



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년06월02일

(11) 등록번호 10-2404650

(24) 등록일자 2022년05월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/4196* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/4196 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7035389
- (22) 출원일자(국제) 2015년05월14일
 심사청구일자 2020년03월05일
- (85) 번역문제출일자 2016년12월16일
- (65) 공개번호 10-2017-0005860
- (43) 공개일자 2017년01월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2015/053549
- (87) 국제공개번호 WO 2015/177688
 국제공개일자 2015년11월26일
- (30) 우선권주장
 P.408251 2014년05월19일 폴란드(PL)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2013003298 A1
 JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol . 55, no.
 17, 2012, pages 7299-7331
- (73) 특허권자
 셀론 파르마 에스.에이.
 폴란드, 피엘-05-092 키엘핀/로미안키, 울. 오그
 로도바 2아
- (72) 발명자
 모슈친스키-페트코브스키, 라팔
 폴란드, 피엘-02-957 바르샤바, 울. 소비에스키에
 고 16엠. 74
 보자르스키, 루카슈
 폴란드, 피엘-01-248 바르샤바, 울. 야나 카치미
 에르차 64엠. 19
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 (유)한양특허법인

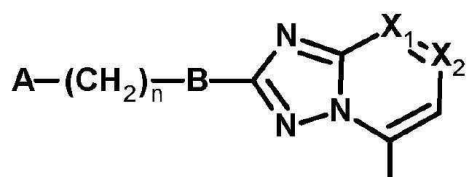
전체 청구항 수 : 총 26 항

심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 포스포디에스테라아제 10A 억제제로서 융합된 트리아졸 유도체

(57) 요약

본 발명은 일반식 (I)의 화합물로, 여기서 X_1 및 X_2 중 하나는 N을 나타내고, X_1 및 X_2 중 다른 하나는 $-C(CH_3)$ 를 나타내고, A는 비치환된 또는 치환된 5-원, 6-원 또는 10-원의 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내고, n 은 0 또는 1 이고, B는 본 명세서에서 정의된 비시클릭 헤테로모이어티이다. 화합물은 포스포디에스테라아제 10A의 억제제이고, 정신병적, 신경학적 및 인지적 기능 질환 및 장애의 치료에서 의술로서의 사용을 발견할 수 있다. (I)



(I)

(52) CPC특허분류

A61K 31/4985 (2013.01)

A61K 31/519 (2013.01)

(72) 발명자

비에초렉, 마치에

폴란드, 피엘-05-092 키엘핀/로미안키, 울. 오그로
도바 2아

마에르, 야쿱

폴란드, 피엘-02-766 바르샤바, 울. 하바즈스카
4/44

야노브스카, 실비아

폴란드, PL-88-100 이노브로츠라브, 울. 샤리츠 세
레고브

마트로카, 미콜라

폴란드, 피엘-64-100 레슈노, 울. 키에푸리 21

보르코브스카, 말고르차타

폴란드, 피엘-03-114 바르샤바, 울. 크로크비 30
씨/48

스테파니아크, 필리프

폴란드, 피엘-02-777 바르샤바, 울. 바실코브스키
에고 3 엠.73

람파르스카-프리치비츠, 모니카

폴란드, 피엘-02-766 바르샤바, 울. 바르찰로브스
키에고 3엠. 25

두비엘, 크르치슈토프

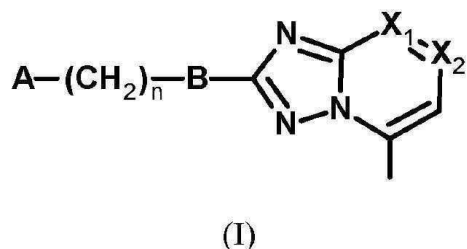
폴란드, 피엘-01-248 바르샤바, 울. 야나 카치미에
르차 28엠. 189

명세서

청구범위

청구항 1

하기 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 산 부가 염:



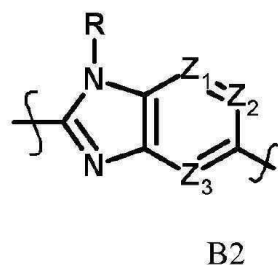
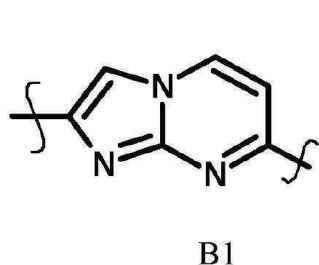
여기서:

X_1 및 X_2 중 하나는 N을 나타내고, X_1 및 X_2 중 다른 하나는 $-C(CH_3)$ 를 나타내고;

A는 5-원, 6-원, 9-원 또는 10-원의 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 할로젠, C1-C4-알킬, CN, 및 $-O-C1-C4$ -알킬로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 비치환되며;

상기 5-원, 6-원, 9-원 또는 10-원의 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 및 6-원의 모노사이클릭 헤테로아릴, 및 5-원 또는 6-원의 고리와 6-원의 고리로 구성되는 9-원 또는 10-원의 융합된 비시클릭 헤테로아릴 시스템을 포함하고, 상기 고리는 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하며;

B는 하기 B1 및 B2 모이어티 (moieties)로 구성되는 군으로부터 선택되고:



R은 H 또는 C1-C3 알킬을 나타내고;

Z_1 , Z_2 및 Z_3 중 하나는 $-CR^1-$ 을 나타내고, Z_1 , Z_2 및 Z_3 중 나머지는 $-CH-$ 를 나타내거나; 또는

Z_1 , Z_2 및 Z_3 중 하나는 N을 나타내고, Z_1 , Z_2 및 Z_3 중 하나는 $-CH-$ 를 나타내고, Z_1 , Z_2 및 Z_3 중 하나는 $-CR^1-$ 을 나타내고;

R^1 은 H, 할로젠 원자, CN, 또는 헤테로사이클로알킬을 나타내고, 상기 헤테로사이클로알킬은 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 및 6-원의 포화 헤테로사이클릭 고리를 포함하며;

n은 0 또는 1이다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, n은 0인 것인, 화합물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, n은 1인 것인, 화합물.

청구항 4

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, X_1 은 N을 나타내고 X_2 는 $-C(CH_3)$ 를 나타내는 것인, 화합물.

청구항 5

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, X_1 은 $-C(CH_3)$ 를 나타내고 X_2 는 N을 나타내는 것인, 화합물.

청구항 6

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, B는 B1 모이어티를 나타내는 것인, 화합물.

청구항 7

청구항 6에 있어서, X_1 은 N을 나타내고 X_2 는 $-C(CH_3)$ 를 나타내는 것인, 화합물.

청구항 8

청구항 6에 있어서, X_1 은 $-C(CH_3)$ 를 나타내고 X_2 는 N을 나타내는 것인, 화합물.

청구항 9

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, B는 B2 모이어티를 나타내는 것인, 화합물.

청구항 10

청구항 9에 있어서, R은 H를 나타내는 것인, 화합물.

청구항 11

청구항 9에 있어서, R은 C1-C3 알킬을 나타내는 것인, 화합물.

청구항 12

청구항 11에 있어서, R은 CH_3 를 나타내는 것인, 화합물.

청구항 13

청구항 9에 있어서, R^1 은 H를 나타내는 것인, 화합물.

청구항 14

청구항 9에 있어서, R^1 은 할로젠 원자를 나타내는 것인, 화합물.

청구항 15

청구항 14에 있어서, R^1 은 불소 또는 브롬 원자를 나타내는 것인, 화합물.

청구항 16

청구항 9에 있어서, R^1 은 CN을 나타내는 것인, 화합물.

청구항 17

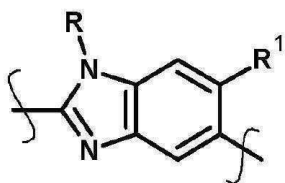
청구항 9에 있어서, R^1 은 헤테로사이클로알킬을 나타내는 것인, 화합물.

청구항 18

청구항 17에 있어서, R¹은 모르폴리닐 또는 피롤리디닐을 나타내는 것인, 화합물.

청구항 19

청구항 9에 있어서, B2는 하기 B21 모이어티를 나타내는 것인, 화합물.



B21

청구항 20

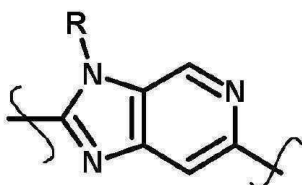
청구항 9에 있어서, B2는 하기 B22 모이어티를 나타내는 것인, 화합물.



B22

청구항 21

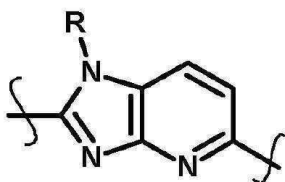
청구항 9에 있어서, B2는 하기 B23 모이어티를 나타내는 것인, 화합물.



B23

청구항 22

청구항 9에 있어서, B2는 하기 B24 모이어티를 나타내는 것인, 화합물.



B24

청구항 23

하기로부터 선택되는 청구항 1의 화합물 또는 이의 산 부가 염:

5,7-디메틸-2-(2-페닐-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리미딘,

2-[2-(2-플루오로페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일]-5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,7-디메틸-2-[2-(피리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리미딘,
 5,8-디메틸-2-(2-페닐-1*H*-벤조이미다졸-5-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,7-디메틸-2-[2-(피리딘-4-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리미딘,
 2-[2-(3-플루오로페닐)-1*H*-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 2-[2-(4-플루오로페닐)-1*H*-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(1,3-티아졸-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 2-(2-벤질-1*H*-벤조이미다졸-5-일)-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 2-(6-플루오로-2-페닐-1*H*-벤조이미다졸-5-일)-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 2-[6-플루오로-2-(피리딘-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 2-[5-(5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-2-일]퀴놀살린,
 2-[2-(1,3-벤조티아졸-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 2-[5-(5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-2-일]벤조니트릴,
 5,8-디메틸-2-[2-(2-메틸페닐)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 2-[2-(퓨란-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(티오펜-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(1,3-옥사졸-4-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(1,3-티아졸-4-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(1,3-티아졸-5-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 2-[2-(6-플루오로피리딘-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 2-[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(피리다진-3-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(피라진-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(1,3-옥사졸-4-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(1,3-옥사졸-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(1,2-옥사졸-5-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(3-메틸피라진-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(5-메틸-1,3-티아졸-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 2-[2-(3-메톡시피리딘-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 2-[2-(3,6-디플루오로피리딘-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 2-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(피리딘-3-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,

2-[2-(3-브로모페닐)-1*H*-벤즈이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 4-(4-(5-(5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진-2-일)-1*H*-벤즈이미다졸-2-일)-페닐)모르폴린,
 5,8-디메틸-2-[2-(피리딘-2-일)-1*H*-벤즈이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 2-[2-(2-메톡시페닐)-1*H*-벤즈이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)-1*H*-벤즈이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 2-(6-브로모-2-페닐-1*H*-벤즈이미다졸-5-일)-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-(2-페닐-6-(피롤리딘-1-일)-1*H*-벤즈이미다졸-5-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5-(5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진-2-일)-2-페닐-1*H*-벤즈이미다졸로-6-카보니트릴,
 4-(5-(5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진-2-일)-2-페닐-1*H*-벤즈이미다졸-6-일)-모르폴린,
 5,8-디메틸-2-(2-(3-(피롤리딘-1-일)페닐)-1*H*-벤즈이미다졸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,7-디메틸-2-(1-메틸-2-페닐-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리미딘,
 5,7-디메틸-2-(1-메틸-2-페닐-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리미딘,
 5,7-디메틸-2-[1-메틸-2-(피리딘-2-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리미딘,
 5,7-디메틸-2-[1-메틸-2-(피리딘-2-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리미딘,
 5,8-디메틸-2-(2-페닐-3*H*-이미다조[4,5-*c*]피리딘-6-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-(2-페닐-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-(2-페닐-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 6,8-디메틸-2-(2-페닐-1*H*-이미다조[4,5-*c*]피리딘-6-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진
 6,8-디메틸-2-(2-페닐-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진
 6,8-디메틸-2-(2-페닐-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진
 5,7-디메틸-2-(2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리미딘,
 5,8-디메틸-2-(2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,7-디메틸-2-[2-(피리딘-2-일)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리미딘,
 5,7-디메틸-2-[2-(1,3-티아졸-2-일)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리미딘,
 2-[2-(2-메톡시페닐)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(1,3-티아졸-2-일)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(피리딘-2-일)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 2-[2-(5-클로로티오펜-2-일)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(티오펜-2-일)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 2-[2-(5-클로로티오펜-2-일)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 2-[2-(3-브로모페닐)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-(3-(피롤리딘-1-일)페닐)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 2-(6-브로모-2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일)-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 5,8-디메틸-2-[2-페닐-6-(피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
 4-[7-(5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진-2-일)-2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리미딘-6-일]모르폴린,
 5,8-디메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라

진, 및

7-(5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-2-페닐이미다조[1,2-a]-피리미디노-6-카보니트릴.

청구항 24

5,8-디메틸-2-(2-페닐이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진인 청구항 8의 화합물 또는 이의 산 부가 염.

청구항 25

포유동물에서 정신병적, 신경학적(neurological) 및 인지적 기능 질환 및 장애, 또는 암을 치료하는데 사용하기 위한, 유효 성분으로서 청구항 1 내지 청구항 3 및 청구항 23 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 보조 물질을 포함하는 약제학적 조성물로서,

상기 정신병적, 신경학적 및 인지적 기능 질환 및 장애는 정신 분열증, 정신 분열증형 장애, 분열정동 장애, 물질-유도형 정신병적 장애, 환각 장애, 편집성 인격 장애, 정신 분열성 인격 장애, 헌팅턴병, 파킨슨병, 도파민 수용체 아고니스트에 의해 유발되는 이상 운동증 (dyskinesia), 수전증, 하지 불안 증후군 (Wittmaack-Ekbom 증후군), 공황 장애, 광장 공포증, 사회 공포증, 강박 신경 장애, 급성 스트레스 장애, 외상후 스트레스 장애, 일반적 (generalised) 불안 장애, 투렛 증후군 (Tourette syndrome), 틱 장애, 약물-중독 증후군, 물질-중독 증후군, 치매, 섬망 (delirium), 기억 상실, 지각 장애, 주의력 결핍 과다 행동 장애, 고령자의 인지 기능 결핍, 경증, 중등도 및 심한 우울증, 조증 에피소드 (manic episode), 혼합형 에피소드 (mixed episode), 경조성 에피소드 (hypomanic episode), 기분변조, 뇌졸중 후 우울증, 정신 분열증 중 우울증 (depression in schizophrenia), 제I형 및 제II형 양극성 정동 장애, 및 순환 기질장애 (cyclothymia)로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 26

청구항 25에 있어서, 유효 성분으로서 5,8-디메틸-2-(2-페닐이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진 또는 이의 산 부가 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

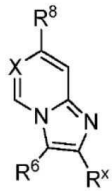
[0001] 본 발명은 포스포디에스테라아제 10A (PDE10A)억제의 능력을 나타내는 융합된 트리아졸 유도체인, 신규한 헤테로사이클릭 화합물, 이를 함유하는 약제학적 조성물 및 약제로서 이의 사용에 관한 것이다. 상기 화합물은 의술 (medicine), 특히 정신병적 질환 및 장애의 치료에서 사용을 발견할 수 있다.

