373 (MH⁺)

HPLC =97.9%

실시예 7 : N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-이소니코틴아미드



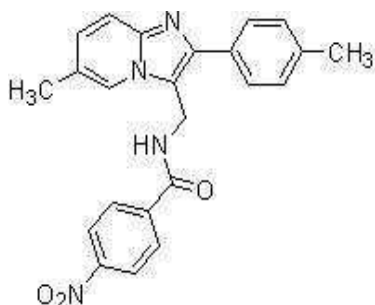
수율 : 19%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ9.23(NH, 1H, t, J=4.8Hz), 8.70-7.14(Ar, 11H, m), 4.93(CH₂, 2H, d, J=4.8Hz), 2.34(Ph-Me, 3H, s). 2.3(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 357 (MH⁺)

HPLC =92.9%

실시예 8 : N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-4-니트로-벤즈아미드



수율 : 29%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ9.28(NH, 1H, t, J=3.6Hz), 8.29-7.14(Ar, 11H, m), 4.94(CH₂, 2H, d, J=3.6Hz), 2.34(Ph-Me, 3H, s). 2.3(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 401 (MH⁺)

HPLC =98.8%

실시예 9 : 티오펜-2-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



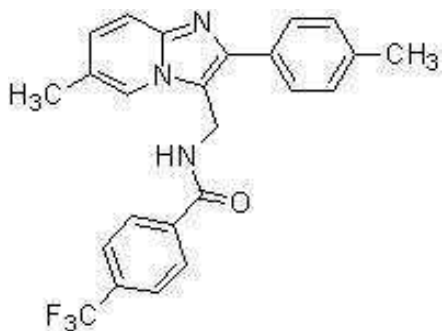
수율 : 9%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.94(NH, 1H, t, J=5.2Hz), 8.26-7.10(Ar, 10H, m), 4.89(CH₂, 2H, d, J=5.2Hz), 2.34(Ph-Me, 3H, s). 2.3(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 362 (MH⁺)

HPLC =92.1%

실시예 10 : N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-4-트리플루오로메틸-벤즈아미드



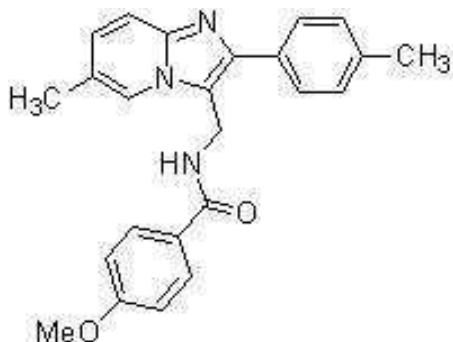
수율 : 89%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ9.18(NH, 1H, t, J=5.2Hz), 8.27-7.14(Ar, 11H, m), 4.94(CH₂, 2H, d, J=5.2Hz), 2.34(Ph-Me, 3H, s). 2.3(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 424 (MH⁺)

HPLC =98.5%

실시예 11 : 4-메톡시-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-벤즈아미드



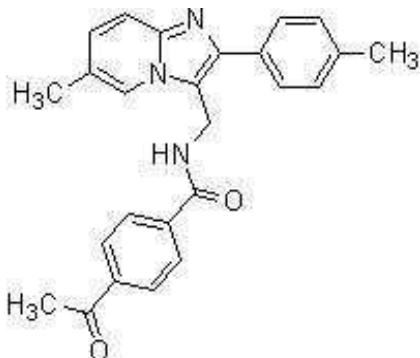
수율 : 14%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.8(NH, 1H, t, J=5.2Hz), 8.28-6.95(Ar, 11H, m), 4.89(CH₂, 2H, d, J=5.2Hz), 3.78 (MeO, 3H, s), 2.34(Ph-Me, 3H, s). 2.29(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 386 (MH+)

HPLC =98.3%

실시예 12 : 4-아세틸-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-벤즈아미드



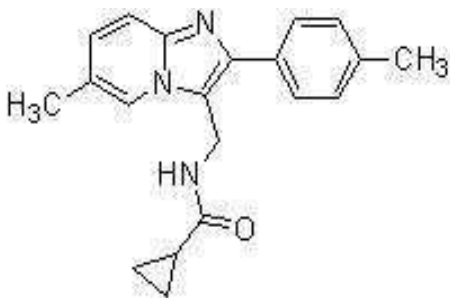
수율 : 17%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ9.14(NH, 1H, t, J=4.8Hz), 8.28-7.14(Ar, 11H, m), 4.93(CH₂, 2H, d, J=4.8Hz), 2.6 (Me-Co, 3H, s), 2.34(Ph-Me, 3H, s). 2.3(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 398 (MH+)

HPLC =94.9%

실시예 13 : 시클로프로판카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



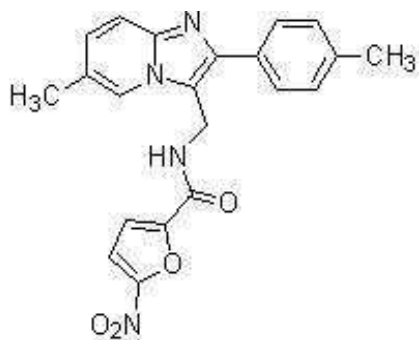
수율 : 60%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.6(NH, 1H, t, J=5.2Hz), 8.16-7.13(Ar, 7H, m), 4.72(CH₂, 2H, d, J=5.2Hz), 2.35 (Ph-Me, 3H, s). 2.3(Me, 3H, s), 1.59(CH, 1H, m), 0.76(CH₂CH₂, 4H,m)

MS(ES) m/z = 320 (MH+)

HPLC =99.3%

실시예 14 : 5-니트로-푸란-2-카르복실산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



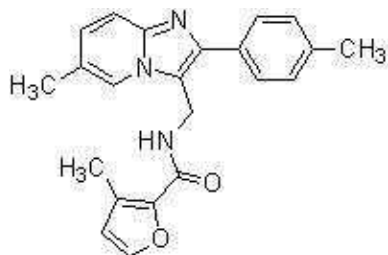
수율 : 27%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ9.38(NH, 1H, m), 8.25-7.15(Ar, 9H, m), 4.91(CH₂, 2H, d, J=4Hz), 2.34(Ph-Me, 3H, s). 2.3(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 391 (MH⁺)

HPLC =97.9%

실시예 15 : 3-메틸-푸란-2-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



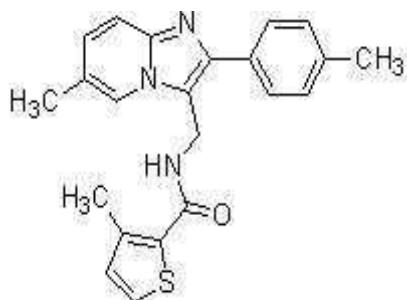
수율 : 3%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.74(NH, 1H, t, J=5.2Hz), 8.25-6.21(Ar, 9H, m), 5.85(CH₂, 2H, d, J=5.2Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s). 2.29(Me, 3H, s). 1.03(Me-푸란, 3H, s).

MS(ES) m/z = 360 (MH⁺)

HPLC =93.7%

실시예 16 : 3-메틸-티오펜-2카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드

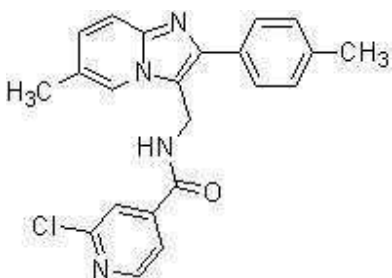


수율 : 29%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.6(NH, 1H, m), 8.3-6.9(Ar, 9H, m), 4.87(CH₂, 2H, d, J=5.2Hz), 2.37(Me, 3H, s), 2.34(Ph-Me, 3H, s). 2.3(Me, 3H, s).

HPLC =87.1%

실시예 17 : 2-클로로-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-이소니코틴아미드

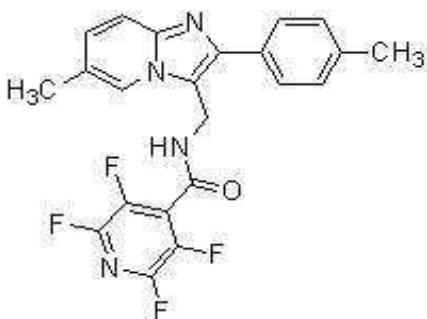


수율 : 15%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ9.29(NH, 1H, m), 8.56-7.16(Ar, 10H, m), 4.92(CH₂, 2H, d, J=4.4Hz), 2.34(Ph-Me, 3H, s). 2.31(Me, 3H, s).