배경 기술

[0002] 포스포디에스테라아제 (Phosphodiesterase) 10A는 주로 선조체 (striatum) 중의 뇌에서 발현의 특이적인 위치를 갖는 포스포디에스테라아제 패밀리 (family)로부터 유래된 효소이고, 다양한 기능을 갖는 기저핵의 일부는 운동 움직임 (motor movement), 인지 과정, 감정 및 학습의 조절에 관여한다. 현재 이용 가능한 증거에 근거하여 이 효소는 외부 자극에 대한 반응 조절 및 인지 기능의 일부 측면에서 역할을 한다고 여겨진다. PDE10 활성화의 지식의 현재 상태는 PDE10A 억제 능력을 나타내는 화합물이 정신분열증에서의 정신병, 헌팅턴병, 파킨슨병, 중독 및 강박 장애를 포함하는, 예를 들면 정신병과 같은 정신병적, 신경학적 (neurological) 및 인지적 기능 장애를 포함하는 기저핵 시스템의 기능장애에서 유리한 효과를 가질 수 있다고 생각되어진다.

[0003] 또한 결장직장 (colorectal)암 세포에서 PDE10 발현이 증가된 보고가 있다. 또한, TCF/Lef 프로모터-의존성 유전자의 증가된 발현에 의해 특징지어지는 결장직장 중앙-유도 세포주에 대한 PDE10 억제제의 전세포사멸 (proapoptotic) 활성이 기재되어있다. 이것은 PDE10A 억제 능력을 나타내는 화합물이 결장암 및 직장암의 치료에 유리한 효과를 가질 수 있다고 믿도록 한다.

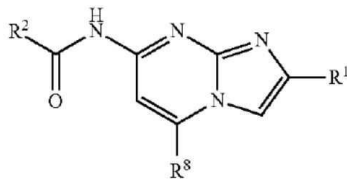
[0004] WO2013/003298호에서는 포스포디에스테라아제 10A 억제제로서 하기 일반식의 이미다조[1,2-a]피리딘 코어에 기초한 화합물을 개시하였는데, 여기서 X는 N 또는 CR7을 나타내고, 여기서 R7은 2 내지 4개의 질소 원자를 포함하는 비시클릭 헤테로방향족기 일 수 있다.



[0005]

[0006]

US8,410,117호에서는 포스포디에스테라아제 10A 억제체로서 하기 일반식의 카바모일-치환된 이미다조[1,2-a]피리딘 코어에 기초한 화합물을 개시하였다.



[0007]

[0008]

다양한 PDE10A 억제체가 당업계에 개시되어있다. 그들 중 일부는 임상 시험 단계에 있다. 그러나, PDE10A 억제체 중 어느 것도 임상 실습에서 약제로서 도입되지 않았다.

[0009]

신경학적 및 정신병적의 질환 및 장애의 치료에서 잠재적인 유용성을 갖는 신규한 PDE10A 억제체의 탐색의 필요성이 여전히 존재한다. 이러한 화합물은 본 발명에 의해 제공된다.

발명의 내용

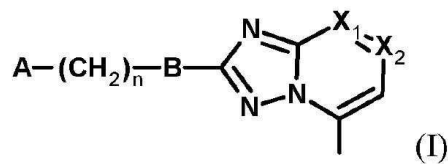
과제의 해결 수단

[0010]

발명의 요약

[0011]

본 발명은 하기 일반식 (I)의 화합물 및 이의 산 부가 염에 관한 것이다.



[0012]

[0013]

여기서:

[0014]

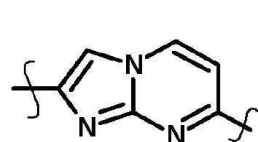
X_1 및 X_2 중 하나는 N을 나타내고, X_1 및 X_2 중 다른 하나는 $-C(CH_3)$ 를 나타내고;

[0015]

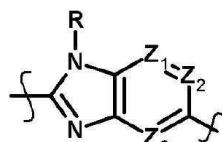
A는 비치환된 또는 치환된 5-원, 6-원, 9-원 또는 10-원의 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내고;

[0016]

B는 하기 B1 및 B2 모이어티 (moieties)로 구성되는 군으로부터 선택되고



B1



B2

[0017]

[0018]

R은 H 또는 C1-C3 알킬을 나타내고;

[0019]

Z_1 , Z_2 및 Z_3 중 하나는 $-CR^1$ -을 나타내고, Z_1 , Z_2 및 Z_3 중 나머지는 $-CH$ -를 나타내거나;

[0020]

또는

[0021] Z_1 , Z_2 및 Z_3 중 하나는 N을 나타내고, Z_1 , Z_2 및 Z_3 중 하나는 -CH-를 나타내고, Z_1 , Z_2 및 Z_3 중 하나는 -CR¹-을 나타내고;

[0022] R¹은 H, 할로겐 원자, CN, 또는 헤테로사이클로알킬을 나타내고;

[0023] n 은 0 또는 1이다.

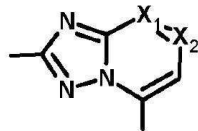
도면의 간단한 설명

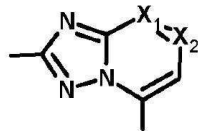
[0024] 본 발명의 예시적인 화합물에 대한 본 실험에서 수득된 결과들을 도 1에 제시하였다. 본 발명의 화합물의 경구 투여는 단지 비히클만을 투여받은 동물과 비교하여 래트의 선조체에서 GluR1 서브유닛의 Ser845 잔기 상의 3-10 배 증가된 인산화를 초래하였다.

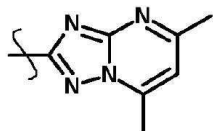
본 발명의 선택된 화합물에 대한 결과가 도 2에 제시되었다. 본 발명의 화합물은 투여량 의존 방식으로 PCP-유도된 과운동을 감소시킬 수 있었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 본 발명에 따르면, X_1 및 X_2 중 하나는 N을 나타내고, X_1 및 X_2 중 다른 하나는 -C(CH₃)를 나타낸다. 즉, X_1 은 N을 나타내고, X_2 는 -C(CH₃)를 나타내거나, 또는 대안적으로 X_1 은 -C(CH₃)를 나타내고, X_2 는 N을 나타낸다.

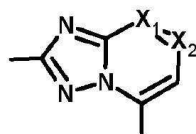


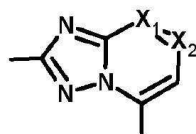
[0026] 본 발명의 식 (I) 중 모이어티 의 일 변형에서, X_1 은 N을 나타내고, X_2 는 -C(CH₃)를 나타낸다. 이러한 변형에서 상기 모이어티는 5,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘 모이어티이고 식 C1에 의해 나타내어진다.

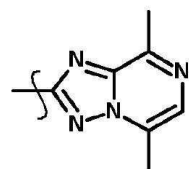


C1

[0027]



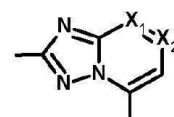
[0028] 본 발명의 식 (I) 중 모이어티 의 제2 변형에서, X_1 은 -C(CH₃)을 나타내고, X_2 는 N을 나타낸다. 이러한 변형에서 상기 모이어티는 5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진 모이어티이고 식 C2에 의해 나타내어진다.



C2

[0029]

[0030] 모이어티 B1 및 B2 뿐만 아니라 C1 및 C2의 식에서 곡선으로 표시된 결합은 이들 모이어티가 나머지 분자와 결합하는 위치를 나타낸다. 상기 곡선은 모이어티 B1 및 B2의 좌측이 식 (I) 중의 -(CH₂)_n- 모이어티와 연결되어

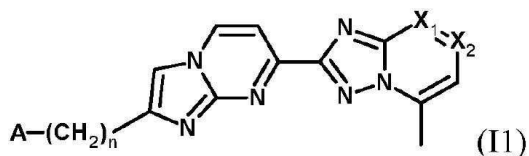


있고, 이들 모이어티 B1 및 B2의 우측이 식 (I) 중의 비시클릭 모이어티 나타낸다.

와 연결되어 있음을

[0031]

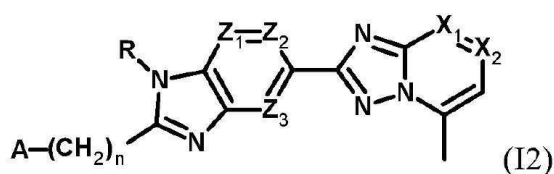
본 발명의 화합물의 제1 변형에서, B는 B1 모이어티를 나타내고, 이러한 경우에 본 발명의 화합물은 식 (I)의 특정 경우인 식 (I1)에 의해 나타내어진다.



[0032]

[0033]

본 발명의 화합물의 제2 변형에서, B는 B2 모이어티를 나타내고, 이러한 경우에 본 발명의 화합물은 식 (I)의 특정 경우인 식 (I2)에 의해 나타내어진다.



[0034]

[0035]

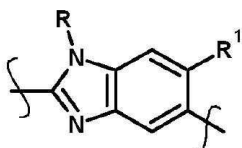
이러한 제2 변형에서, B가 B2인 경우, 바람직하게는 R₁은 H를 나타낸다.

[0036]

B가 B2 모이어티를 나타내는 본 발명의 화합물의 일 서브그룹에서, 여기서 Z₁, Z₂ 및 Z₃ 중 하나는 -CR¹-을 나타내고, Z₁, Z₂ 및 Z₃ 중 나머지는 -CH-를 나타내는 것이다.

[0037]

바람직하게는, Z₂는 -CR¹-를 나타내고, Z₁ 및 Z₃은 모두 -CH-를 나타낸다. 이러한 경우에 B2 모이어티는 식 B21에 의해 나타내어지는 벤즈이미다졸릴 모이어티이다.



B21

[0038]

[0039]

B21의 일 실시형태에서, R₁은 H를 나타낸다.

[0040]

B21의 다른 실시형태에서, R₁은 할로젠 원자, 특히 불소 또는 브롬 원자를 나타낸다.

[0041]

B21의 또 다른 실시형태에서, R₁은 CN를 나타낸다.

[0042]

B21의 또 다른 실시형태에서, R₁은 헤테로사이클로알킬, 특히 모르폴리닐 또는 피롤리디닐을 나타낸다.

[0043]

B가 B2를 나타내는, 본 발명의 화합물의 제2 서브그룹에서, 여기서 Z₁, Z₂ 및 Z₃ 중 하나는 N을 나타내고, Z₁, Z₂ 및 Z₃ 중 하나는 -CH-를 나타내고, Z₁, Z₂ 및 Z₃ 중 하나는 -CR¹-을 나타내는 것이다. 바람직하게는, R₁은 H를 나타낸다.

[0044]

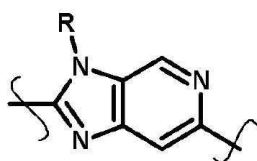
상기 제2 서브그룹의 본 발명의 화합물의 일 실시형태에서, 여기서 B2 모이어티에서 Z₁은 N을 나타내고, Z₂는

-CH-를 나타내고, Z₃은 -CH-를 나타내는 것이다. 이러한 경우에 B2 모이어티는 3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리디닐, 또는 4-아자벤즈이미다졸릴이고, 식 B22에 의해 나타내어진다.



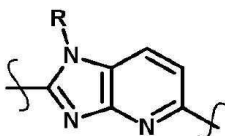
B22

상기 제2 서브그룹의 본 발명의 화합물의 다른 실시형태에서, 여기서 B2 모이어티에서 Z₁은 -CH-를 나타내고, Z₂는 N을 나타내고, Z₃은 -CH-를 나타내는 것이다. 이러한 경우에 B2 모이어티는 3*H*-이미다조[4,5-*c*]피리디닐, 또는 5-아자벤즈이미다졸릴이고, 식 B23에 의해 나타내어진다.



B23

상기 제2 서브그룹의 본 발명의 화합물의 추가의 실시형태에서, 여기서 B2 모이어티에서 Z₁은 -CH-를 나타내고, Z₂는 -CH-를 나타내고, Z₃은 N을 나타내는 것이다. 이러한 경우에 B2 모이어티는 1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리디닐, 또는 7-아자벤즈이미다졸릴이고, 식 B24에 의해 나타내어진다.



B24

바람직하게는, B2, B21, B22, B23 및 B24에서 R은 H이다.

다른 실시형태에서, B2, B21, B22, B23 및 B24에서 R은 C1-C3 알킬, 특히 CH₃이다.

본 발명의 실시형태 중 하나에서, n은 0이다.

본 발명의 다른 실시형태에서, n은 1이다.

본 발명의 화합물의 일 실시형태는 상기 식 (I)의 화합물이고, 여기서 X₁는 -C(CH₃)를 나타내고, X₂는 N을 나타내고, B는 B21을 나타내고, n은 0이고, R은 H를 나타내고, R¹은 H를 나타낸다.

본 발명의 화합물의 추가의 실시형태는 상기 식 (I)의 화합물이고, 여기서 X₁는 -C(CH₃)를 나타내고, X₂는 N을 나타내고, B는 B21을 나타내고, n은 0이고, R은 H를 나타내고, R¹은 할로젠을 나타낸다. 할로젠은 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 특히 브롬 또는 불소를 포함한다.

본 발명의 화합물의 추가의 실시형태는 상기 식 (I)의 화합물이고, 여기서 X₁는 -C(CH₃)를 나타내고, X₂는 N을 나타내고, B는 B21을 나타내고, n은 0이고, R은 H를 나타내고, R¹은 CN을 나타낸다.

본 발명의 화합물의 추가의 실시형태는 상기 식 (I)의 화합물이고, 여기서 X₁는 -C(CH₃)를 나타내고, X₂는 N을 나타내고, B는 B21을 나타내고, n은 0이고, R은 H를 나타내고, R¹은 헤테로사이클로알킬, 특히 모르폴리닐 또는

피롤리디닐을 나타낸다.

- [0058] 본 발명의 화합물의 추가의 실시형태는 상기 식 (I)의 화합물이고, 여기서 X_1 는 $-C(CH_3)$ 를 나타내고, X_2 는 N을 나타내고, B는 B21을 나타내고, n은 1이고, R은 H를 나타내고, R^1 은 H를 나타낸다.
- [0059] 본 발명의 화합물의 추가의 실시형태는 상기 식 (I)의 화합물이고, 여기서 X_1 는 $-C(CH_3)$ 를 나타내고, X_2 는 N을 나타내고, B는 B1을 나타내고, n은 0이다.
- [0060] 본 발명의 화합물의 추가의 실시형태는 상기 식 (I)의 화합물이고, 여기서 X_1 는 $-C(CH_3)$ 를 나타내고, X_2 는 N을 나타내고, B는 B1을 나타내고, n은 1이다.
- [0061] 본 발명의 화합물의 추가의 실시형태는 상기 식 (I)의 화합물이고, 여기서 X_1 는 N을 나타내고, X_2 는 $-C(CH_3)$ 를 나타내고, B는 B1을 나타내고, n은 0이다.
- [0062] 본 발명의 화합물의 추가의 실시형태는 상기 식 (I)의 화합물이고, 여기서 X_1 는 N을 나타내고, X_2 는 $-C(CH_3)$ 를 나타내고, B는 B1을 나타내고, n은 1이다.
- [0063] 본 발명의 화합물의 추가의 실시형태는 상기 식 (I)의 화합물이고, 여기서 X_1 는 N을 나타내고, X_2 는 $-C(CH_3)$ 를 나타내고, B는 B21을 나타내고, n은 0이고, R은 C1-C3 알킬, 특히 CH_3 를 나타내고, R^1 은 H를 나타낸다.
- [0064] 본 발명의 화합물의 추가의 실시형태는 상기 식 (I)의 화합물이고, 여기서 X_1 는 N을 나타내고, X_2 는 $-C(CH_3)$ 를 나타내고, B는 B21을 나타내고, n은 0이고, R은 C1-C3 알킬, 특히 CH_3 를 나타내고, R^1 은 할로젠을 나타낸다. 할로젠은 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 특히 브롬 또는 불소를 포함한다.
- [0065] 본 발명의 화합물의 추가의 실시형태는 상기 식 (I)의 화합물이고, 여기서 X_1 는 N을 나타내고, X_2 는 $-C(CH_3)$ 를 나타내고, B는 B21을 나타내고, n은 0이고, R은 C1-C3 알킬, 특히 CH_3 를 나타내고, R^1 은 CN을 나타낸다.
- [0066] 본 발명의 화합물의 추가의 실시형태는 상기 식 (I)의 화합물이고, 여기서 X_1 는 N을 나타내고, X_2 는 $-C(CH_3)$ 를 나타내고, B는 B21을 나타내고, n은 0이고, R은 C1-C3 알킬, 특히 CH_3 를 나타내고, R^1 은 헤테로사이클로알킬, 특히 모르폴리닐 또는 피롤리디닐을 나타낸다.
- [0067] 본 발명의 화합물의 추가의 실시형태는 상기 식 (I)의 화합물이고, 여기서 X_1 는 N을 나타내고, X_2 는 $-C(CH_3)$ 를 나타내고, B는 B22을 나타내고, n은 0이고, R은 C1-C3 알킬, 특히 CH_3 를 나타내고, R^1 은 H를 나타낸다.
- [0068] 본 발명의 화합물의 추가의 실시형태는 상기 식 (I)의 화합물이고, 여기서 X_1 는 N을 나타내고, X_2 는 $-C(CH_3)$ 를 나타내고, B는 B23을 나타내고, n은 0이고, R은 C1-C3 알킬, 특히 CH_3 를 나타내고, R^1 은 H를 나타낸다.
- [0069] 본 발명의 화합물의 추가의 실시형태는 상기 식 (I)의 화합물이고, 여기서 X_1 는 N을 나타내고, X_2 는 $-C(CH_3)$ 를 나타내고, B는 B24를 나타내고, n은 0이고, R은 C1-C3 알킬, 특히 CH_3 를 나타내고, R^1 은 H를 나타낸다.
- [0070] 본 명세서에서 사용된 일반적인 용어의 정의는 다음과 같다.
- [0071] A의 정의에서 사용되는 비치환 또는 치환될 수 있는 5-원, 6-원, 9-원 또는 10-원의 아릴 또는 헤테로아릴이란 용어는 비치환 또는 치환될 수 있는 6-원의 아릴 (즉, 페닐)을 포함한다. 5-원, 6-원, 9-원 또는 10-원의 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 및 6-원의 모노사이클릭 헤테로아릴, 및 5-원 또는 6-원의 고리와 6-원의 고리로 구성되는 9-원 또는 10-원의 융합된 비시클릭 헤테로아릴 시스템을 포함하고, 상기 고리는 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한다. 5-원의 모노사이클릭 헤테로아릴은 특히 티아졸릴, 퓨릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 특히 티아졸릴, 퓨릴 및 피라졸릴이고, 6-원의 모노사이클릭 헤테로아릴은 특히 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐, 특히 피리디닐 및 피리미디닐이고, 9-원 또는 10-원의 헤테로아릴은 특히 벤조티아졸릴 및 퀴놀살리닐이다.

- [0072] 치환된 5-원, 6-원, 9-원 또는 10-원의 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 특히 할로젠, 특히 염소, 불소 및 브롬, C1-C4-알킬, 특히 CH₃, CN, 및 -O-C1-C4-알킬, 특히 -O-CH₃이다.
- [0073] 할로젠은 불소 (F), 염소 (Cl), 브롬 (Br) 또는 요오드 (I) 원자를 의미한다.
- [0074] R¹의 정의에서 헤테로사이클로알킬은 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 및 6-원의 포화 헤테로사이클릭 고리, 예컨대, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티에닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티오라닐, 옥사티오라닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐 및 디옥사닐, 특히 모르폴리닐 및 피롤리디닐을 포함한다.
- [0075] 본 발명에 따른 식 (I)의 화합물의 산 부가 염은 특히 무기 또는 유기산을 갖는 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 염이 바람직하다. 염기성 질소 원자를 갖는 화합물과 약제학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있는 무기 및 유기산 및 이의 제조 방법은 당업계에 잘 알려져있다. 무기산을 갖는 염은 특히 염산, 브롬산, 황산 및 인산의 염을 포함할 수 있다. 유기산을 갖는 염은 특히 메탄술폰산, 에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 나프탈렌술폰산, 아세트산, 프로피온산, 락트산, 타르타르산, 말산, 시트르산, 푸마르산, 말레산 및 벤조산의 염을 포함할 수 있다. 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 것 이외의 산을 갖는 염을 또한 포함하며, 특히 상기 염은 본 발명의 화합물의 제조, 분리 및 정제 공정에서 중간체로서 유용할 수 있음을 이해하여야 한다.
- [0076] 본 발명의 특정 화합물은 하기 화합물 및 이의 산 부가 염, 특히 무기 및 유기산을 포함하는, 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염으로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0077] 1) 5,7-디메틸-2-(2-페닐-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리미딘,
- [0078] 2) 2-[2-(2-플루오로페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일]-5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0079] 3) 5,7-디메틸-2-[2-(피리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리미딘,
- [0080] 4) 5,8-디메틸-2-(2-페닐-1*H*-벤조이미다졸-5-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0081] 5) 5,7-디메틸-2-[2-(피리딘-4-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리미딘,
- [0082] 6) 2-[2-(3-플루오로페닐)-1*H*-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0083] 7) 2-[2-(4-플루오로페닐)-1*H*-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0084] 8) 5,8-디메틸-2-[2-(1,3-티아졸-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0085] 9) 2-(2-벤질-1*H*-벤조이미다졸-5-일)-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0086] 10) 2-(6-플루오로-2-페닐-1*H*-벤조이미다졸-5-일)-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0087] 11) 2-[6-플루오로-2-(피리딘-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0088] 12) 2-[5-(5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-2-일]퀴놀살린,
- [0089] 13) 2-[2-(1,3-벤조티아졸-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0090] 14) 2-[5-(5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-2-일]벤조니트릴,
- [0091] 15) 5,8-디메틸-2-[2-(2-메틸페닐)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0092] 16) 2-[2-(퓨란-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0093] 17) 5,8-디메틸-2-[2-(티오펜-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0094] 18) 5,8-디메틸-2-[2-(1,3-옥사졸-4-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0095] 19) 5,8-디메틸-2-[2-(1,3-티아졸-4-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0096] 20) 5,8-디메틸-2-[2-(1,3-티아졸-5-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0097] 21) 2-[2-(6-플루오로피리딘-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0098] 22) 2-[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1*H*-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,

- [0099] 23) 5,8-디메틸-2-[2-(피리다진-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0100] 24) 5,8-디메틸-2-[2-(피라진-2-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0101] 25) 5,8-디메틸-2-[2-(1,3-옥사졸-4-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0102] 26) 5,8-디메틸-2-[2-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0103] 27) 5,8-디메틸-2-[2-(1,2-옥사졸-5-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0104] 28) 5,8-디메틸-2-[2-(3-메틸피라진-2-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0105] 29) 5,8-디메틸-2-[2-(5-메틸-1,3-티아졸-2-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0106] 30) 5,8-디메틸-2-[2-(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0107] 31) 5,8-디메틸-2-[2-(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0108] 32) 5,8-디메틸-2-[2-(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진
- [0109] 33) 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0110] 34) 2-[2-(3-메톡시피리딘-2-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0111] 35) 2-[2-(3,6-디플루오로피리딘-2-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0112] 36) 2-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0113] 37) 5,8-디메틸-2-[2-(피리딘-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진
- [0114] 38) 2-[2-(3-브로모페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0115] 39) 4-(4-(5-(5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일)-페닐)모르폴린,
- [0116] 40) 5,8-디메틸-2-[2-(피리딘-2-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0117] 41) 2-[2-(2-메톡시페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0118] 42) 5,8-디메틸-2-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0119] 43) 2-(6-브로모-2-페닐-1H-벤즈이미다졸-5-일)-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0120] 44) 5,8-디메틸-2-(2-페닐-6-(피롤리딘-1-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0121] 45) 5-(5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-2-페닐-1H-벤즈이미다졸-6-카보니트릴,
- [0122] 46) 4-(5-(5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-2-페닐-1H-벤즈이미다졸-6-일)-모르폴린,
- [0123] 47) 5,8-디메틸-2-(2-(3-(피롤리딘-1-일)페닐)-1H-벤즈이미다졸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0124] 48A) 5,7-디메틸-2-(1-메틸-2-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘,
- [0125] 48B) 5,7-디메틸-2-(1-메틸-2-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘,
- [0126] 49A) 5,7-디메틸-2-[1-메틸-2-(피리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘,
- [0127] 49B) 5,7-디메틸-2-[1-메틸-2-(피리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘,
- [0128] 50) 5,8-디메틸-2-(2-페닐-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0129] 51) 5,8-디메틸-2-(2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0130] 52) 5,8-디메틸-2-(2-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진,
- [0131] 53) 6,8-디메틸-2-(2-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진
- [0132] 54) 6,8-디메틸-2-(2-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진
- [0133] 55) 6,8-디메틸-2-(2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진
- [0134] 56) 5,7-디메틸-2-(2-페닐이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘,

- [0135] 57) 5,8-디메틸-2-(2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0136] 58) 5,7-디메틸-2-[2-(피리딘-2-일)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리미딘,
- [0137] 59) 5,7-디메틸-2-[2-(1,3-티아졸-2-일)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리미딘,
- [0138] 60) 2-[2-(2-메톡시페닐)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피라진,
- [0139] 61) 5,8-디메틸-2-[2-(1,3-티아졸-2-일)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일][1,2,4]트리아졸로-[1,5-*a*]피라진,
- [0140] 62) 5,8-디메틸-2-[2-(피리딘-2-일)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피라진,
- [0141] 63) 2-[2-(5-클로로티오펜-2-일)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로-[1,5-*a*]피라진,
- [0142] 64) 5,8-디메틸-2-[2-(티오펜-2-일)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피라진,
- [0143] 65) 2-[2-(5-클로로티오펜-2-일)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로-[1,5-*a*]피라진,
- [0144] 66) 2-[2-(3-브로모페닐)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0145] 67)
5,8-디메틸-2-[2-(3-(피롤리딘-1-일)페닐)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일][1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0146] 68) 2-(6-브로모-2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일)-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0147] 69) 5,8-디메틸-2-[2-페닐-6-(피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일][1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피라진,
- [0148] 70) 4-[7-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진-2-일)-2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리미딘-6-일]모르폴린,
- [0149] 71) 5,8-디메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진, 및
- [0150] 72) 7-(5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피라진-2-일)-2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리미디노-6-카보니트릴.
- [0151] 본 발명에 따른 화학식 (I), (I1) 및 (I2)의 화합물은 PDE10A 효소의 강력한 억제 능력을 나타내는 것으로 밝혀졌다.
- [0152] 따라서 본 발명의 목적은 약제 (medicament)로서 사용하기 위한 상기 정의 된 바와 같은 식 (I)의 화합물이다.
- [0153] 또한 본 발명의 목적은 유효 성분으로서 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 보조 물질과의 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물이다.
- [0154] PDE10A 억제제로서, 상기 정의된 바와 같은 식 (I)의 화합물은 신경학적 및 정신병적 질환 및 장애의 치료에서 사용을 발견할 수 있다.
- [0155] 따라서 본 발명의 목적은 예컨대, 인간과 같은 포유동물에서 신경학적 및 정신병적 질환 및 장애의 치료 방법에서 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 식 (I)의 화합물이다.
- [0156] 또한 본 발명의 목적은 예컨대, 인간과 같은 포유동물에서 신경학적 및 정신병적 질환 및 장애의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 상기 정의된 바와 같은 식 (I)의 화합물의 사용이다.
- [0157] 또한 본 발명의 목적은 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물의 치료학적 유효량 또는 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 예컨대 인간과 같은, 포유동물에서 신경학적 및 정신병적 질환 및 장애의 치료 방법이다.
- [0158] 특히 상기 질환 또는 장애는 정신분열증, 망상 장애, 운동 장애, 불안 장애, 강박 장애 및 인지 기능 장애를 포함하는 군으로부터 선택된다.
- [0159] 본 발명의 화합물은 예컨대, 정신 분열증 및 망상 장애와 같은 정신병적 상태 및 장애; 예컨대 파킨슨병 및 헌팅턴병과 같은 운동 장애; 예컨대 공황 장애 및 강박 장애와 같은 불안 장애의 예방, 제어 또는 치료에 사용될 수 있다.
- [0160] 본 발명의 화합물을 사용하여 치료할 수 있는 정신병적 상태 및 장애는 그 중에서도: 정신 분열증 (예, 편집증, 파파증성 (hebephrenic), 미분화형 또는 잔류형), 정신 분열증형 장애, 분열정동 장애 (망상형 또는 우울성형), 물질-유도형 정신병적 장애 (예를 들면, 알코올, 암페타민, 칸나비노이드, 코카인, 환각제, 흡입제,

오피오이드, 펜시클리딘에 의해 유발된 정신병), 환각 장애, 편집성 인격 장애, 정신 분열성 인격 장애를 포함한다.

[0161] 본 발명의 화합물을 사용하여 치료할 수 있는 운동 장애는 그 중에서도: 헌팅턴병, 파킨슨병, 도파민 수용체 아고니스트에 의해 유발되는 이상 운동증 (dyskinesia), 수전증, 하지 불안 증후군 (Wittmaack-Elkbom 증후군)을 포함한다.

[0162] 본 발명의 화합물을 사용하여 치료할 수 있는 불안 장애는 그 중에서도: 공황 장애, 광장 공포증, 특정 (격리된) 공포증 유형, 사회 공포증, 강박 신경 장애, 급성 스트레스 장애, 외상후 스트레스 장애, 일반적인 (generalised) 불안 장애를 포함한다.

[0163] 본 발명의 화합물을 사용하여 치료할 수 있는 장애의 추가 그룹은 강박 신경 장애, 투렛 증후군 (Tourette syndrome) 및 기타 틱-관련 장애를 포함한다.