HPLC =99.2%

실시예 18 : 2,3,5,6-테트라플루오로-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-이소니코틴아미드

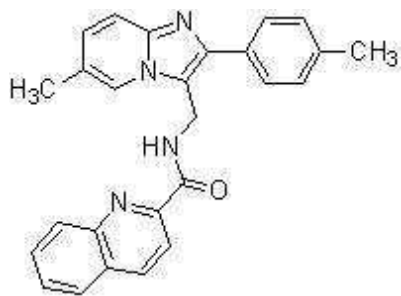


수율 : 13%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ9.65(NH, 1H, m), 8.19(Ar, 7H, m), 4.99(CH₂, 2H, m), 2.36(Ph-Me, 3H, s). 2.32 (Me, 3H, s).

HPLC =96.9%

실시예 19 : 퀴놀린-2-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



수율 : 17%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ9.47(NH, 1H, t, J=4.8Hz), 8.57-7.13(Ar, 13H, m), 5.05(CH₂, 2H, d, J=4.8Hz), 2.34(Ph-Me, 3H, s). 2.29(Me, 3H, s),

MS(ES) m/z = 407 (MH⁺)

HPLC =90.5%

실시예 20 : 3,5-디플루오로-피리딘-2-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



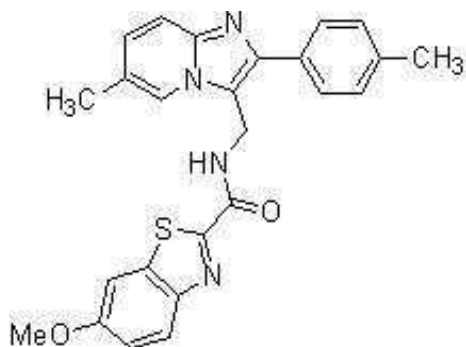
수율 : 86%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ9.28(NH, 1H, t, J=5.2Hz), 8.54-7.14(Ar, 9H, m), 4.92(CH₂, 2H, d, J=5.2Hz), 2.35(Ph-Me, 3H, s). 2.3(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 393 (MH⁺)

HPLC =96.6%

실시예 21 : 6-메톡시-벤조티아졸-2-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



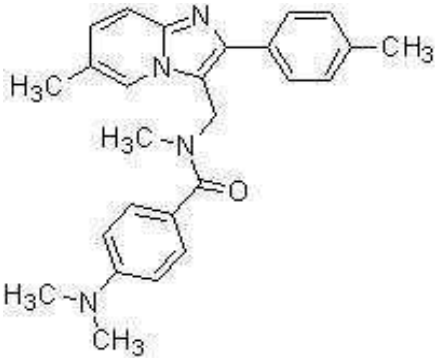
수율 : 10%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.18(NH, 1H, m), 8.02-7.12(Ar, 10H, m), 4.67(CH₂, 2H, m), 4.06(MeO, 3H, s), 2.27(Ph-Me, 3H, s). 2.17(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 443 (MH⁺)

HPLC =100%

실시예 22 : 4-디메틸아미노-N-메틸-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-벤즈아미드



건조 DMF의 4-디메틸아미노-N-메틸-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-벤즈아미드(1eq)의 용액에 아르곤 하의 1.2eq의 NaH(60%)를 추가하였다. 이 현탁액을 10분 동안 실온에서 교반하였다. 그리고 1.1eq의 MeI를 추가하고 해당 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 기간 이후에, 0.5N NaOH를 추가하였다. 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기물 층을 마그네슘 술페이트로 건조하고 용매로 진공상태에서 제거하여 0.58eq의 4-디메틸아미노-N-메틸-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-벤즈아미드를 생성하였다.

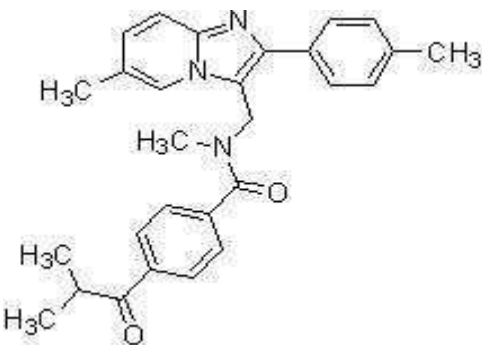
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.23-6.67(Ar, 11H, m), 5.19(CH₂, 2H, s), 2.92(NMe₂, 6H, s), 2.58(N-Me, 3H, s), 2.34(Ph-Me, 3H, s). 2.28(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 413 (MH⁺)

HPLC =90.8%

실시예 23-36의 화합물은 해당 N-디알킬레이트 아미드로부터 출발하는 방법에 따라 제공하였다.

실시예 23 : 4-이소부틸-N-메틸-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-벤즈아미드



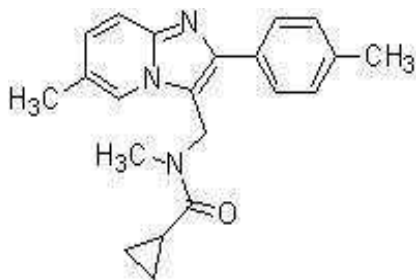
수율 : 20%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8.31-7.18(Ar, 11H, m), 5.27(CH_2 , 2H, s), 3.64(CH, 1H, hept, $J=6.8\text{Hz}$), 2.46(N-Me, 3H, s), 2.35(Ph-Me, 3H, s), 2.32(Me, 3H, s), 1.09(Me, 6H, d, $J=6.8\text{Hz}$).

MS(ES) m/z = 440 (MH $^+$)

HPLC =83.7%

실시예 24 : 시클로프로판카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



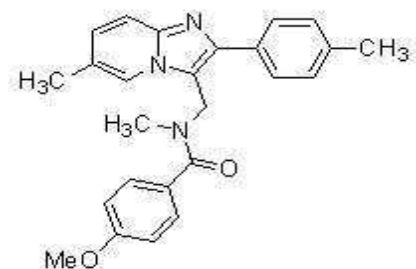
수율 : 100%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8.08-7.14(Ar, 7H, m), 5.09(CH_2 , 2H, s), 2.72(N-Me, 3H, s), 2.35(Ph-Me, 3H, s), 2.25(Me, 3H, s), 1.89(CH, 1H, m), 0.8(CH_2 , 4H, m).

MS(ES) m/z = 334 (MH $^+$)

HPLC =98.6%

실시예 25 : 4-메톡시-N-메틸-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-벤즈아미드



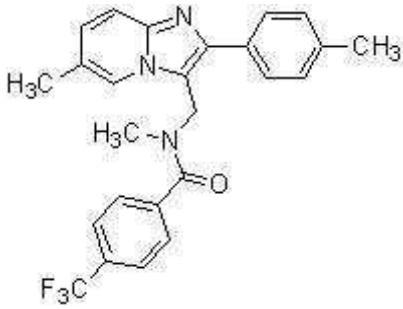
수율 : 93%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8.45-7.68(Ar, 11H, m), 5.2(CH_2 , 2H, s), 3.77(MeO, 3H, s), 2.55(N-Me, 3H, s), 2.35(Ph-Me, 3H, s), 2.3(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 400 (MH $^+$)

HPLC =95%

실시예 26 : N-메틸-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-4-트리플루오로메틸-벤즈아미드



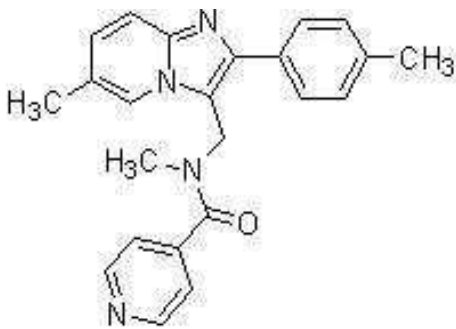
수율 : 100%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8.30-7.18(Ar, 11H, m), 5.27(CH_2 , 2H, s), 2.5(N-Me, 3H, s), 2.35(Ph-Me, 3H, s), 2.32(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 438 (MH $^+$)

HPLC =95.9%

실시예 27 : N-메틸-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-이소니코틴아미드



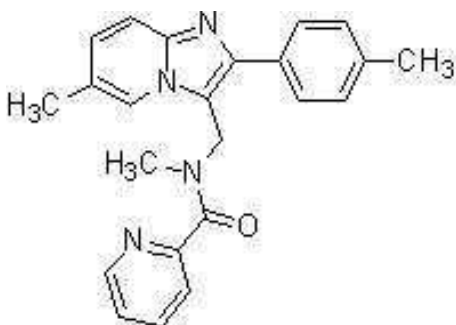
수율 : 22%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8.63-7.19(Ar, 11H, m), 5.25(CH_2 , 2H, s), 2.46(N-Me, 3H, s), 2.35(Ph-Me, 3H, s), 2.32(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 371 (MH $^+$)