[0164] 본 발명의 화합물은 또한 예컨대 알코올, 암페타민, 코카인 또는 아편제 중독과 같은 약물- 및 물질-중독 증후군의 치료에 유용할 수 있다.

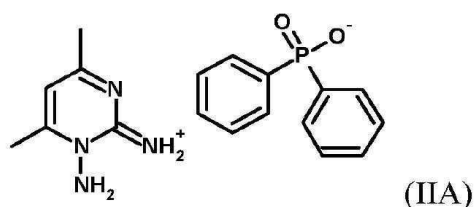
[0165] 본 발명의 화합물은 또한 주의력 결핍 및/또는 인지 기능 증상 중 하나와 관련된 질환의 치료에 유용할 수 있다. 이러한 질환의 예로는 그 중에서도: 치매 (예를 들면, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 알코올 유발 치매 및 물질을 사용함으로써 유발되는 기타 치매, 뇌종양- 또는 두부 외상-관련 치매, 헌팅턴병-관련 치매, AIDS-관련 치매), 섬망 (delirium), 외상후 스트레스 장애, 기억 상실, 지적 장애, 주의력 결핍 과다 행동 장애 및 고령자의 인지 기능 결핍을 포함한다.

[0166] 본 발명의 화합물은 또한 기분 장애의 치료에 유용할 수 있다. 기분 장애의 예로는 그 중에서도: 경증, 중등도 및 심한 우울증, 조증 에피소드 (manic episode) 및 혼합형 에피소드 (mixed episode), 경조성 에피소드 (hypomanic episode), 기분변조, 뇌졸중 후 우울증, 정신 분열증 중 우울증 (depression in schizophrenia), 제I형 및 제II형 양극성 정동 장애, 순환 기질장애 (cyclothymia)를 포함한다.

[0167] 마지막으로, 본 발명의 화합물은 또한 암, 특히 결장암 및 직장암의 치료에서 유용할 수 있다.

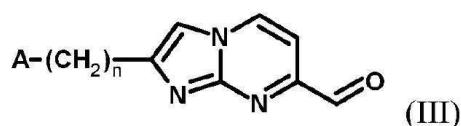
[0168] 일반식 (I)의 본 발명의 화합물은 하기 기술된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0169] $X_1 = N$ 이고 $X_2 = -C(CH_3)$ 인 일반식 (I)의 화합물은, 하기 식 (IIA)의 1-아미노-4,6-디메틸피리미딘-2(1H)-임모늄 디페닐-포스페이트인 임모늄 염을,



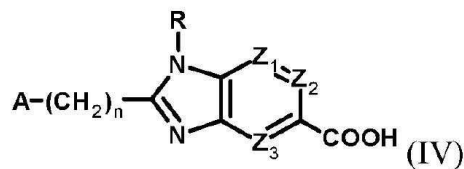
[0170]

[0171] B가 B1 모이어티를 나타내는 화합물의 경우인 하기 일반식 (III)의 알데히드와 반응시킴으로써 수득할 수 있거나,



[0172]

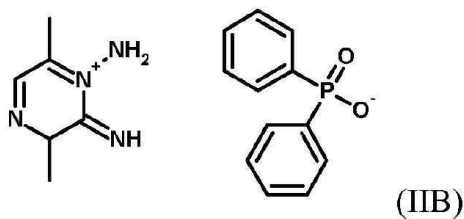
[0173] 또는 B가 B2 모이어티를 나타내는 화합물의 경우인 하기 일반식 (IV)의 카복실산과 반응시킴으로써 수득할 수 있고,



[0174]

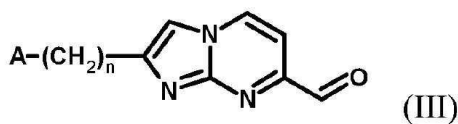
[0175] 여기서 A, n, Z₁, Z₂, 및 Z₃, 는 식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0176] 유사하게, X₁ = -C(CH₃)₂이고 X₂ = N인 일반식 (I)의 화합물은, 하기 식 (IIB)의 1-아미노-2-이미노-3,6-디메틸-2,3-디하이드로-1-피라지늄 디페닐포스피네이트인 임모늄 염을,



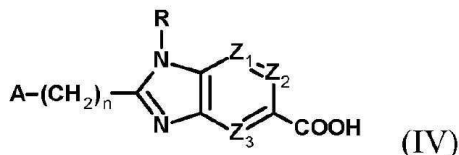
[0177]

[0178] B가 B1 모이어티를 나타내는 화합물의 경우인 하기 일반식 (III)의 알데히드와 반응시킴으로써 수득할 수 있거나,



[0179]

[0180] 또는 B가 B2 모이어티를 나타내는 화합물의 경우인 하기 일반식 (IV)의 카복실산과 반응시킴으로써 수득할 수 있다.



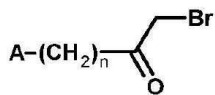
[0181]

[0182] 식 (III)의 알데히드 또는 식 (IV)의 카복실산과 임모늄 염 (IIA) 및 (IIB)와의 반응은 비프로톤성 용매, 바람직하게는 N,N-디메틸-포름아미드 중에서 80-100 °C에서 수행될 수 있다. 반응은 2-단계 반응이다. 제1 단계(쉬프 염기 형성)에서, 아르곤과 같은 불활성 가스 분위기를 사용하는 것이 유리하지만, 제2 단계(고리 화)에서는 공기 또는 산소 분위기 하에서 반응을 수행하는 것이 바람직하다.

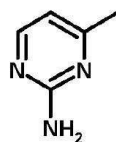
[0183] B는 B2 모이어티를 나타내고 R¹은 C1-C3 알킬을 나타내는, 일반식 (I)의 화합물은 B가 B2 모이어티를 나타내고 R¹은 수소인 일반식 (I)의 상응하는 화합물의 알킬화에 의해 제조될 수 있다.

[0184] 알킬화는 임의의 공지된 알킬화제를 사용하여 당업계에 공지된 방식으로 수행될 수 있다. 바람직한 알킬화제는 C1-C3 알킬 할로겐화물, 예컨대 C1-C3 알킬 브롬화물, 염화물 또는 요오드화물, 바람직하게는 C1-C3 알킬 요오드화물이다.

[0185] 상기에서 정의된 바와 같은 식 (III)의 알데히드는, A 및 n이 식 (I)에 대해 정의된 바와 같은 식 (V)의 브로모 케톤과 식 (VI)의 아미노피리미딘을 축합시킴에 의하여,



(V)

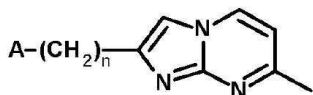


(VI)

[0186]

[0187]

A 및 n이 식 (I)에 대해 정의된 바와 같은 식 (VII)의 이미다조피리미딘을 수득하도록 제조될 수 있다.



(VII)

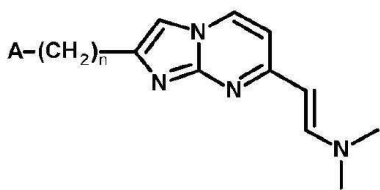
[0188]

[0189]

축합은 탄산칼륨, 탄산세슘 또는 수산화나트륨과 같은 무기 염기 또는 트리 에틸아민 또는 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (DIPEA)과 같은 유기 염기의 존재 하에 서 용매의 환류 하에 수행될 수 있다. 용매는 메탄올, 에탄올, 특히 에탄올과 같은 알코올 또는 디글림 (diglyme), 아세톤, 디클로로메탄 또는 *N,N*-디메틸포름아미드와 같은 비프로톤성 용매 일 수 있다.

[0190]

이어서, 식 (VII)의 이미다조피리미딘을 *N,N*-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (DMA)과의 반응에 의해 A 및 n이 식 (I)에 대해 정의된 바와 같은, 식 (VIII)의 엔아민으로 전환시키는 것은 상승된 온도, 전형적으로 140°C에서 *N,N*-디메틸포름아미드 중에서 수행되었다. 생성물의 수율을 향상시키기 위해, 반응은 밀폐된 튜브 또는 오토클레이브와 같은 가압 용기에서 수행 될 수 있다.



(VIII)

[0191]

[0192]

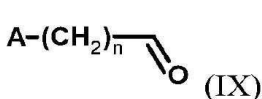
최종적으로, 식 (VIII)의 엔아민 유도체는 과요오드산나트륨과의 반응에 의해 식 (II)의 알데히드로 전환된다.

[0193]

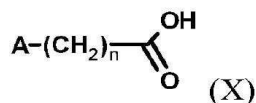
과요오드산나트륨과의 반응은 용매 중에서 0-20°C의 온도 범위에서 수행된다. 물, 테트라하이드로퓨란, 메탄올 또는 디클로로메탄과 같은 광범위한 용매를 사용할 수 있다. 테트라하이드로퓨란이 바람직한 용매이다.

[0194]

Z_1 , Z_2 , Z_3 , A 및 n이 식 (I)에 대해 정의된 바와 같은, 상기 식 (IV)의 카복실산은, A 및 n이 식 (I)에 대해 정의된 바와 같은 식 (IX)의 알데히드 또는 식 (X)의 산으로부터,



(IX)

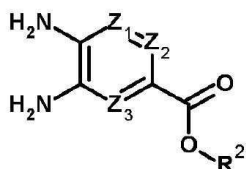


(X)

[0195]

[0196]

R^2 는 메틸 또는 에틸기를 나타내고, Z_1 , Z_2 , 및 Z_3 은 식 (I)에 대해 정의된 바와 같은, 식 (XI)의 디아민과의 축합 반응에서

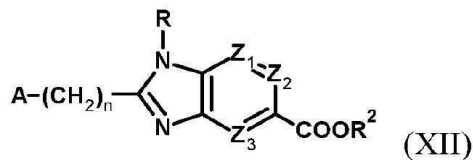


(XI)

[0197]

[0198]

R^2 는 메틸 또는 에틸기를 나타내고, Z_1 , Z_2 , Z_3 , A 및 n은 식 (I)에 대해 정의된 바와 같은, 식 (XII)의 에스테르를 수득하도록 제조될 수 있고,



[0199]

[0200]

[0201]

이는 공지된 방법을 사용하여 가수분해함으로써 식 (IV)의 산으로 전환된다.

식 (IX)의 알데히드와 식 (XI)의 디아민의 축합 반응은 등몰량의 시약을 사용하여 승온 (통상적으로 용매의 환류하에)에서 수행된다. 광범위한 용매를 사용할 수 있다 (프로톤성 용매, 예를 들면, 메탄올, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜; 비프로톤성 용매, 예를 들면, 니트로벤젠, 아세토니트릴, *N,N*-디메틸포름아미드, 톨루엔, 1,4-디옥산). 비프로톤성 용매 (예를 들면 아세토니트릴 또는 DMF) 중에서 예를 들면, 산화 철 (III) 또는 피로아황산나트륨의 존재 하에서 산소 분위기 하에서 반응을 수행함으로써 더 나은 결과를 획득할 수 있다. 과산화수소 또는 질산세륨 (IV) 암모늄은 또한 산화제로서 사용될 수 있다. 반응은 또한 산성 환경 (예를 들어 아세트산, 마이크로파 방사를 사용 또는 메탄올/물 또는 물/아세토니트릴 시스템에서 염화수소를 사용)에서 수행 될 수 있다.

[0202]

식 (IX)의 산과 식 (XI)의 디아민과의 축합은 산성 조건 (폴리 인산, 아세트산, 염화수소, 옥시 염화인) 하에서 승온에서 (100-170 °C)에서 용매 없이 수행될 수 있다. 상기 반응이 용매 중에서 수행되면, 프로톤성 용매 (물, 메탄올, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜) 및 비프로톤성 용매 (*N,N*-디메틸포름아미드, 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란 (THF), 벤젠, 아세트산에틸)이 사용될 수 있다. 당업계에 공지된 것은 휘니그 염기(Hunig's base) (*N,N*-디이소프로필에틸아민) (DMF 또는 THF에서 반응이 진행됨)와 함께 예컨대, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (EDCI) 또는 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU)와 같은 커플링제가 사용되는 방법이다. 축합은 촉매 (예를 들면 Amberlyst-15) 및 마이크로파 방사선의 존재 중의 물 중에서 또한 수행될 수 있다.

[0203]

Z_1 , Z_2 및 Z_3 중 하나는 -CH-를 나타내고, 나머지는 -CR¹-을 나타내는 경우, 식 (XI)의 디아민은 상업적으로 입수가능하다. Z_1 또는 Z_2 가 N을 나타내는 경우, 식 (XI)의 디아민은 니코틴산 또는 피콜린 산의 상응하는 4- 또는 5- 모노아민 유도체로부터 각각 당업계에 공지된 방법인 하기 단계: 예를 들어 황산의 존재 하에 질산 칼륨으로 질화, 알코올로 에스테르화, 수소화에 의한 니트로기의 환원으로 연속적으로 또한 제조될 수 있다. Z_3 이 N을 나타내는 경우, 식 (XI)의 디아민은 *N,N*-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (DMA)과 6-아미노-5-니트로-2-피콜린의 반응, 이후의 산화, 에스테르화 및 최종적으로 수소화에 의한 니트로기의 환원으로부터 제조될 수 있다. 식 (XI)의 디아민의 제조는 하기 실시예에서 보다 상세하게 설명한다.

[0204]

식 (I)의 화합물은 이를 함유하는 약제학적 조성물 또는 제제의 형태로 치료에서 투여될 수 있다.

[0205]

본 발명의 식 (I)의 화합물이 상기 언급된 장애, 질환, 및 상태의 치료에서 화학적 화합물로서 투여될 수 있지만, 그러나 일반적으로 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 운반체(들) 및 보조 물질(들)과 조합한 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 형태로 사용될 수 있다.

[0206]

상기 언급된 장애, 질환, 및 상태의 치료에서, 본 발명의 상기 약제학적 조성물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 경구적 또는 비경구적 또는 흡입 경로에 의해 투여될 수 있고, 투여의 의도된 경로에 따라 의술 (medicine)에서 사용을 위해 결정된 제제의 형태 일 수 있다.

[0207]

경구 투여를 위한 조성물은 고형 또는 액상 제제의 형태를 가질 수 있다. 고형 제제는 예컨대, 결합제 (예를 들면, 전호화된 (pregelatinised) 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스); 필러 (예를 들면, 락토오스, 사카로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스 또는 인산수소칼슘); 붕괴제 (예를 들면, 크로스포비돈, 옥수수 전분 또는 섬유소 글리콜산 나트륨); 윤활제 (예를 들면, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 또는 실리카); 습윤제 (예를 들면, 나트륨 라우릴설페이트)와 같은 약제학적으로 허용가능한 불활성 부형제로부터 전통적인 방식으로 생산된, 예를 들면, 정제 또는 캡슐의 형태를 가질 수 있다. 정제는 예컨대, 단순 코팅, 지연된/방출-조절 코팅 또는 장용성 코팅과 같은 당업계에서 잘 공지된 코팅에 의해 코팅될 수 있다. 경구 투여를 위한 액상 제제는 예를 들면, 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태일 수 있거나, 또는 사용 전에 물 또는 기타 적절한 운반체(vehiculum) 중에서 재구성을 위한 건조 고형 제품의 형태를 가질 수 있다. 이러한 액상 제제는 예컨대 현탁화제 (예를 들면, 소르비톨 시럽, 셀룰로오스 유도체 또는 수소첨가 식용유), 유화제

(예를 들면, 레시틴 또는 아카시아 검), 비수용성 부형제 (예를 들면, 만델릭 오일, 오일 에스테르, 에틸 알코올 또는 분별화된 식물성 오일), 및 보존제 (예를 들면, 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)과 같은 약제학적으로 허용가능한 불활성 부형제로부터 전통적인 수단을 이용하여 제조될 수 있다. 제제는 또한 적절한 완충 제제, 착향료, 착색료 및 감미료를 포함할 수 있다.