HPLC =94.6%

실시예 28 : 피리딘-2-카르복실산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



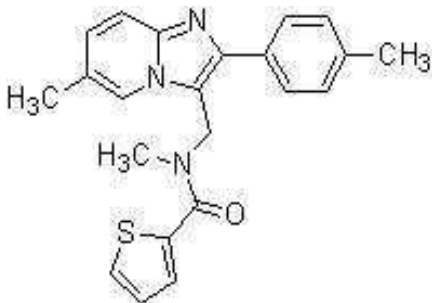
수율 : 77%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.53-7.18(Ar, 11H, m), 5.27(CH₂, 2H, s), 2.54(N-Me, 3H, s), 2.33(Ph-Me, 3H, s), 2.3(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 371 (MH⁺)

HPLC =80.6%

실시예 29 : 티오펜-2-카르복실산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



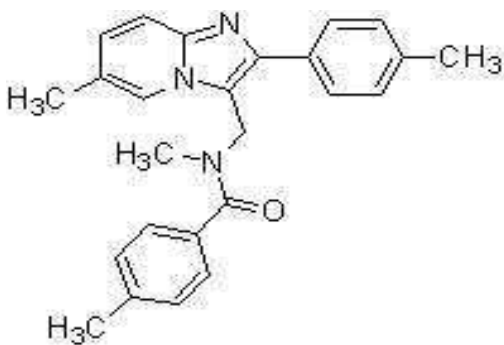
수율 : 100%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.22-7.09(Ar, 10H, m), 5.26(CH₂, 2H, s), 2.77(N-Me, 3H, s), 2.34(Ph-Me, 3H, s), 2.28(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 376 (MH⁺)

HPLC =87%

실시예 30 : 4,N-디메틸-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-벤즈아미드



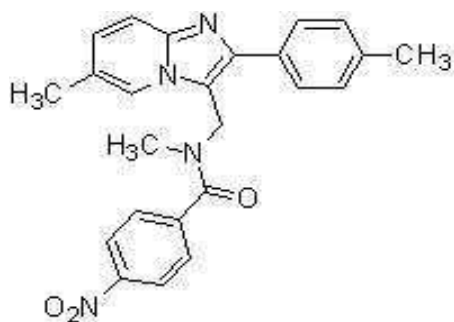
수율 : 83%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ7.67-7.16(Ar, 11H, m), 5.22(CH₂, 2H, s), 2.52(N-Me, 3H, s), 2.34(Ph-Me, 3H, s), 2.31(Ph-Me, 3H, s), 2.3(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 384 (MH⁺)

HPLC =99%

실시예 31 : N-메틸-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-4-니트로-벤즈아미드



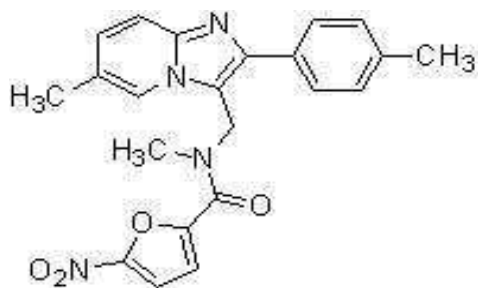
수율 : 48%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8.30-7.19(Ar, 11H, m), 5.27(CH_2 , 2H, s), 2.49(N-Me, 3H, s), 2.34(Ph-Me, 3H, s), 2.32(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 415 (MH $^+$)

HPLC =100%

실시예 32 : 5-니트로-푸란-2-카르복실산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



수율 : 42%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8.26-7.19(Ar, 9H, m), 5.26(CH_2 , 2H, s), 2.82(N-Me, 3H, s), 2.34(Ph-Me, 3H, s), 2.3(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 405 (MH $^+$)

HPLC =98.8%

실시예 33 : 3,5-디플루오로-피리딘-2-카르복실산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



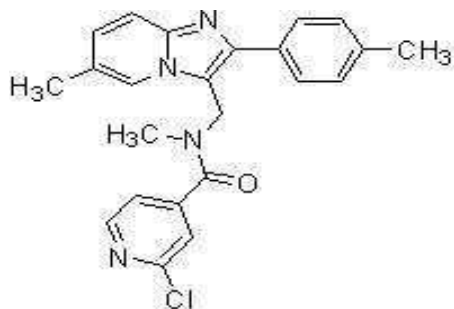
수율 : 27%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8.55-7.20(Ar, 9H, m), 5.3(CH_2 , 2H, s), 2.46(N-Me, 3H, s), 2.34(Ph-Me, 3H, s), 2.3(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 407 (MH $^+$)

HPLC =96.6%

실시예 34 : 2-클로로-N-메틸-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-이소니코틴아미드



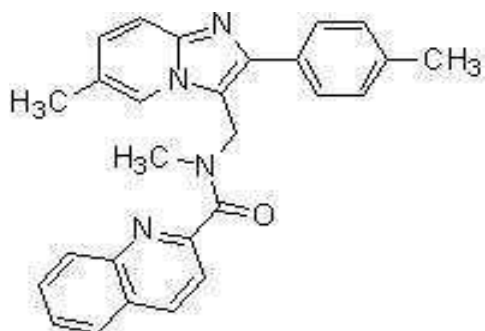
수율 : 61%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8.51-7.22(Ar, 10H, m), 5.26(CH_2 , 2H, s), 2.48(N-Me, 3H, s), 2.38(Ph-Me, 3H, s), 2.36(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 405 (MH $^+$)

HPLC =83.6%

실시예 35 : 퀴놀린-2-카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



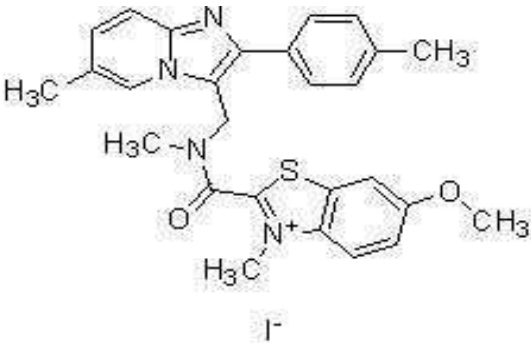
수율 : 60%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.77-7.16(Ar, 13H, m), 5.35(CH₂, 2H, s), 2.65(N-Me, 3H, s), 2.36(Ph-Me, 3H, s), 2.33(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 421 (MH⁺)

HPLC =96.6%

실시예 36 : 6-메톡시-3-메틸-2-[메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-카르바모일]-벤조티아졸-3-이움 요오드화물



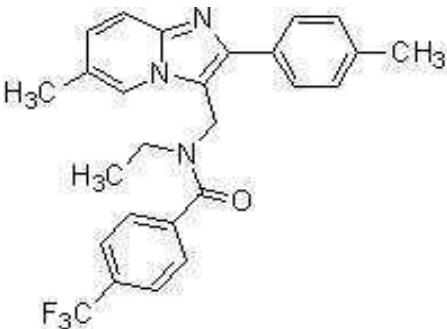
수율 : 85%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.53-7.29(Ar, 10H, m), 4.73(CH₂, 2H, s), 3.94(MeO, 3H, s), 3.44(Me-티아졸, 3H, s), 2.97(N-Me, 3H, s), 2.37(Ph-Me, 3H, s), 2.32(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 471 (MH⁺)

HPLC =97.6%

실시예 37 : N-에틸-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-4-트리플루오로메틸-벤즈아미드



건조 DMF내의 N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-4-트리플루오로메틸-벤즈아미드의 용액(1 eq)에 아르곤 하의 1.2 eq의 NaH(60%)를 추가하였다. 이 현탁액은 10분동안 실온에서 교반하였다. 그리고 1.1eq의 EtI를 추가하고 해당 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 기간 이후에, 0.5N NaOH를 추가하였다. 이 혼합물은 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기물 층은 마그네슘 t술페이트로 건조하고 용매를 진공에서 제거하여 0.47eq의 N-에틸-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-4-트리플루오로메틸-벤즈아미드를 생성하였다.

수율 : 47%

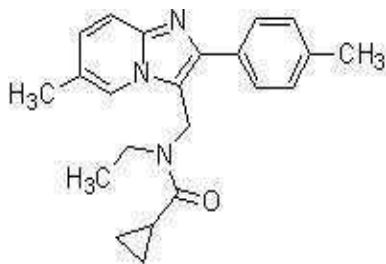
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.26-7.19(Ar, 11H, m), 5.32(CH₂, 2H, s), 2.7(CH₂-Me, 2H, m), 2.36(Ph-Me, 3H, s), 2.33(Me, 3H, s), 0.55(Me-CH₂, 3H, m).

MS(ES) m/z = 452 (MH⁺)

HPLC =99.8%

실시에 38의 화합물은 해당 N-디알킬레이트 아미드로부터 출발하는 방법에 따라 제공하였다.