[0208] 경구 투여를 위한 제제는 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 유효 화합물의 방출된 조절을 얻기 위하여 제형화될 수 있다.

[0209] 투여의 비경구 경로는 근육내 및 정맥내 주사 뿐만 아니라 정맥내 주입에 의한 투여를 포함한다. 비경구 투여를 위한 조성물은, 예를 들면, 단위 제형, 예컨대 앰플 또는 보존제가 첨가된 다복용량(multi-dosage) 용기의 형태를 가질 수 있다. 조성물은 예컨대, 현탁액, 용액 또는 유성 또는 수성 운반체 내의 유효액의 형태를 가질 수 있으며, 예컨대 현탁제제, 안정화제, 및/또는 분산제와 같은 부형제를 포함할 수 있다. 그 대신에, 상기 유효 성분은 적합한 담체, 예를 들면, 멸균, 주사용 증류수에서의 사용 전에 재구성을 위한 분말로서 제형화될 수 있다.

[0210] 흡입 경로를 통한 투여용 조성물은 흡입 형태일 수 있고 분무 (nebulization)에 의해 투여될 수 있다. 이러한 제제는 에어로졸로서 투여되는 활성 화합물 및 보조 물질(들), 즉, 가스 중에 현탁된 고형 또는 액상 물질의 미세하게 분할된 소입자 시스템을 포함한다. 분무에 사용되는 보조 물질은 예를 들어 등장화제로서의 염화나트륨, pH 조절제 및 안정화제로서의 무기산 및 수산화물, 방부제로서의 벤잘코늄 클로라이드, 완충제로서의 시트르산 나트륨, 계면 활성제로서의 폴리소르베이트 80, 보조 용매로서의 에탄올 및 프로필렌 글리콜 및 산화 방지제로서의 황산염 (VI)일 수 있다. 흡입 경로에 의한 투여를 위한 제제는 가압 흡입기 또는 건조 분말 흡입기의 형태를 가질 수 있다.

[0211] 본 발명의 화합물을 사용하는 치료 방법은 본 발명의 화합물의 치료학적 유효량, 바람직하게는 약제학적 조성물의 형태로 이러한 치료를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0212] 본 발명의 화합물의 제안된 복용량은 일회량 또는 분할량에서, 일일 0.1 내지 약 1000 mg이다. 다양한 요인, 예를 들면, 특정 화합물, 지시, 투여 방식, 환자의 연령 및 건강 상태에 의해 결정될 수 있는 원하는 생물학적 효과를 얻기 위한 필요 복용량의 선택은 당업자에게 명확할 수 있고, 이러한 정확한 복용량은 결국 주치의에 의해 결정될 수 있다.

[0213] 실시예

[0214] 중간체

[0215] 하기 실시예에서 본 발명의 화합물의 제조에 사용되는 중간체의 합성 방법이 일반적으로 공지되어있다. 하기 실시예는 단지 예시적인 것이다.

[0216] 임모늄 염 (IIA) 및 (IIB)

[0217] 1-아미노-4,6-디메틸피리미딘-2(1H)-임모늄 디페닐포스피네이트 (IIA)

[0218] 건조 디클로로메탄 (80 mL) 중의 2-아미노-4,6-디메틸피리미딘의 용액 (4.18 g, 34.0 mmol)을 아르곤 하에서 넣고 아이스-배스에서 0°C로 냉각시켰다. 이어서, 상기 용액에 8.8 g (34.0 mmol)의 O-(디페닐포스피닐)히드록실아민을 나눠서 (portionwise) 첨가하였다. 수득된 백색 현탁액을 24시간 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 서서히 실온으로 되게하였다 (아이스-배스를 제거하지 않음). 이와 같이 형성된 백색 고체 생성물을 Schott 깔때기 상에서 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 얻어진 황색 고체를 디클로로메탄으로 트리투레이션하여 (trituated) 여과하여 제거하였다 (제 2 산물). 합쳐진 고체를 감압 하에 건조시켜 7.78 g의 표제의 생성물을 수득하였다 (수율 64 %). MS-ESI: (m/z) 계산된 값은 $C_6H_{10}N_4 [M+H]^+$: 139.09, 측정된 값은 139.1 (임모늄 양이온); 계산된 값은 $C_{12}H_{11}O_2P [M-H]^-$: 217.04, 측정된 값은 217.1 (디페닐포스피네이트 음이온)이다.

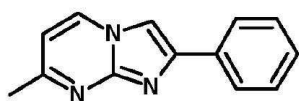
[0219] 1-아미노-2-이미노-3,6-디메틸-2,3-디하이드로-1-피라지늄 디페닐포스피네이트 (IIB)

[0220] 압력관에 4 mL의 25% 암모니아 용액, 64 mg의 분말 구리 및 1.0 g (6.66 mmol)의 3-클로로-2,5-디메틸피라진을 넣었다. 전체를 18시간 동안 150°C로 가열하였다. 추가로 1 mL의 25% 암모니아 용액을 가하였고 가열을 추가로 4시간 계속 하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 층을 통해 여과하였고, 10 mL의 물 및 10 mL의 아세트산에틸로 세척하였다. 여과액을 아세트산에틸 (5 x 10 mL)로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하였고 농축시켰

다. 생성된 고체를 헵탄으로 트리튬레이션하고 여과하여 제거하였다 (제1 산물). 생성물의 제2 산물이 여과액으로부터 결정화되었다. 합쳐진 고체를 감압 하에 건조시켜 0.60 g의 2-아미노-3,6-디메틸-피라진을 고체로서 수득하였다 (수율 73%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.45 (s, 1H), 6.01 (s, broad, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

[0221] 건조 디클로로메탄 (150 mL) 중의 상기에서 얻은 2-아미노-3,6-디메틸피라진 (4.0 g, 32.5 mmol)의 용액에 실온에서 6.89 g (29.5 mmol)의 *O*-(디페닐포스피닐)히드록실아민을 첨가하였다. 전체를 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 일정 질량으로 농축시키고 이소프로판올 (50 mL) - 톨루엔 (10 mL) 혼합물을 첨가한 후, 다시 농축시켜 미량의 물을 제거하였다. 건조된 잔사를 에틸 에테르로 트리튬레이션하였다. 수득된 고체를 여과하여 제거하였고, 감압하에서 건조시켰다. 갈색 고체로서 6.91g의 표제의 화합물을 수득하였다 (수율 66%). MS-ESI: (m/z) 계산된 값은 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 139.09, 측정된 값은 139.1 (피라지늄 양이온); 계산된 값은 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{P}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 217.04, 측정된 값은 217.1 (디페닐포스피네이트 음이온)이다.

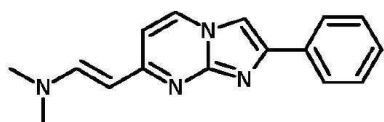
[0222] 중간체 VII. 7-메틸-2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리미딘



[0223]

[0224] 무수 에탄올 (50 mL) 중의 2-브로모-1-페닐에탄올 (5.31 g, 26.7 mmol)의 현탁액에 고체 2-아미노-4-메틸피리미딘 (3.0 g, 26.7 mmol)을 수분 동안 첨가하였다. 전체를 5시간 동안 환류 하에 가열하였다 (가열 후 양자의 출발 물질이 용해됨). 혼합물에 200 mL의 클로로포름 및 100 mL의 물을 첨가 하였다. 수성 상을 6M 수산화 나트륨 수용액으로 중화시키고, 포화 탄산 수소 나트륨 용액으로 pH = 9가되게 하였고 클로로포름 (3 x 40 mL)으로 추출하였다. 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 수득된 미정제 생성물 (raw product)은 아세트산에틸/에탄올 (2:1)로부터 결정화시켰다. 3.92 g의 표제의 생성물이 수득되었다 (수율 71%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.18 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.00-7.98 (dd, 2H), 7.62-7.54 (m, 4H), 2.51 (s, 3H).

[0225] 중간체 VIII. (*E*)-*N,N*-디메틸-2-(2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일)에텐아민

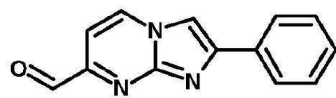


[0226]

[0227] 건조 *N,N*-디메틸포름아미드 중의 7-메틸-2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리미딘 (중간체 VII, 0.20 g, 0.96 mmol)의 용액에 *N,N*-디메틸포름아미드 (1:1, 1.4 mL, 10.5 mmol) 중의 *N,N*-디메틸포름아미드 디메틸 아세트알 (DMA)의 용액을 적가하였고, 전체를 아르곤 분위기 하에서 90°C에서 5시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하였고, 잔사를 실리카겔 상의 크로마토그래피 (용리액으로서 아세트산에틸)로 정제하였다. 0.12 g의 표제의 생성물을 고체로서 수득하였다 (수율 47%). MS-ESI: (m/z) 계산된 값은 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 265.14, 측정된 값은 265.1이다.

[0228] 중간체 III - 식 (III)의 알데히드

[0229] 중간체 III-1. 2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-카르복시알데히드



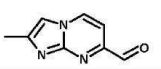
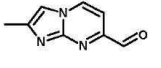
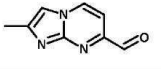
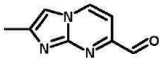
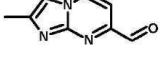
[0230]

[0231] 테트라하이드로퓨란 중의 (*E*)-*N,N*-디메틸-2-(2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-일)에텐아민 (중간체 VIII, 0.11 g, 0.42 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 0°C에서 과요오드산나트륨 (0.27 g, 1.25 mmol)을 첨가하였다. 과요오드산나트륨의 첨가 후에, 전체를 실온으로 가열하였고 4시간 동안 교반하였다. 50 mL의 클로로포름과 메탄올 (3 mL)의 혼합물에 첨가하였고, 전체를 셀라이트를 통해 여과하여 제거하였다. 상기 여과액을 농축시키고

잔사를 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하였다 (용리액: 클로로포름-메탄올, 구배 0-2%). 50 mg의 표제의 생성물을 수득 하였다 (수율 54%). MS-ESI: (m/z) 계산된 값은 C₁₃H₉N₃ONa [M+Na]⁺: 246.21, 측정된 값은 246.1 이다.

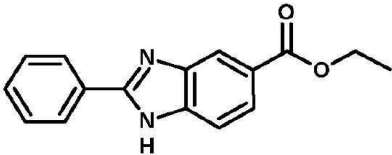
표 1에 기재된 중간체 III은 중간체 III-1과 동등한 적절한 출발 물질로부터 얻어지며 본 발명의 화합물의 제조에 사용된다.

표 1

중간체 III	A	n	B-CHO	MS-ESI [M+Na] ⁺
III-2		0		246.1
III-3		0		247.1
III-4		0		253.1
III-5		0		276.1
III-6		0		286.7

중간체 XII - 벤즈이미다졸 에스테르

중간체 XII-1. 에틸 2-페닐-1H-벤즈이미다졸-5-카르복실레이트



5.00 g (27.7 mmol)의 에틸 3,4-디아미노벤조에이트, 3.32 g (27.7 mmol)의 벤조산 및 20 mL의 폴리인산의 혼합물을 140℃에서 3시간 동안 가열하였다. 따뜻한 반응 혼합물을 고체 탄산수소 나트륨으로 덮인 얼음에 붓고 60 mL의 아세트산에틸을 첨가하였다. 수성 상을 아세트산에틸 (4 x 70 mL)로 추출하였다. 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카겔 상에서 크로마토 그래피로 정제하였다 (용리액: 헵탄 /아세트산에틸, 40/60). 고체로서 3.14 g의 표제의 산물을 수득하였다 (수율 43%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.37 (s, 1H), 8.13-8.11 (m, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.45-7.43 (m, 2H), 4.42 (q, 2H), 1.40 (t, 3H). MS-ESI: (m/z) 계산된 값은 C₁₆H₁₄N₂O₂ [M+H]⁺: 267.1, 측정된 값은 267.1이다.

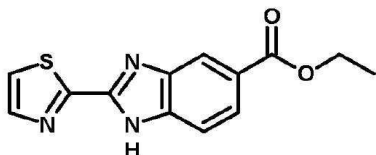
중간체 XII-2. 에틸 2-(2-플루오로페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복실레이트



건조 N,N-디메틸-포름아미드 (25 mL) 중의 에틸 3,4-디아미노벤조에이트 (1.06 g, 5.76 mmol)의 용액에 2-플루오로벤즈알데히드 (1.61 g, 12.70 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 5분간 교반하였다. 생성된 혼합물에 고체의 피로아황산나트륨 (2.41 g, 12.7 mmol)을 첨가하였고, 전체를 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에

제거하였고 100 mL의 물 및 50 mL의 아세트산에틸을 잔사에 첨가하였다. 수성 상을 분리시키고 아세트산에틸 (5 x 30 mL)로 추출하였다. 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 1.01g의 미정제 생성물을 수득하였다. 생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하였다 (용리액: 클로로포름/메탄올, 구배 0-2%). 0.62g의 표제의 생성물을 미색의 (creamy) 결정화된 고체로서 수득하였다 (수율 38 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.91 (s, 1H), 8.27 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.55 (m, 2H), 7.56 - 7.28 (m, 2H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

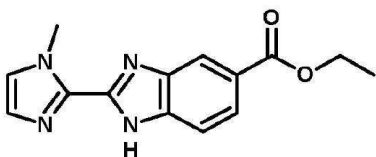
[0241] 중간체 XII-3. 에틸 2-(1,3-티아졸-2-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복실레이트



[0242]

[0243] 톨루엔 (150 mL) 중의 에틸 3,4-디아미노벤조에이트 (2.50 g, 13.6 mmol), 2-티아졸카르복시알데히드 (2.38 g, 20.4 mmol) 및 *p*-톨루엔술포산 (0.517 g, 2.72 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 딘-스타크 (Dean-Stark) 장치를 사용하여 환류에서 가열하였다. 반응이 완료된 후 (TLC 조절), 전체를 농축시켰고, 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다 (용리액: 헵탄/아세트산에틸, 구배 0-50%). 3.72 g의 고체 생성물이 수득되었다 (수율 98%). MS-ESI: (m/z) 계산된 값은 $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 296.05, 측정된 값은 296.1이다.