실시에 38 : 시클로프로판카르복실산 에틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



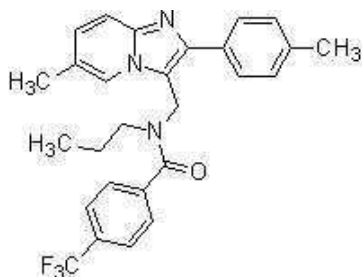
수율 : 41%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.07-7.14(Ar, 7H, m), 5.12(CH₂, 2H, s), 3.08(CH₂-Me, 2H, q, J=7.2Hz), 2.36(Ph-Me, 3H, s), 2.25(Me, 3H, s), 1.85(CH, 3H, m), 0.81(Me-CH₂, 3H, t, J=7.2Hz), 0.73(CH₂, 4H, m).

MS(ES) m/z = 348 (MH⁺)

HPLC =92.3%

실시에 39 : N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-N-프로필-4-트리플루오로메틸-벤즈아미드



건조 DMF에서 N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-4-트리플루오로메틸-벤즈아미드(1eq)의 용액에 아르곤 하의 1.2eq의 NaH(60%)를 추가하였다. 이 현탁액을 10분 동안 실온에서 교반하였다. 그리고, 1.1eq의 PrI를 추가하고 해당 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 시간이 경과된후, 0.5N NaOH를 추가하였다. 이 혼합물은 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기물 층은 마그네슘 술페이트로 건조하였고 용매를 진공하에 제거하여 0.17eq의 N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-N-프로필-4-트리플루오로메틸-벤즈아미드를 생성하였다.

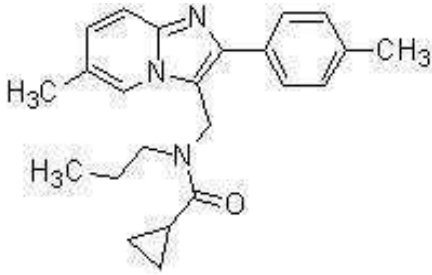
수율 : 17%

MS(ES) m/z = 466 (MH⁺)

HPLC =83.9%

실시예 40의 화합물은 해당 N-디알킬레이트 아미드로부터 출발하는 방법으로 따라 제공하였다.

실시예 40 : 시클로프로판카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-프로필-아미드

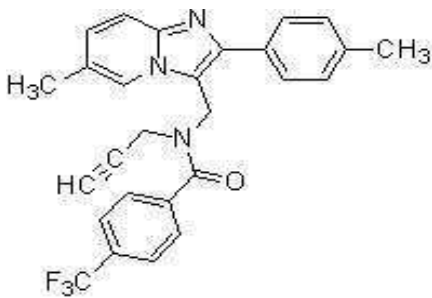


수율 : 35%

MS(ES) $m/z = 362$ (MH⁺)

HPLC = 89.8%

실시예 41 : N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-N-프로프-2-이닐-4-트리플루오로메틸-벤즈아미드



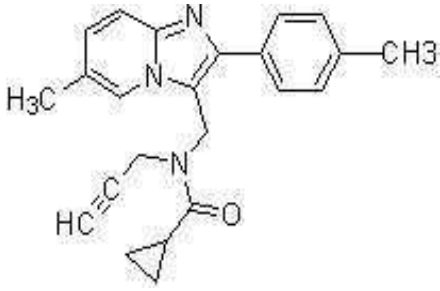
건조 DMF의 N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-4-트리플루오로메틸-벤즈아미드의 용액에 아르곤 하의 1.2eq의 NaH(60%)를 추가하였다. 이 현탁액은 10동안 실온에서 교반하였다. 그리고 1.1eq의 3-브로모-프로핀을 추가하고 해당 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 시간이 경과한 후, NaOH 0.5N을 추가하였다. 이 혼합물은 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기물 층은 마그네슘 술페이트로 건조하고 그리고 용매를 진공하에 제거하여, 0.16eq의 N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-N-프로프-2-이닐-4-트리플루오로메틸-벤즈아미드를 생성하였다.

MS(ES) $m/z = 462$ (MH⁺)

HPLC = 84%

실시예 42의 화합물은 해당 N-디알킬레이트 아미드로부터 출발하는 방법에 따라 제공하였다.

실시예 42 : 시클로프로판카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-프로프-2-이닐-아미드

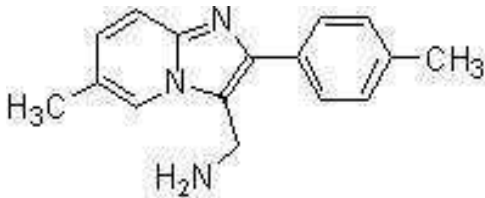


수율 : 29%

MS(ES) m/z = 358 (MH⁺)

HPLC =84.7%

실시예 43 : C-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-메틸아민

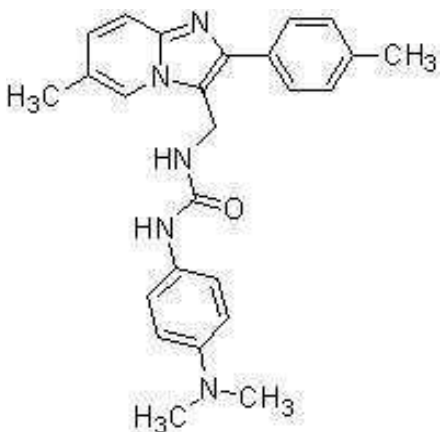


50mL 아세트산의 3g(13mmol)의 6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-4-이움의 브로미드의 용액에 50mL 아세트산의 1g(13mmol)의 N-메탄올아세트아미드 용액을 부가하였다. 이에 따라 결과된 용액에 5g(54mmol)의 농축 황산이 트 산을 천천히 부가하였다. 미정제물을 실온에서 1.5시간 동안, 이후 2시간동안 환류에서 교반하였다. 이 반응물은 냉각하고 그리고 50ml의 물을 부가하였다. 미정제물은 암모니아 25%로 염기화하고 그리고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기물 층을 건조하고, 여과해내고, 용매는 진공에서 제거하여, 3.86g(13.2mmol, 수율 :97%)의 해당 아미드를 생성하였다. 이 아미드는 150mL의 에탄올에 용해하였고 50mL의 농축 하이드로클로르 산을 부가하였다. 이 혼합물은 30분 동안 환류에서 가열하였다. 이 미정제물은 중화하고 용매를 제거하였다. 이 잔류물은 DCM-물로 추출하였고, 유기물 층을 건조하였고, 여과하고 증발시켜서, 3.2g(12.8mmol, 97%)의 C-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-메틸아민을 화이트 고체로서 생성하였다.

MS(ES) m/z = 252 (MH⁺)

HPLC =90%

실시예 44 : 1-(4-디메틸아미노-페닐)-3-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-우레아



피리딘에서의 1eq의 C-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-메틸아민의 용액에 피리딘에서의 1-(4-디메틸아미노-페닐)-이소시아네이트(1eq)의 용액을 부가하였다. 이 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 제거해내고 물을 잔류물에 부가하였다. 이에따라 생성된 고체를 여과해내고, 물로 세척하고, 칼슘 클로라이드로 건조하여, 1-(4-디메틸아미노-페닐)-3-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-우레아를 수득하였다.

수율 : 27%

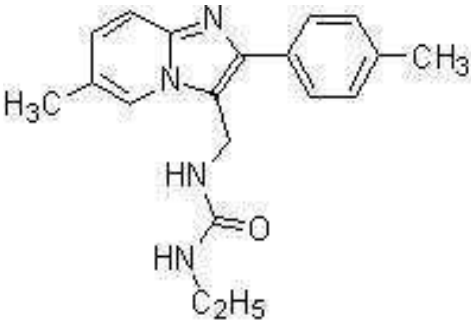
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.78(NH, 1H, s), 8.45(NH, 1H, m), 7.80-6.80(Ar, 11H, m), 4.76(CH₂, 2H, d, J=5.6Hz), 2.85(Me₂N, 6H, s), 2.43(Ph-Me, 3H, s), 2.4(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 414 (MH⁺)

HPLC =94%

이 실시예 45-49의 화합물은 해당 이소시아네이트로부터 출발하는 방법에 따라 제공하였다.

실시예 45 : 1-에틸-3-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-우레아



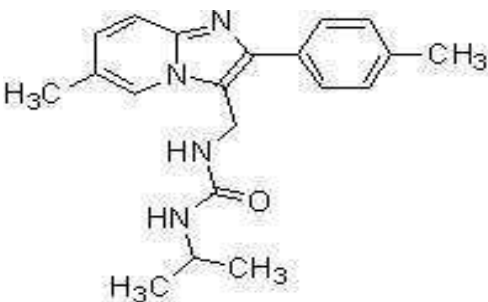
수율 : 27%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.84-7.41(Ar, 7H, m), 6.78(NH, 1H, m), 6.08(NH, 1H, m), 4.67(CH₂, 2H, d, J=5.2Hz), 3.01(CH₂, 2H, quint, J=6.8Hz), 2.44(Ph-Me, 3H, s), 2.4(Me, 3H, s), 0.97(Me-CH₂, 3H, t, J =6.8Hz).

MS(ES) m/z = 323 (MH⁺)

HPLC =100%

실시예 46 : 1-이소프로필-3-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-우레아



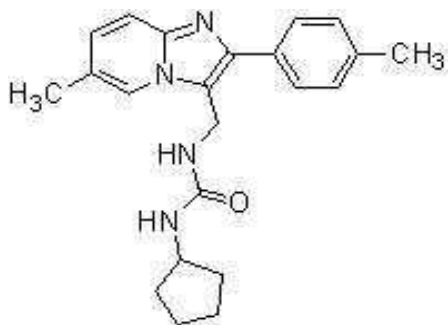
수율 : 28%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8.83-7.42(Ar, 7H, m), 6.61(NH, 1H, m), 5.93(NH, 1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4.68(CH_2 , 2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 3.67(CH-Me_2 , 1H, m), 2.43(Ph-Me, 3H, s), 2.41(Me, 3H, s), 1.00($\text{Me}_2\text{-CH}$, 6H, d, $J=6\text{Hz}$).

MS(ES) $m/z = 337$ (MH $^+$)

HPLC =100%

실시예 47 : 1-시클로펜틸-3-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-우레아



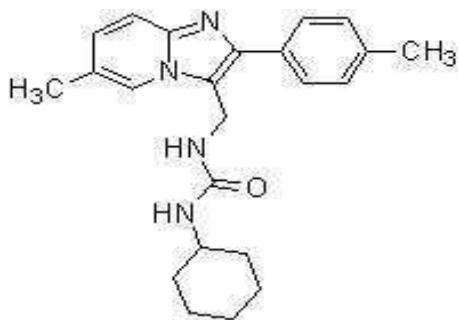
수율 : 36%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8.79-7.40(Ar, 7H, m), 6.52(NH, 1H, m), 6.05(NH, 1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 4.68(CH_2 , 2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 3.85(CH, 1H, m), 2.42(Ph-Me, 3H, s), 2.4(Me, 3H, s), 1.76-.1.22($(\text{CH}_2)_4$, 8H, m).

MS(ES) $m/z = 363$ (MH $^+$)

HPLC =99%

실시예 48 : 1-시클로헥실-3-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-우레아



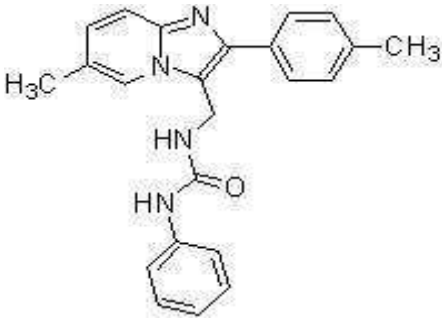
수율 : 46%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8.75-7.40(Ar, 7H, m), 6.54(NH, 1H, m), 5.94(NH, 1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 4.68(CH_2 , 2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 3.9(CH, 1H, m), 2.42(Ph-Me, 3H, s), 2.4(Me, 3H, s), 1.72-1.04($(\text{CH}_2)_5$, 10H, m).

MS(ES) $m/z = 377$ (MH $^+$)

HPLC =98%

실시예 49 : 1-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-3-페닐-우레아



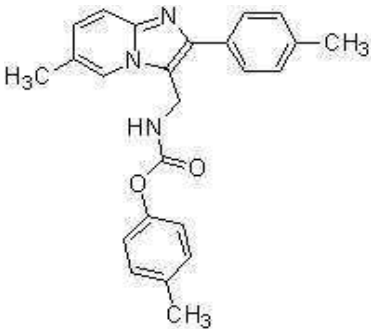
수율 : 30%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.43(NH, 1H, s), 8.34-6.88(Ar, 12H, m), 6.83(NH, 1H, t, J=5.6Hz), 4.74(CH₂, 2H, d, J=5.6Hz), 2.35(Ph-Me, 3H, s), 2.31(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 371 (MH⁺)

HPLC =92%

실시예 50 : (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-카르복산 P-톨일 에스테르



피리딘내의 1eq의 C-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-메틸아민 용액에 피리딘내의 p-톨일-클로로프로미에이트의 용액(1eq)을 추가하였다. 이 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매는 제거하고 물을 잔류물에 추가하였다. 이에 따라 생성된 고체를 여과해내고, 물로 세척하고 칼슘 클로라이드에 대해 건조하여 (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-카르복산 P-톨일 에스테르를 생성하였다.

수율 : 16%

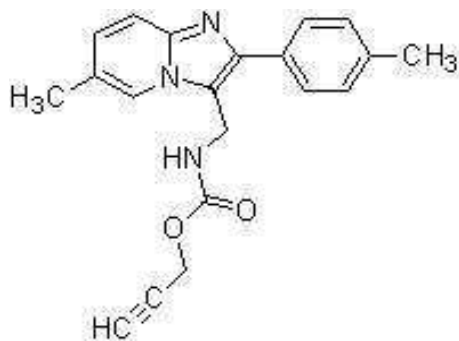
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.41-6.93(Ar, 11H, m), 6.62(NH, 1H, t, J=5.6Hz), 4.71(CH₂, 2H, d, J=5.6Hz), 2.35(impy-PH-Me, 3H,s), 2.3(Ph-Me, 3H, s), 2.28(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 386 (MH⁺)

HPLC =80%

이 실시예 51-57의 화합물을 해당 클로로포르미에이트로부터 출발하는 방법에 따라 제조하였다.

실시예 51 : (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-카르복산 프로프-2-이닐 에스테르



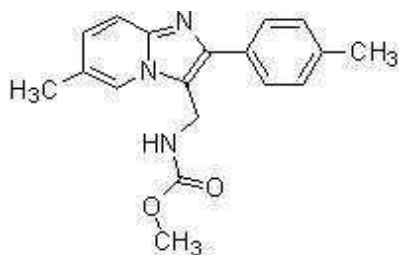
수율 : 5%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 8.21-7.15(Ar, 7H, m), 8.05(NH, 1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.66($\text{CH}_2\text{-C}$ 2H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 4.64(CH_2 , 2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 3.5(CH, 1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 2.34(Ph-Me, 3H, s), 2.31(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 334 (MH $^+$)

HPLC =98%

실시예 52 : (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-카르복산 메틸 에스테르



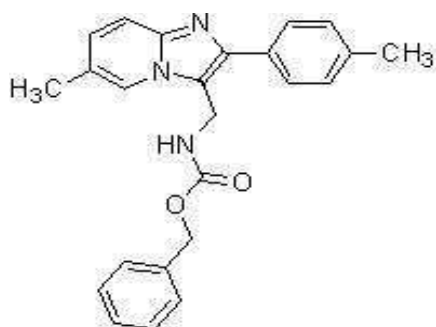
수율 : 30%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 8.23-7.14(Ar, 7H, m), 7.83(NH, 1H, m), 4.61($\text{CH}_2\text{-C}$ 2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 3.56(MeO, 3H, s), 2.34(Ph-Me, 3H, s), 2.31(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 310 (MH $^+$)

HPLC =100%

실시예 53 : (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-카르복산 벤질 에스테르



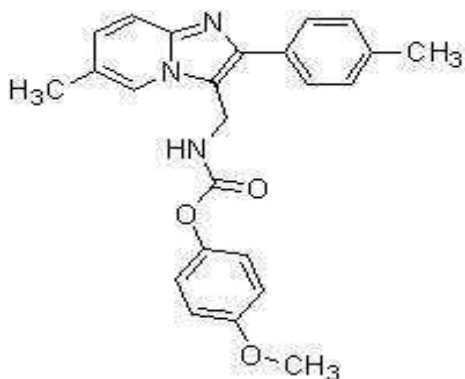
수율 : 15%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.21-7.14(Ar, 12H, m), 7.98(NH, 1H, m), 5.08(CH₂-Ph, 2H, s), 4.65(CH₂, 2H, d, J=5.6Hz), 2.34(Ph-Me, 3H, s), 2.28(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 386 (MH⁺)

HPLC =86%

실시예 54 : (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-카르복산 4-메톡시-페닐 에스테르



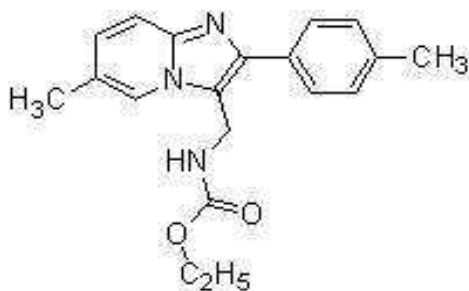
수율 : 41%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.70-6.89(Ar, 11H, m), 8.50(NH, 1H, m), 4.74(CH₂, 2H, d, J=5.2Hz), 3.73(MeO, 3H, s), 2.45(Ph-Me, 3H, s), 2.39(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 402 (MH⁺)

HPLC =88%

실시예 55 : (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-카르복산 에틸 에스테르



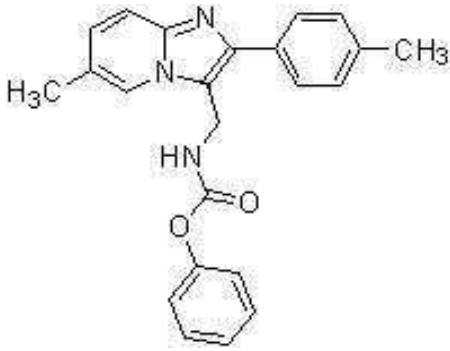
수율 : 23%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ8.46-7.32(Ar, 7H, m), 4.63(CH₂, 2H, d, J=4.4Hz), 4.02(CH₂-Me, 2H, s), 2.49(Ph-Me, 3H, s), 2.37(Me, 3H, s), 1.15(Me, 3H, t, J=6.8Hz).