[0244] 중간체 XII-4. 에틸 2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복실레이트



[0245]

[0246] 건조 *N,N*-디메틸포름아미드 (50 mL) 중의 에틸 3,4-디아미노벤조에이트 (2.0 g, 11.1 mmol) 및 1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복시알데히드 (1.17 g, 10.4 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 80°C에서 가열하였다. 그 후 반응 용기에 산소를 채우고 전체를 산소 분위기 하에서 120°C로 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시켰고, 100 mL의 물을 가하였고, 클로로포름 (4 x 30 mL)으로 추출하였다. 추출물을 황산 마그네슘 상에서 건조시켰고, 셀라이트를 통해 여과하였고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리액: 헵탄/아세트산에틸, 구배 0-90%). 1.69 g의 표제의 생성물을 고체로서 수득하였다 (수율 60%). MS-ESI: (m/z) 계산된 값은 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$: 269.1, 측정된 값은 269.1이다.

[0247] 중간체 XII-5. 에틸 2-벤질-1H-벤즈이미다졸-5-카르복실레이트



[0248]

[0249] 아르곤 하에서 에틸 3,4-디아미노벤조에이트 (1.32 g, 7.34 mmol) 및 페닐아세트산 (1.00 g, 7.34 mmol)의 혼합물을 넣고 15 mL의 옥시염화인을 첨가하였다. 전체를 3시간 동안 환류하에 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음에 붓고 6M 수산화 나트륨 (80 mL)으로 중화시킨 후, 20 g의 고체 탄산수소나트륨에 의해 pH 약 (ca.) 9가 되게 하였다. 100 mL의 클로로포름을 첨가하였고 상을 분리하였다. 수성 상을 클로로포름 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 실리카겔상에서 크로마토그래피로 정제하였다 (용리액: 클로로포름/메탄올, 구배 0-5%). 1.75 g의 표제의 생성물을 고체로서 수득하였다 (수율 85%). MS-ESI: (m/z) 계산된 값은 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$: 279.1, 측정된 값은 279.1이다.

[0250] 중간체 XII-6. 에틸 2-페닐-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-카르복실레이트

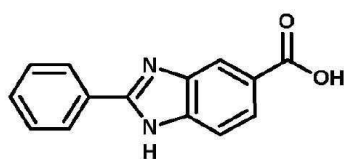


[0251]

[0252] 중간체 XII-5에 대해 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 상기 화합물을 제조하였다. 벤조산 (0.57 g, 4.67 mmol) 및 에틸 4,5-디아미노피리딘-2-카르복실레이트 (중간체 XI-1, 0.84 g, 4.67 g)로부터 출발하여 1.15 g의 표제의 생성물을 수득하였다 (수율 92%). MS-ESI: (m/z) 계산된 값은 $C_{15}H_{12}N_3O_2[M-H]^-$: 266.09, 측정된 값은 266.1이다.

[0253] 중간체 IV - 식 (IV)의 카복실산

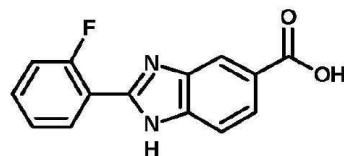
[0254] 중간체 IV-1. 2-페닐-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산



[0255]

[0256] 에틸 2-페닐-1H-벤즈이미다졸-5-카르복실레이트 (중간체 XII-1, 1.50 g, 5.63 mmol) 용액에 15 mL의 물 중에 용해된 1.35 g의 수산화나트륨을 첨가하였다. 전체를 6시간 동안 60°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켰고 0°C로 냉각시킨 후 6M 염산을 가하여 pH 3으로 만들었다. 백색의 석출된 다량의 고체를 여과하였고 에틸 에테르로 세척한 후, 감압 하에 건조하였다. 1.14 g의 표제의 생성물을 수득 하였다 (수율 85%). MS-ESI: (m/z) 계산된 값은 $C_{14}H_9N_2O_2[M-H]^-$: 237.2, 측정된 값은 237.1이다. 생성물을 실시예 1 및 실시예 4의 본 발명의 화합물의 제조에 사용하였다.

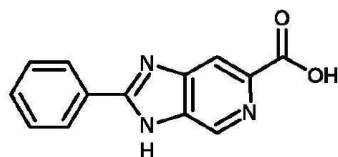
[0257] 중간체 IV-2. 2-(2-플루오로페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산



[0258]

[0259] 메탄올 (25 mL) 중의 에틸 2-(2-플루오로페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복실레이트 (중간체 XII-2, 0.62 g, 2.18 mmol)의 용액에 물 (10 mL) 및 0.37 g (8.72 mmol)의 수산화 리튬 1수화물을 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 전체를 일정 질량까지 농축하고, 얻어진 고체를 10 mL의 물에 용해 시키고, 1M 염산으로 pH = 6으로 산성화시켰다. 침전된 고체를 여과하였고, 물 및 이소프로판올로 연속적으로 세척하였고, 감압 하에 건조시켰다. 0.50 g의 표제의 생성물을 수득하였다 (수율 91%). 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.79 (s, 1H), 8.38 - 8.08 (m, 2H), 7.95 - 7.78 (m, 1H), 7.79 - 7.54 (m, 2H), 7.56 - 7.31 (m, 2H). 생성물을 본 발명의 실시예 2의 화합물의 제조에 사용하였다.

[0260] 중간체 IV-50. 2-페닐-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-카복실산



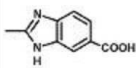
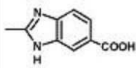
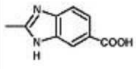
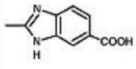
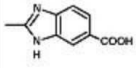
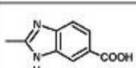
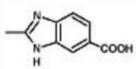
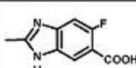
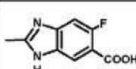
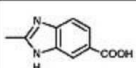
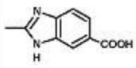
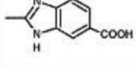
[0261]

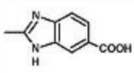
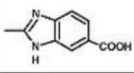
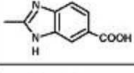
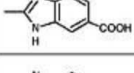
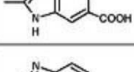
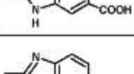
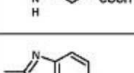
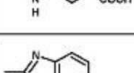
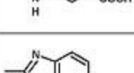
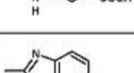
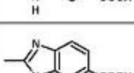
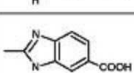
[0262] 화합물을 에틸 2-페닐-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-카르복실레이트 (중간체 XII-6, 6.42 g, 24 mmol)로부터 출발하여 중간체 IV-1과 유사하게 제조하였다. 5.2 g의 표제의 생성물을 수득하였다 (수율 90%). MS-ESI: (m/z)

계산된 값은 C₁₃H₈N₃O₂[M-H]⁻ : 238.06, 측정된 값은 238.1이다. 상기 화합물을 본 발명의 실시예 50의 화합물의 제조에 사용하였다.

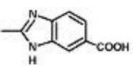
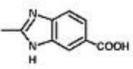
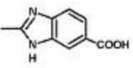
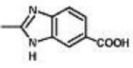
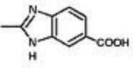
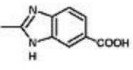
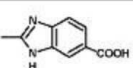
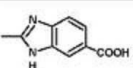
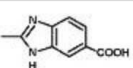
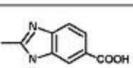
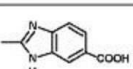
표 2에 기재된 중간체 IV (카복실산)는 중간체 IV-1 또는 IV-2와 유사하게 수득되었고 본 발명의 상응하는 화합물의 제조에 사용되었다.

표 2

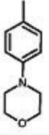
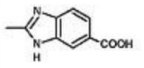
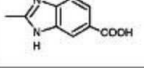
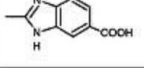
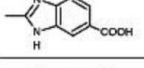
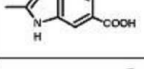
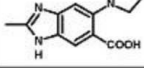
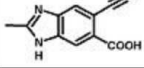
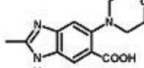
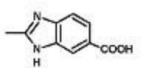
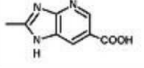
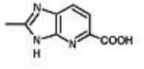
중간체	A	n	B-COOH	MS-ESI [M-H] ⁻
IV-3		0		238.1
IV-4		0		237.1
IV-5		0		238.1
IV-6		0		255.1
IV-7		0		255.1
IV-8		0		244.1
IV-9		1		251.1
IV-10		0		255.1
IV-11		0		256.1
IV-12		0		289.1
IV-13		0		294.1
IV-14		0		262.1

중간체	A	n	B-COOH	MS-ESI [M-H] ⁻
IV-15		0		251.1
IV-16		0		227.1
IV-17		0		243.1
IV-18		0		228.1
IV-19		0		244.1
IV-20		0		244.1
IV-21		0		256.1
IV-22		0		256.1
IV-23		0		239.1
IV-24		0		239.1
IV-25		0		228.1
IV-26		0		228.1
IV-27		0		228.1

[0265]

중간체	A	n	B-COOH	MS-ESI [M-H] ⁻
IV-28		0		253.1
IV-29		0		258.1
IV-30		0		258.1
IV-31		0		242.1
IV-32		0		242.1
IV-33		0		268.1
IV-34		0		268.1
IV-35		0		274.1
IV-36		0		276.9
IV-37		0		238.1
IV-38		0		314.9

[0266]

중간체	A	n	B-COOH	MS-ESI [M-H] ⁻
IV-39		0		322.1
IV-40		0		238.1
IV-41		0		267.1
IV-42		0		241.1
IV-43		0		314.9
IV-44		0		306.1
IV-45		0		262.1
IV-46		0		322.1
IV-47		0		306.1
IV-51		0		238.1
IV-52		0		238.1

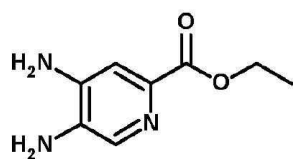
[0267]

[0268]

중간체 XI - 디아민

[0269]

중간체 XI-1. 에틸 4,5-디아미노피리딘-2-카르복실레이트



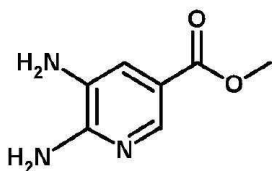
[0270]

[0271]

진한 황산 (66 mL) 중의 4-아미노피콜린산 (10.05 g, 71.3 mmol)의 용액에 0 ℃에서 질산칼륨 (7.21 g, 71.3 mmol)을 첨가하였다. 이와 같이하여 수득한 오렌지색 혼합물을 30분 동안 실온으로 방치한 다음, 75℃에서 2시간 동안 추가로 가열하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고 200 mL의 무수 에탄올을 천천히 적가하였다. 얻어진 황색 현탁액을 60℃에서 12시간 동안 가열하였다. 전체를 얼음 (500g)에 붓고 고체 수산화나트륨 (49g)으로 중화한 후 고체 탄산수소나트륨으로 pH = 8로 만들었다. 수득한 수성 상을 클로로포름 (8 x 100 mL)으로 추출하였고, 합쳐진 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고 농축시켰다. 10.39g의 원료 생성물을 수득하였다. 생성물을 아세트산에틸로 추가로 트리투레이션하였다. 8.59g의 에틸 4-아미노-5-니트로피리딘-2-카르복실레이트가 회색 고체로서 수득되었다 (수율 57%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.03 (s, 1H), 8.27 (s, broad, 2H), 7.65 (s, 1H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS-ESI: (m/z) 계산된 값은 C₈H₉N₃O₄Na [M+Na]⁺: 234.16, 측정된 값은 234.1이다.

[0272] 무수 에탄올 (170 mL) 중에 이렇게 얻은 에틸 4-아미노-5-니트로피리딘-2-카르복실레이트 (7.59 g, 35.9 mmol) 현탁액에 활성 탄소 상의 팔라듐 (0.96 g, 0.89 mmol)을 첨가하였고 수소를 정상 압력 하에서 도입하였다. 반응은 수소 분위기 하에서 실온에서 18시간 동안 수행되었다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 에탄올로 세척하였다. 농축 후, 6.65 g의 고체 표제의 생성물을 수득하였다 (수율 100%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.70 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.37 - 1.19 (m, 3H). MS-ESI: (m/z) 계산된 값은 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 204.18, 측정된 값은 204.1이다.

[0273] 중간체 XI-2. 메틸 5,6-디아미노피리딘-3-카르복실레이트



[0274]

[0275] 진한 황산 (25 mL) 중의 5-아미노니코틴산 (10.0 g, 70.9 mmol)의 현탁액에 0 °C에서 진한 질산 (5.0 mL)을 서서히 첨가하였다. 질산을 첨가한 후, 전체를 30 분 동안 실온으로 가져온 후, 25°C에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 (700g)에 붓고, 이후 6M 수산화나트륨 용액으로 pH = 2로 만들었다. 수성 상을 5% 메탄올 (20 x 100 mL)이 첨가된 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 5.91 g의 메틸 5-아미노-6-니트로피리딘-3-카르복실레이트를 고체로서 수득하였다 (수율 45%). MS-ESI: (m/z) 계산된 값은 $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 182.12, 측정된 값은 182.1이다.

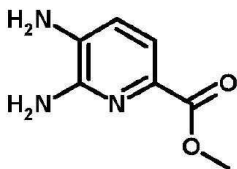
[0276]

0°C에서 무수 에탄올 (120 mL) 중의 상기에서 수득된 5-아미노-6-니트로피리딘-3-카복실산 (5.91 g, 32.3 mmol)의 현탁액에 진한 황산 (13.5 mL)을 첨가하였고, 전체를 60°C에서 15 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 얼음 (400 g)에 붓고 고체 수산화나트륨 (20 g)으로 중화시켰다. 전체를 농축시켰고 무기 염을 함유하는 고체 잔사를 뜨거운 메탄올 (200 mL)로 트리투레이션하였다. 농축 후 무기 염을 갖는 20.1 g의 메틸 5-아미노-6-니트로피리딘-3-카르복실레이트를 수득하였다. 수득된 물질을 후속적인 환원 단계에서 사용하였다. MS-ESI: (m/z) 계산된 값은 $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 196.15, 측정된 값은 196.1이다.

[0277]

이렇게 얻은 무수 에탄올 (150 mL) 중 무기 염 (6.36 g, 32.3 mmol)을 함유하는 에틸 5-아미노-6-니트로피리딘-3-카르복실레이트의 현탁액에 활성 탄소 상의 팔라듐 (0.86 g, 0.80 mmol)을 첨가하였고 수소를 정상 압력 하에서 도입하였다. 반응은 수소 분위기에서 실온에서 48시간 동안 진행되었다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 에탄올로 세척하였다. 농축시킨 후, 2.70g의 고체 표제의 생성물을 수득하였다 (수율 50%). MS-ESI: (m/z) 계산된 값은 $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 190.15, 측정된 값은 190.1이다.

[0278] 중간체 XI-3. 메틸 5,6-디아미노피리딘-2-카르복실레이트



[0279]

[0280] 아르곤 분위기 하에서 건조 *N,N*-디메틸-포름아미드 (120 mL) 중 6-아미노-5-니트로-2-피콜린 (12.6 g, 80.3 mmol)의 용액에 25.5 g (201 mmol)의 *N,N*-디메틸포름아미드 (DMA) 디메틸 아세탈을 첨가하였다. 전체를 110°C에서 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 초기 부피의 약 (ca.) ¼로 농축시켰고, 60mL의 물을 첨가한 후 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 침전된 암적색 고체를 물 및 메탄올로 성공적으로 세척하였고 감압하에 건조시켰다. 6.97g의 6-[(*E*)-2-(디메틸아미노)-에테닐]-3-니트로피리딘-2-아민을 수득하였다 (수율 41%). MS-ESI: (m/z) 계산된 값은 $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 209.10, 측정된 값은 209.1이다.