MS(ES) m/z = 324 (MH⁺)

HPLC =81%

실시예 56 : (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-카르복산 페닐 에스테르



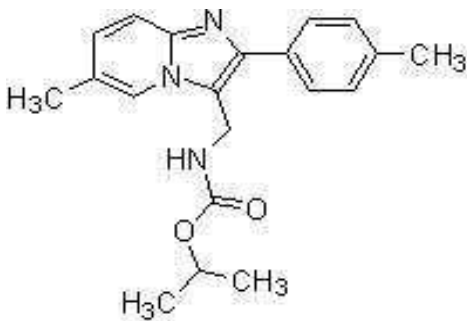
수율 : 22%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8.70-6.72(Ar, 12H, m), 8.56(NH, 1H, m), 4.76(CH_2 , 2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 2.45(Ph-Me, 3H, s), 2.39(Me, 3H, s).

MS(ES) m/z = 372 (MH $^+$)

HPLC =90%

실시예 57 : (6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-카르복산 이소프로필 에스테르



수율 : 16%

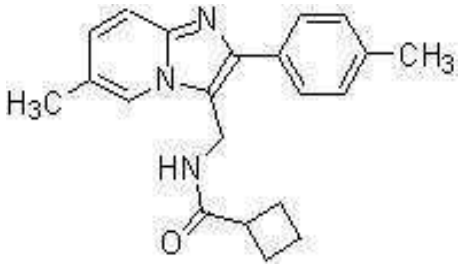
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8.25-7.14(Ar, 7H, m), 7.75(NH, 1H, o, $J=5.6\text{Hz}$), 4.81(CH, 1H, m), 4.62(CH_2 , 2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 2.34(Ph-Me, 3H, s), 2.31(Me, 3H, s), 1.17(Me_2CH , 6H, d, $J= 6.4\text{Hz}$).

MS(ES) m/z = 338 (MH $^+$)

HPLC =98%

실시예 58-90의 화합물은 C-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-메틸아민 및 해당 산 클로라이드로부터 출발하는 방법에 따라 제공된다.

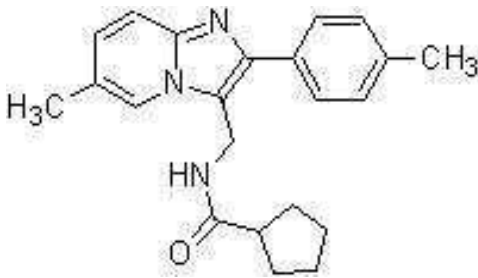
실시예 58 : 시클로부탄카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 334$ (MH⁺)

HPLC =99%

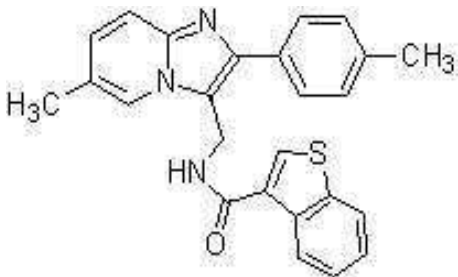
실시예 59 : 시클로펜탄카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 348$ (MH⁺)

HPLC =99%

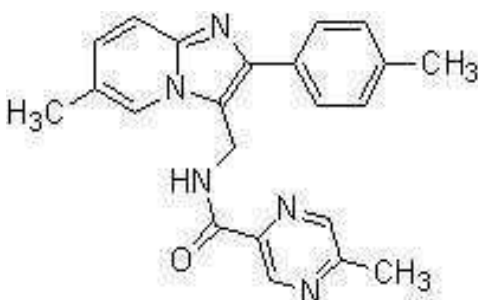
실시예 60 : 벤조[b]티오펜-3-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 413$ (MH⁺)

HPLC =97%

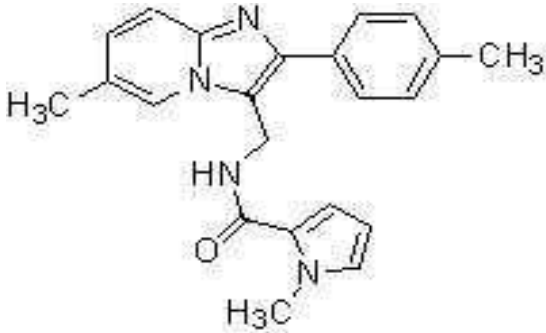
실시예 61 : S-메틸-피라진-2-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) m/z = 372 (MH+)

HPLC =90%

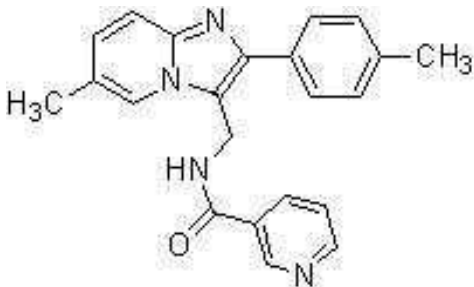
실시예 62 : 1-메틸-1H-피롤-2-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) m/z = 359 (MH+)

HPLC =90%

실시예 63 : N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-니코틴아미드



MS(ES) m/z = 357 (MH+)

HPLC =92%

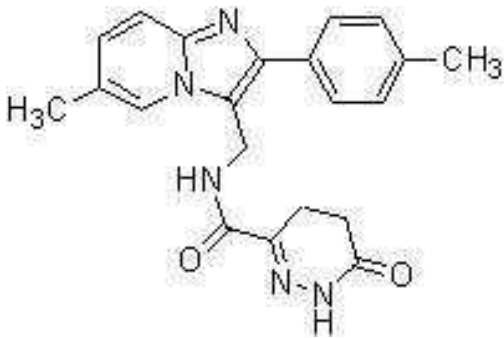
실시예 64 : 5-클로로-4-메톡시-티오펜-3-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) m/z = 427 (MH+)

HPLC =98%

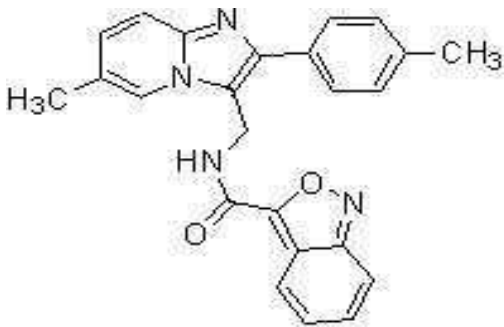
실시예 65 : 6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리다진-3-카르복실산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 376$ (MH⁺)

HPLC =99%

실시예 66 : 벤조[C]이속사졸-3-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 397$ (MH⁺)

HPLC =97%

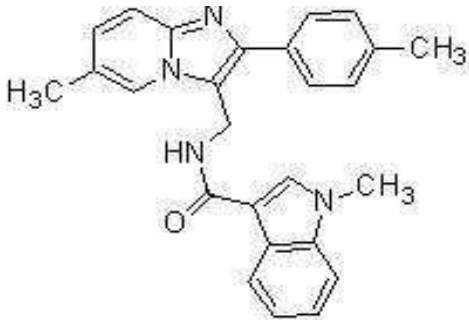
실시예 67 : 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 374$ (MH⁺)

HPLC =99%

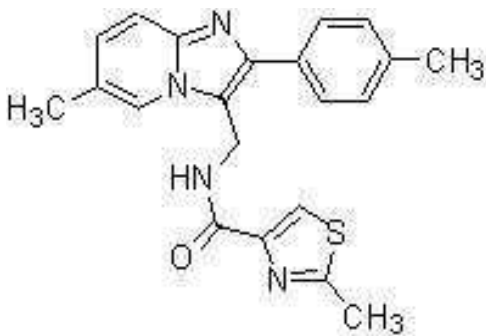
실시예 68 : 1-메틸-1H-인돌-3-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 410$ (MH⁺)