[0281]

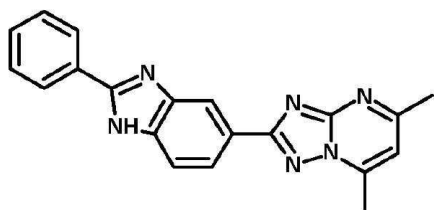
상기에서 얻은 6-[(*E*)-2-(디메틸아미노)-에테닐]-3-니트로피리딘-2-아민 (5.93 g, 28.5 mmol)에 105 mL의 3차-

부탄올/물 혼합물 (1:1, v/v)을 첨가하였다. 수득된 현탁액에 고체 과망간산칼륨 (16.1 g, 57.0 mmol)을 10분 동안 천천히 첨가 하였다. 과망간산염의 첨가 후 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, 60mL의 2-프로판올을 첨가하였고 밤새 교반을 계속하였다. 그 후 50mL의 물을 첨가하였고, 전체 혼합물을 실리카겔을 통해 여과하였고, 수산화나트륨을 첨가하여 물로 세척하여 pH를 약 (ca.) 9로 얻었다. 여과액을 클로로포름 (5 x 30 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 버리고, 수성 상을 6M 염산으로 pH 약 (ca.) 2.5로 산성화시켰고, 일정 질량으로 농축하였다. 이렇게 하여 얻어진 고체에 10 mL의 물을 첨가하여 무기 염을 용해시켰고, 얻어진 고체 생성물을 여과하였고 감압하에 건조시켰다. 1.43 g의 메틸 6-아미노-5-니트로피리딘-2-카르복실레이트를 황색 고체로서 수득하였다 (수율 27%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

[0282] 무수 에탄올 (100 mL) 중의 상기에서 얻은 메틸 6-아미노-5-니트로피리딘-2-카르복실레이트 (1.62 g, 8.23 mmol)의 현탁액에 활성 탄소 상의 팔라듐을 첨가하고 (0.22 g, 0.20 mmol), 수소를 정상 압력 하에서 도입하였다. 반응은 수소 분위기 하에서 50°C에서 12시간 동안 수행되었다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 에탄올로 세척하였다. 농축시킨 후, 1.44 g의 표제의 화합물을 고체로서 수득 하였다 (수율 100%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

[0283] **본 발명의 화합물**

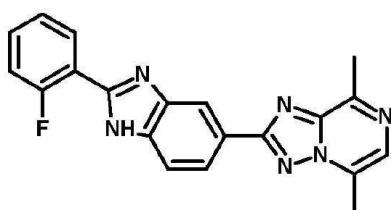
[0284] 실시예 1. 5,7-디메틸-2-(2-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,2,4]트리아졸로-[1,5-a]피리미딘 (방법 A)



[0285]

[0286] 건조 N,N -디메틸포름아미드 (15 mL) 중의 2-페닐-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 (중간체 IV-1, 0.30 g, 1.26 mmol)의 용액에 주어진 순서로 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt, 0.17 g, 1.26 mmol), 트리에틸아민 (0.53 mL, 3.78 mmol), 1-아미노-4,6-디메틸피리미딘-2(1H)-임모늄 디페닐포스페이트 (IIA, 0.45 g, 1.26 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDCI, 0.29 g, 1.51 mmol)를 첨가하였다. 전체를 아르곤 하에 놓고 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 용매 (N,N -디메틸포름아미드)를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔사에 15 mL의 빙냉 아세트산을 첨가하였고 혼합물을 100°C에서 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 약 1/4 부피까지 농축시키고, 이어서 포화 탄산 수소 나트륨 수용액 (50 mL) 및 50 mL의 클로로포름을 첨가하였다. 수성 상을 분리하였고, 소량의 메탄올 (6 x 40 mL)을 갖는 클로로포름으로 추출하였다. 합쳐진 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하였다 (용리액: 클로로포름/메탄올, 구배 0-10%). 0.13g의 표제의 생성물을 고체로서 수득하였다 (수율 30%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13.10 (s, 1H), 8.21 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 15.8, 11.6, 4.2 Hz, 3H), 7.12 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.59 (s, 3H). MS-ESI: (m/z) 계산된 값은 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 341.15, 측정된 값은 341.1이다.

[0287] 실시예 2. 2-[2-(2-플루오로페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일]-5,8-디메틸-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-a]피라진 (방법 B)



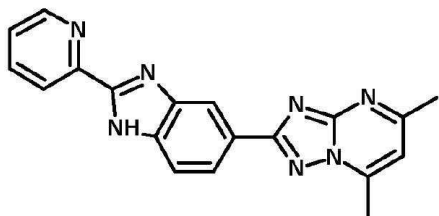
[0288]

[0289]

건조 *N,N*-디메틸포름아미드 (50 mL) 중의 2-(2-플루오로페닐)-1*H*-벤즈이미다졸-5-카복실산 (중간체 IV-2, 0.28 g, 1.09 mmol)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.71 g, 5.46 mmol) 및 HATU (0.54 g, 1.42 mmol)를 첨가하였다. HATU를 첨가한 후, 전체를 아르곤 하에 놓고 실온에서 10분 동안 교반하였다. 1-아미노-2-이미노-3,6-디메틸-2,3-디하이드로-1-피라지늄 디페닐포스피네이트 (IIB, 0.43 g, 1.20 mmol)를 첨가하였고 48시간 동안 계속 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였고, 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다 (용리액: 클로로포름/에탄올, 구배 0-5%). 0.19 g의 표제 생성물을 고체로서 수득하였다 (수율 50%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.82 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 - 8.23 (m, 1H), 8.16 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 1H), 7.46 (ddd, J = 15.0, 9.4, 4.8 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.72 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 164.11, 161.88, 158.57, 148.67, 146.93, 132.97, 132.86, 131.01, 130.8, 130.06, 125.85, 125.08, 122.33, 118.52, 118.37, 117.40, 117.11, 20.92, 14.69. MS-ESI: (m/z) 계산된 값은 C₂₀H₁₆N₆F [M+H]⁺: 359.14, 측정된 값은 359.1이다.

[0290]

실시예 3. 5,7-디메틸-2-[2-(피리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리미딘 (방법 C)



[0291]

[0292]

2-(피리딘-2-일)-1*H*-벤즈이미다졸-5-카복실산 (중간체 IV-40, 0.30 g, 1.25 mmol), 1-아미노-4,6-디메틸피리미딘-2(1*H*)-임보늄 디페닐포스피네이트 (IIA, 0.41 g, 1.14 mmol) 및 옥시염화인 (7 mL)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 3시간 동안 환류 하에 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 6M 수산화나트륨 (3 몰 당량) 및 탄산나트륨이 혼합된 얼음에 부어 pH = 9를 얻었다. 수성 상을 클로로포름 (5 x 50 mL)으로 추출하였다. 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 분취 (preparative) 플레이트 (PLC Kieselgel 60 F₂₅₄, 2 mm), 이동상: 클로로포름/메탄올 93:7 상에서 크로마토그래피하였다. 2개의 호변이성질체 형태로서 70 mg의 표제의 생성물을 수득하였다 (수율 18%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.36 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.78 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 7.7, 6.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (tdd, J = 7.3, 2.8, 1.7 Hz, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

[0293]

하기의 표 3에는 적절한 중간체 IV-4 내지 IV-47로부터 각각 출발하여 상기 실시예 1 내지 실시예 3에서와 유사하게 제조된 일반식 (I)의 벤즈이미다졸 화합물의 추가의 실시예 4 내지 실시예 47이 제시되어있다. 실시예 4 및 실시예 5의 화합물을 실시예 1에 기재된 방법 A를 사용하여 제조하고, 실시예 6 내지 실시예 39의 화합물을 실시예 2에 기재된 방법 B를 사용하여 제조하고, 실시예 40 내지 실시예 47의 화합물을 실시예 3에 기재된 방법 C를 사용하여 제조하였다.

보 발명의 화합물 (벤즈이미다졸 유도체)

실시예	화학명	A	n	B	R	R'		MS-ESI [M-H] ⁻
4	5,8-디메틸-2-(2-페닐-1H-벤즈이미다졸-5-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-g]피라진	페닐	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	339.1
5	5,7-디메틸-2-(2-(피리딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-g]피리미딘	피리딘-4-일	0	B21	H	H	C1: X ₁ = N, X ₂ = -C(CH ₃)	340.1
6	2-(2-(3-플루오로페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일)-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-g]피라진	3-플루오로페닐	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	357.1
7	2-(2-(4-플루오로페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일)-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-g]피라진	4-플루오로페닐	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	357.1
8	5,8-디메틸-2-(2-(1,3-티아졸-2-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-g]피라진	1,3-티아졸-2-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	346.1
9	2-(2-벤질-1H-벤즈이미다졸-5-일)-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-g]피라진	페닐	1	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	353.1
10	2-(6-플루오로-2-페닐-1H-벤즈이미다졸-5-일)-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-g]피라진	페닐	0	B21	H	F	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	357.1

실시예	화합명	A	n	B	R	R'		MS-EST [M-H] ⁺
11	2-[6-플루오로-2-(피리딘-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	피리딘-2-일	0	B21	H	F	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	358.1
12	2-[5-(5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]푸롤린	푸롤린-2-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	391.1
13	2-[2-(1,3-벤조티아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	1,3-벤조티아졸-2-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	396.1
14	2-[5-(5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]벤조니트릴	2-시아노페닐	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	364.1
15	5,8-디메틸-2-[2-(2-메틸페닐)-1H-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	2-메틸페닐	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	353.1
16	2-[2-(푸린-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	푸린-2-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	329.1
17	5,8-디메틸-2-[2-(티오펜-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	티오펜-2-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	345.1
18	5,8-디메틸-2-[2-(1,3-옥사졸-4-일)-1H-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	1,3-옥사졸-4-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	330.1

실시예	화학명	A	n	B	R	R'		MS-ESI [M-H] ⁻
19	5,8-디메틸-2-[2-(1,3-티아졸-4-일)-1H-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	1,3-티아졸-4-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	346.1
20	5,8-디메틸-2-[2-(1,3-티아졸-5-일)-1H-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	1,3-티아졸-5-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	346.1
21	2-[2-(6-플루오로피리딘-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	6-플루오로피리딘-2-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	358.1
22	2-[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	3-플루오로피리딘-2-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	358.1
23	5,8-디메틸-2-[2-(피리다진-3-일)-1H-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	피리다진-3-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	341.1
24	5,8-디메틸-2-[2-(피라진-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	피라진-2-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	341.1
25	5,8-디메틸-2-[2-(1,3-옥사졸-4-일)-1H-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	1,3-옥사졸-4-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	330.1
26	5,8-디메틸-2-[2-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	1,3-옥사졸-2-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	330.1

실시예	화학명	A	n	B	R	R'		MS-ESI [M-H] ⁺
27	5,8-디메틸-2-[2-(4-메틸-1,2-옥사졸-5-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	1,2-옥사졸-5-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	330.1
28	5,8-디메틸-2-[2-(3-메틸피라진-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	3-메틸피라진-2-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	355.1
29	5,8-디메틸-2-[2-(5-메틸-1,3-티아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	5-메틸-1,3-티아졸-2-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	360.1
30	5,8-디메틸-2-[2-(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	4-메틸-1,3-티아졸-2-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	360.1
31	5,8-디메틸-2-[2-(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	3-메틸-1,2-옥사졸-5-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	344.1
32	5,8-디메틸-2-[2-(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	5-메틸-1,2-옥사졸-3-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	344.1
33	2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸-1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	4-메톡시피리딘-2-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	370.1
34	2-[2-(3-메톡시피리딘-2-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸-1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진	3-메톡시피리딘-2-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	370.1

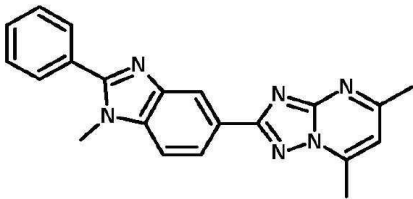
실시예	화학명	A	n	B	R	R'		MS-ESI [M-H]
35	2-[2-(3,6-디플루오로피리딘-2-일)-1 <i>H</i> -벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피라진	3,6-디플루오로-피리딘-2-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	376.1
36	2-[2-(5-클로로티오펜-2-일)-1 <i>H</i> -벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피라진	5-클로로티오펜-2-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	379.1
37	5,8-디메틸-2-[2-(피리딘-3-일)-1 <i>H</i> -벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피라진	피리딘-3-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	340.1
38	2-[2-(3-브로모페닐)-1 <i>H</i> -벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피라진	3-브로모페닐	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	417.1
39	4-[4-(5-(5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피라진-2-일)-1 <i>H</i> -벤조이미다졸-2-일)페닐]모르클린	4-페닐모르클린	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	424.2
40	5,8-디메틸-2-[2-(피리딘-2-일)-1 <i>H</i> -벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피라진	피리딘-2-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	340.1
41	2-[2-(2-메톡시페닐)-1 <i>H</i> -벤조이미다졸-5-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피라진	2-메톡시페닐	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	369.1
42	5,8-디메틸-2-[2-(1-메틸-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일)-1 <i>H</i> -벤조이미다졸-5-일][1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피라진	1-메틸-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	343.1

[0298]

실시예	화학명	A	n	B	R	R'		MS-EST [M-H] ⁻
43	2-(6-프로모-2-페닐-1 <i>H</i> -벤조이미다졸-5-일)-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피라진	6-프로모페닐	0	B21	H	Br	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	417.1
44	5,8-디메틸-2-(2-페닐-6-(피롤리딘-1-일)-1 <i>H</i> -벤조이미다졸-5-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피라진	페닐	0	B21	H	피롤리딘-1-일	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	408.1
45	5-(5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피라진-2-일)-2-페닐-1 <i>H</i> -벤조이미다졸로-6-카보닐트릴	페닐	0	B21	H	CN	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	364.1
46	4-(5-(5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피라진-2-일)-2-페닐-1 <i>H</i> -벤조이미다졸-6-일)모르폴린	페닐	0	B21	H	모르폴린-4-일	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	424.1
47	5,8-디메틸-2-(2-(3-(피롤리딘-1-일)페닐)-1 <i>H</i> -벤조이미다졸-[1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피라진	3-(피롤리딘-1-일)페닐	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	408.1

[0299]

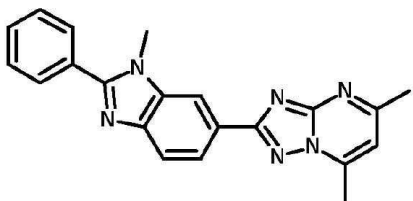
[0300] 실시예 48A. 5,7-디메틸-2-(1-메틸-2-페닐-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리미딘



[0301]

[0302] 및

[0303] 실시예 48B. 5,7-디메틸-2-(1-메틸-2-페닐-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-일)-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리미딘



[0304]

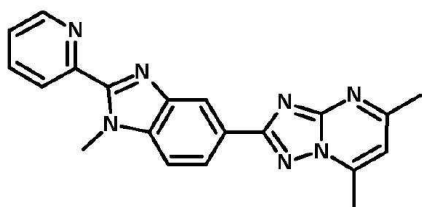
[0305] 건조 *N,N*-디메틸포름아미드 (3.5 mL) 중의 5,7-디메틸-2-(2-페닐-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,2,4]트리아졸로

-[1,5-*a*]피리미딘 (실시예 1, 80 mg, 0.23 mmol) 용액에 탄산칼륨 (65 mg, 0.47 mmol)을 첨가하였다. 전체를 아르곤 하에 놓고 10분 후에 요오드화 메틸 (0.03 mL, 0.47 mmol)을 첨가하였다. 반응은 실온에서 24시간 동안 수행되었다. 혼합물에 물 (10 mL) 및 아세트산에틸 (20 mL)을 첨가하였다. 수성 상을 분리하였고 아세트산에틸 (4 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 분취 플레이트 (PLC Kieselgel 60 F₂₅₄, 2 mm), 이동상 : 클로로포름/메탄올 95:5 상에서 크로마토그래피하였다. 47mg의 화합물 48A 및 40mg의 화합물 48B를 고체로서 수득하였다 (각각 48 및 56%의 수율).