HPLC =98%

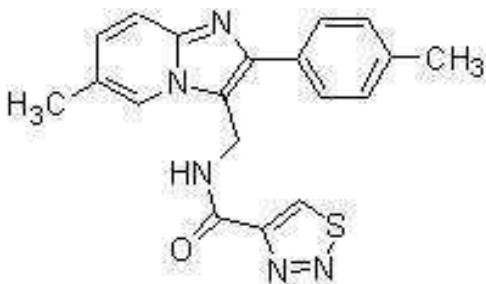
실시예 69 : 2-메틸-티아졸-4-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 377$ (MH⁺)

HPLC =99%

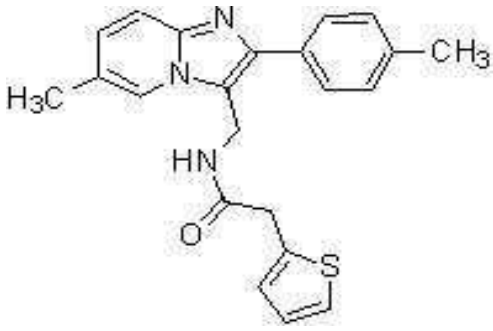
실시예 70 : [1,2,3]티아디아졸-4-카르복실 산-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 364$ (MH⁺)

HPLC =99%

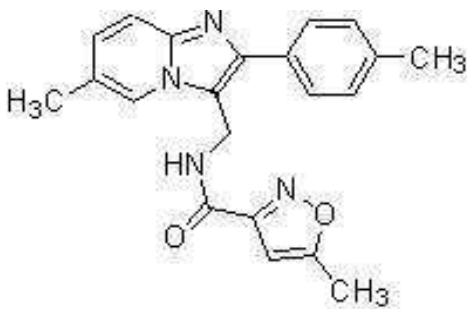
실시예 71 : N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-2-티오펴-2-일-아세트아미드



MS(ES) $m/z = 376$ (MH⁺)

HPLC =98%

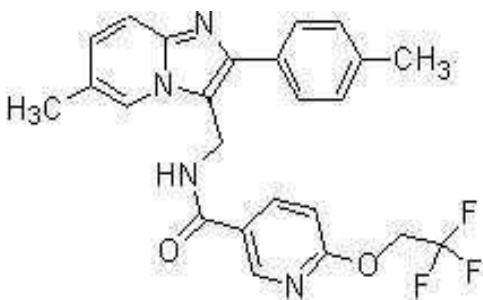
실시예 72 : 5-메틸-이속사졸-3-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 361$ (MH⁺)

HPLC =97%

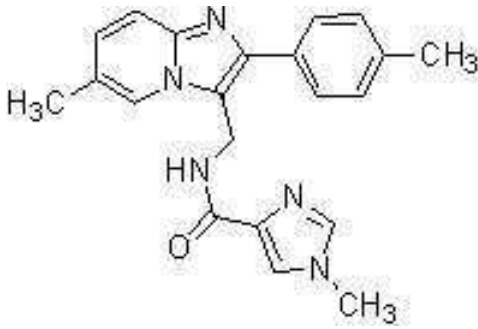
실시예 73 : N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-6-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-니코틴아미드



MS(ES) $m/z = 455$ (MH⁺)

HPLC =91%

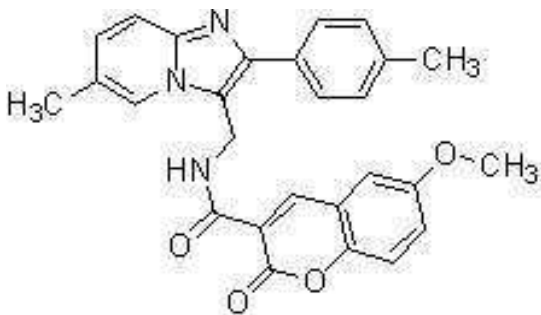
실시예 74 : 1-메틸-1H-이미다졸-4-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 360$ (MH⁺)

HPLC =99%

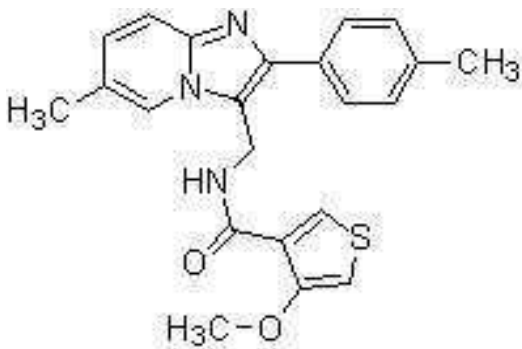
실시예 75 : 4-메톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 454$ (MH⁺)

HPLC =89%

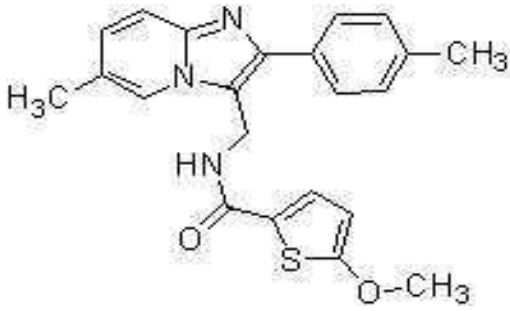
실시예 76 : 4-메톡시-티오펜-3-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 392$ (MH⁺)

HPLC =93%

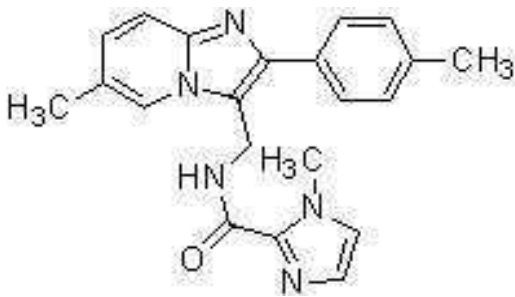
실시예 77 : 5-메톡시-티오펜-2-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 392$ (MH⁺)

HPLC =91%

실시예 78 : 1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 360$ (MH⁺)

HPLC =90%

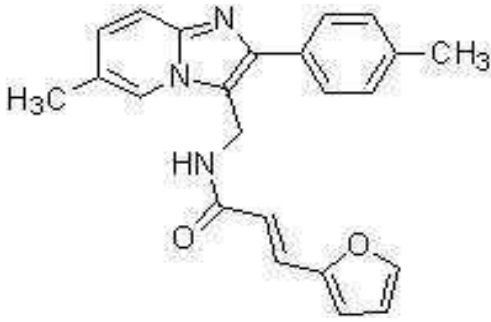
실시예 79 : 4-메틸-[1,2,3]티아디아졸-5-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 378$ (MH⁺)

HPLC =91%

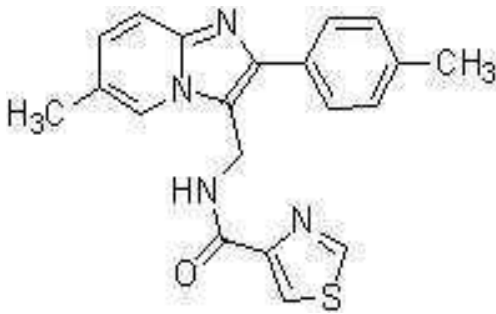
실시예 80 : 3-푸란-2-일-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아크릴아미드



MS(ES) $m/z = 372$ (MH⁺)

HPLC =96%

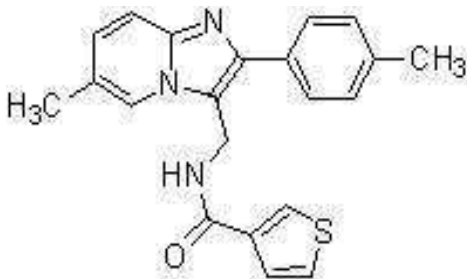
실시예 81 : 티아졸-4-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 363$ (MH⁺)

HPLC =98%

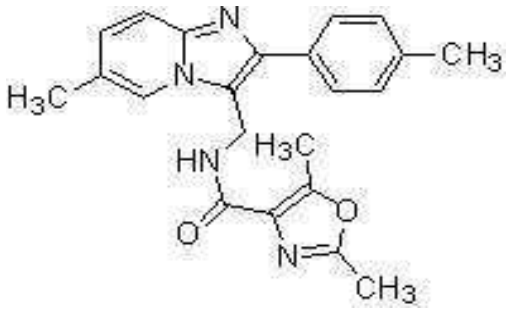
실시예 82 : 티오펜-3-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 362$ (MH⁺)

HPLC =95%

실시예 83 : 2,5-디메틸-옥사졸-4-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 375$ (MH⁺)

HPLC =98%

실시예 84 : 1-시클로프로필-2,5-디메틸-1H-피롤-3-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 414$ (MH⁺)

HPLC =95%

실시예 85 : 4,5-디클로로-이소티아졸-3-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 432$ (MH⁺)

HPLC =92%

실시예 86 : 1,2,5-트리메틸-1H-피롤-3-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 387(MH^+)$

HPLC =96%

실시예 87 : 2,4-디클로로-5-플루오로-N-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-벤즈아미드



MS(ES) $m/z = 443(MH^+)$

HPLC =91%

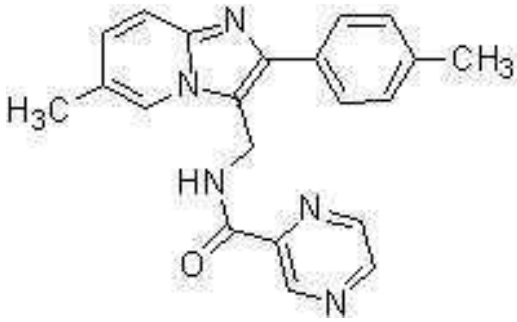
실시예 88 : 5-니트로-티오펜-3-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 407(MH^+)$

HPLC =97%

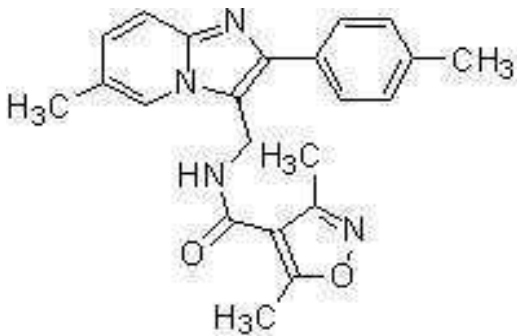
실시예 89 : 피라진-2-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 358(MH^+)$

HPLC =97%

실시예 90 : 3,5-디메틸-이속사졸-4-카르복실 산(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드

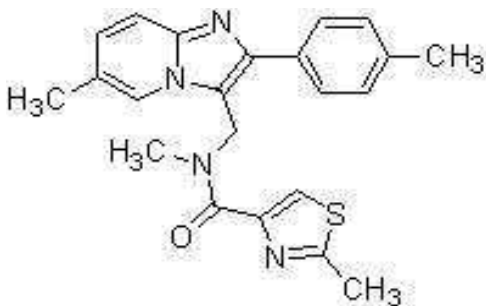


MS(ES) $m/z = 375(MH^+)$

HPLC =93%

실시예 91-100의 화합물은 실시예 22에 기술된 방법에 따라 제공되었다.

실시예 91 : 2-메틸-티아졸-4-카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 392(MH^+)$

HPLC =99%

실시예 92 : 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 388(\text{MH}^+)$

HPLC =90%

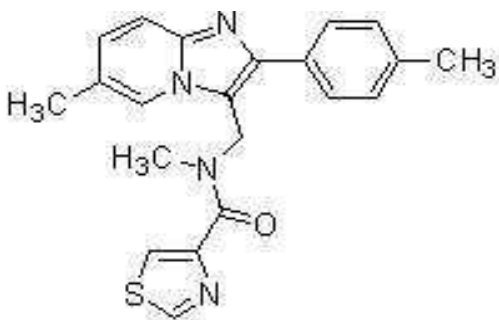
실시예 93 : 1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리다진-3-카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조 [1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 404(\text{MH}^+)$

HPLC =90%

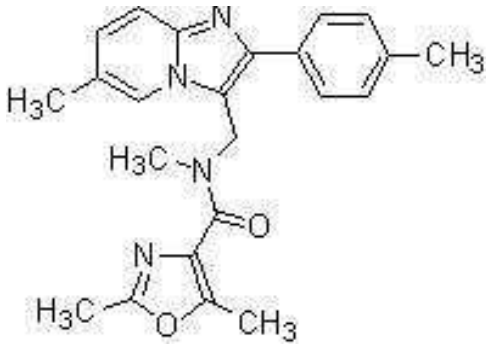
실시예 94 : 티아졸-4-카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 377(\text{MH}^+)$

HPLC =99%

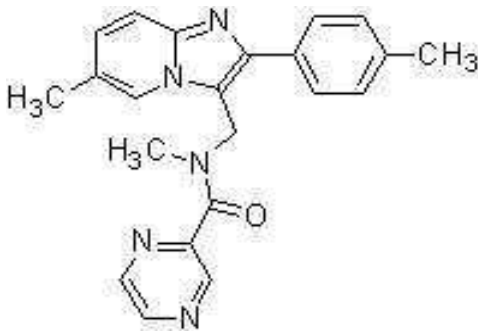
실시예 95 : 2,5-디메틸-옥사졸-4-카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 389(MH^+)$

HPLC =91%

실시예 96 : 피라진-2-카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 372(MH^+)$

HPLC =98%

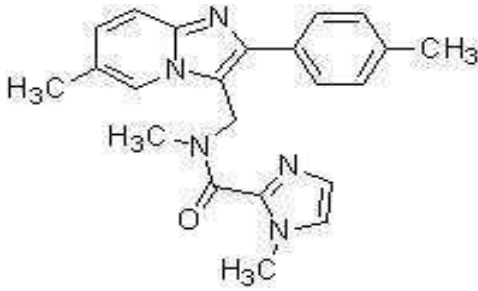
실시예 97 : 1-메틸-1H-이미다졸-4-카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) $m/z = 374(MH^+)$

HPLC =95%

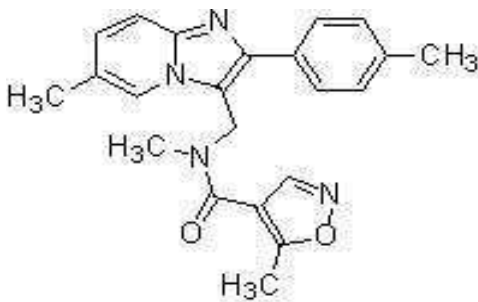
실시예 98 : 1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) m/z = 374(MH⁺)

HPLC =99%

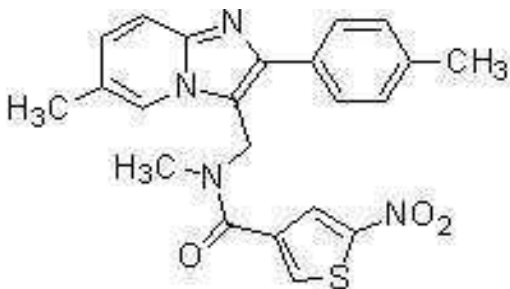
실시예 99 : 5-메틸-이속사졸-4-카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) m/z = 375(MH⁺)

HPLC =99%

실시예 100 : 5-니트로-티오펜-3-카르복실 산 메틸-(6-메틸-2-p-톨일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일메틸)-아미드



MS(ES) m/z = 421(MH⁺)

HPLC =90%

실시예 101 : 5mg 정제

활성 성분	5.0 mg
콜로이드 실리콘 디옥사이드	0.6 mg
크로스카멜로스 소듐(Croscarmillose Sodium)	12.0 mg
활석(Talc)	4.0 mg

마그네슘 스테아레이트	1.5 mg
폴리소르베이트 80	1.0 mg
락토오스	75.0 mg
하이드록시프로필 메틸셀룰로오스	3.0 mg
폴리에틸렌 글리콜 4000	0.5mg
티타늄 디옥사이드 E171	1.5mg
미정질 셀룰로오스 q.s. to	125.0 mg

실시에 102 : 10mg 캡슐

활성 성분	10.0 mg
콜로이드 실리콘 디옥사이드	0.6 mg
크로스포비돈	12.0 mg
활석	4.0 mg
마그네슘 스테아레이트	1.5 mg
라우릴 설페이트 소디움	1.5 mg
락토오스	77.0 mg
젤라틴	28.5 mg
티타늄 디옥사이드 E171	1.5 mg
인디고틴 E132	0.02mg
미정질 셀룰로오스 q.s. to	155.mg

실시에 103 : 오랄 드롭(oral drop)

활성 성분	0.5 g
프로필렌 글리콜	10.0 g
글리세린	5.0 g
사카린 소디움	0.1 g
폴리소르베이트 80	1.0 g
레몬 향료	0.2 g
에탄올	25.0 mL

정제수 q.s. to	100 mL
-------------	--------

산업상 이용 가능성

본 발명의 상기 구조식 (I)의 신규의 이미다졸[1,2-a]피리딘 화합물을 제공하여 α_2 - 및 α_2 -GABA_A 수용체에 의해 조절되는 관련 질병을 효과적으로 치료하게 된다.