[0306] 화합물 48A, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.51 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0307] 화합물 48B, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.42 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 4.3, 2.3 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

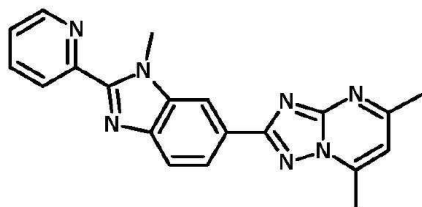
[0308] 실시예 49A. 5,7-디메틸-2-[1-메틸-2-(피리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리미딘



[0309]

[0310] 및

[0311] 실시예 49B. 5,7-디메틸-2-[1-메틸-2-(피리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-일]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리미딘



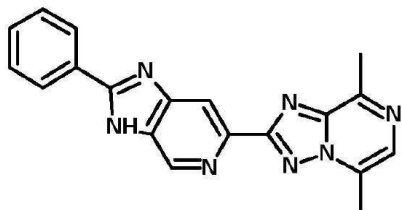
[0312]

[0313] 실시예 48A/B에서 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 5,7-디메틸-2-[2-(피리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리미딘 (실시예 3, 49 mg, 0.14 mmol), 탄산칼륨 (40 mg, 0.29 mmol) 및 요오드화 메틸 (41 mg, 0.29 mmol)을 출발 물질로 하여, 16 mg의 화합물 49A 및 12 mg의 화합물 49B를 고체로서 수득하였다 (각각, 수율 63 및 47 %).

[0314] 화합물 49A, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.83 - 8.69 (m, 1H), 8.44 - 8.26 (m, 2H), 7.93 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 20.0 Hz, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).

[0315] 화합물 49B, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.54 - 8.46 (m, 1H), 8.41 - 8.27 (m, 2H), 7.91 (tt, *J* = 5.1, 3.2 Hz, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

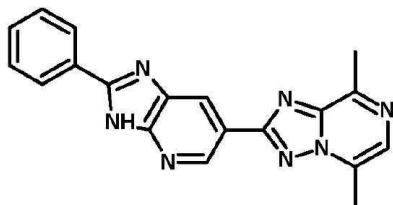
[0316] 실시예 50. 5,8-디메틸-2-(2-페닐-3*H*-이미다조[4,5-*c*]피리딘-6-일)[1,2,4]트리아졸로-[1,5-*a*]피라진



[0317]

[0318] 실시예 2에서 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 2-페닐-3*H*-이미다조[4,5-*c*]피리딘-6-카복실산 (중간체 IV-50, 0.60 g, 2.52 mmol) 및 1-아미노-2-이미노-3,6-디메틸-2,3-디하이드로-1-피라지늄 디페닐포스페이트 (IIB) (0.93 g, 2.64 mmol)을 출발 물질로 하여, 0.27 g의 표제의 화합물을 수득하였다 (수율 31%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.06 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.75 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164.04, 155.69, 149.18, 146.82, 141.92, 139.95, 131.50, 131.06, 130.23, 130.14, 129.79, 127.79, 109.03, 20.95, 14.74. MS-ESI: (*m/z*) 계산된 값은 C₁₉H₁₄N₇ [M-H]⁺: 340.38, 측정된 값은 340.1이다.

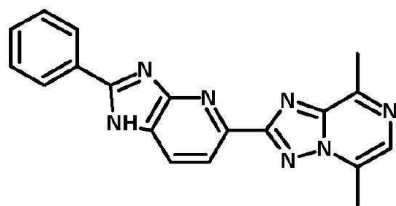
[0319] 실시예 51. 5,8-디메틸-2-(2-페닐-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일)[1,2,4]트리아졸로-[1,5-*a*]피라진



[0320]

[0321] 실시예 2에서 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 2-페닐-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-카복실산 (중간체 IV-51, 0.70 g, 2.91 mmol) 및 1-아미노-2-이미노-3,6-디메틸-2,3-디하이드로-1-피라지늄 디페닐포스페이트 (IIB, 0.73 g, 3.05 mmol)을 출발 물질로 하여, 0.21 g의 표제의 화합물을 수득하였다 (수율 19%). MS-ESI: (*m/z*) 계산된 값은 C₁₉H₁₄N₇ [M-H]⁺: 340.38, 측정된 값은 340.1이다.

[0322] 실시예 52. 5,8-디메틸-2-(2-페닐-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-일)[1,2,4]트리아졸로-[1,5-*a*]피라진



[0323]

[0324] 실시예 2에서 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 2-페닐-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-카복실산 (중간체 IV-52, 0.76 g, 3.16 mmol) 및 1-아미노-2-이미노-3,6-디메틸-2,3-디하이드로-1-피라지늄 디페닐포스페이트 (IIB, 1.18 g, 3.32 mmol)을 출발 물질로 하여, 0.29 g의 표제의 화합물을 수득하였다 (수율 27%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.97 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 14.8, 8.4 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.57 (m, 5H), 2.80 (s, 3H), 2.72 (s, 3H). MS-ESI: (*m/z*) 계산된 값은 C₁₉H₁₄N₇ [M-H]⁺: 340.38, 측정된 값은 340.1이다.

[0325] 실시예 51의 절차에 따라 적절한 중간체를 사용하여 하기 표 4에서 제시된 본 발명의 화합물을 제조하였다.

표 4

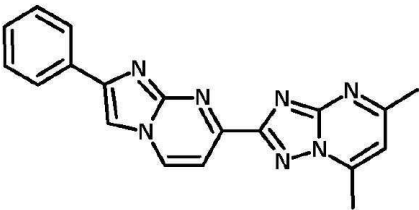
본 발명의 화합물 (아지벤조이미다졸 유도체)

실시예	화학명	A	n	B	R	R'		MS-ESI [M-H] ⁺
53	6,8-디메틸-2-(2-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)[1,2,4]트리아졸로-[1,5-c]피리진	페닐	0	B23	H	H	$Cl: X_1 = N, X_2 = -C(CH_3)$	340.1
54	6,8-디메틸-2-(2-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)[1,2,4]트리아졸로-[1,5-c]피리진	페닐	0	B22	H	H	$Cl: X_1 = N, X_2 = -C(CH_3)$	340.1
55	6,8-디메틸-2-(2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)[1,2,4]트리아졸로-[1,5-c]피리진	페닐	0	B24	H	H	$Cl: X_1 = N, X_2 = -C(CH_3)$	340.1

[0326]

[0327]

실시예 56. 5,7-디메틸-2-(2-페닐이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일)[1,2,4]트리아졸로-[1,5-a]피리미딘



[0328]

[0329]

건조 *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL) 중의 2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리미디노-7-카르복시알데히드 (중간체 III-1, 0.18 g, 0.78 mmol)의 용액에 1-아미노-4,6-디메틸-피리미딘-2(1*H*)-임모늄 디페닐포스페네이트 ((IIA), 0.34 g, 0.96 mmol)을 아르곤 분위기 하에서 첨가하였다. 전체를 80℃에서 3시간 동안 가열한 후, 격렬하게 교반하면서 공기 분위기에서 50℃에서 48시간 동안 반응을 계속하였다. 혼합물에 톨루엔(5 mL)을 첨가하였고 감압 하에서 약 ¼ 부피까지 농축시켰다. 이렇게하여 수득된 잔사를 셀라이트를 통해 여과하였고 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다 (용리액: 클로로포름/메탄올 95:5). 57mg의 표제의 화합물을 고체로서 수득하였다 (수율 21%).
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.81 (d, *J* = 16.8 Hz, 3H), 2.64 (s, 3H).

[0330] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 56에서와 유사하게 제조된 일반식 (I)의 이미다조피리미딘 화합물의 추가의 실시예 57 내지 실시예 63을 하기 표 5에 제시하였다.

표 5

본 발명의 화합물 (이미다조피리미딘 유도체)						
실시예	화학명	A	n	B		MS-ESI [M+Na] ⁺
57	5,8-디메틸-2-((2-페닐이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일)(1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피라진	페닐	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	364.3
58	5,7-디메틸-2-((2-((피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일)(1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피리미딘	피리딘-2-일	0	B1	C1: X ₁ = N, X ₂ = -C(CH ₃)	365.3
59	5,7-디메틸-2-((2-((1,3-티아졸-2-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일)(1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피라진	1,3-티아졸-2-일	0	B1	C1: X ₁ = N, X ₂ = -C(CH ₃)	371.3
60	2-((2-((2-메톡시페닐)이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일)-5,8-디메틸(1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피라진	2-메톡시페닐	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	394.3
61	5,8-디메틸-2-((2-((1,3-티아졸-2-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일)(1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피라진	1,3-티아졸-2-일	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	371.3
62	5,8-디메틸-2-((2-((피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일)(1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피라진	피리딘-2-일	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	365.3
63	2-((2-((5-클로로티오펜-2-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일)-5,8-디메틸(1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피라진	5-클로로티오펜-2-일	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	404.8

실시예	화학명	A	n	B		MS-ESI [M+Na] ⁺
64	5,8-디메틸-2-[2-(티오펜-2-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일][1,2,4]트리아졸[1,5-a]피라진	티오펜-2-일	0	B1	C2: X1 = -C(CH ₃), X2 = N	370.1
65	2-[2-(5-클로로티오펜-2-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피라진	5-클로로티오펜-2-일	0	B1	C2: X1 = -C(CH ₃), X2 = N	404.8
66	2-[2-(3-브로모페닐)이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피라진	3-브로모페닐	0	B1	C2: X1 = -C(CH ₃), X2 = N	443.1
67	5,8-디메틸-2-[2-(3-(3-(피롤리딘-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일][1,2,4]트리아졸[1,5-a]피라진	3-(피롤리딘-1-일)페닐	0	B1	C2: X1 = -C(CH ₃), X2 = N	433.1
68	2-(6-브로모-2-페닐)이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일]-5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피라진	페닐	0	B1	C2: X1 = -C(CH ₃), X2 = N	443.1
69	5,8-디메틸-2-[2-페닐-6-(피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일][1,2,4]트리아졸[1,5-a]피라진	페닐	0	B1	C2: X1 = -C(CH ₃), X2 = N	433.1
70	4-[7-(5,8-디메틸-1,2,4-트리아졸[1,5-a]피라진-2-일)-2-페닐]이미다조[1,2-a]피리미딘-6-일]모르폴린	페닐	0	B1	C2: X1 = -C(CH ₃), X2 = N	449.1

[0332]

실시예	화학명	A	n	B		MS-ESI [M+Na] ⁺
71	5,8-디메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-페닐 이미다조[1,2- <i>a</i>]피리미딘-7-일][1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>] 피라진	페닐	0	B1	C2: X1 = -C(CH ₃), X2 = N	462.1
72	7-(5,8-디메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피라진-2-일)-2- 페닐이미다조[1,2- <i>a</i>]피리미딘-6-카보나이트릴	페닐	0	B1	C2: X1 = -C(CH ₃), X2 = N	389.1

[0333]

[0334]

생물학적 실시예.

[0335]

본 발명의 화합물의 활성을 하기의 생물학적 방법을 사용하여 테스트하였다.

[0336]

1. 생체 외 (in vitro)에서 포스포디에스테라아제 10 억제 분석

[0337]

PDE10A 유전자 (GenBank/EMBL 등록 번호 (accession number): NM_001130690)를 과발현하는 Sf9 세포로부터 균 질성으로 정제된 재조합 인간 포스포디에스테라아제 10A (PDE10A)를 억제 테스트에 사용하였다.

[0338]

PDE10A에 대한 화합물의 억제 활성을 96-웰 플레이트 상에서 PDE-Glo (Promega Corporation, Madison, USA) 발 광 방법을 사용하여 테스트하였다. 8개의 농도의 화합물에 대해 테스트를 수행하였다. 테스트 화합물을 100% DMSO에서 용해시키고 생성된 용액을 농축된 PDE-Glo 반응 완충액에서 5배 (5 x)로 희석시켰다. 각각의 테스트된 화합물의 8개의 농도는 이후의 희석에 의해 획득되었다. 5 μl의 획득된 용액을 96-웰 플레이트의 웰에 첨가하였 다. 다음으로, 1 x 농축된 PDE-Glo 반응 완충액으로 희석된 PDE9A 효소를 함유하는 7.5 μl의 용액을 웰에 첨가 하여 2-10 ng의 최종량을 획득하였다 (연구에 사용된 효소 배치의 활성에 의존함). 화합물과 효소 간의 상호 작 용을 촉진하기 위해 플레이트를 실온에서 1 분간, 이후에 4℃에서 9 분간 배양하였다. 웰에 12.5 μl의 2 μM cAMP 용액을 첨가하여 반응을 시작한 후 플레이트를 30 ℃에서 배양하였다.

[0339]

40분 후, 12.5 μl의 PDE-Glo 종결 완충액을 고농도의 공지된 PDE10 억제제와 함께 첨가함으로써 반응을 정지시 켜다. 플레이트 내용물을 오비탈 셰이커 (orbital shaker)로 500 RPM으로 10분 동안 교반한 후, 다음 단계에서 12.5 μl의 새로 준비한 PDE-Glo 탐지 용액 (Detection Solution)을 웰에 넣었다.

[0340]

50 μl의 Kinase Glo 시약 (Promega Corporation, Madison, USA)을 웰에 도포하기 이전에, 플레이트를 실온에 서 20분 동안 배양하였고, 실온에서의 배양을 다음 10 분 동안 계속하였다. 배양 후, Victor Light (Perkin

Elmer Inc.) 루미노미터로 웰 내의 발광 세기를 측정하였다.

[0341] 테스트 화합물을 함유하는 웰 및 대조군 웰에서의 발광 강도 측정에 기초하여 테스트된 화합물에 의한 PDE10A 억제 퍼센트를 결정하였다. 결과는 GraphPad Prism 5.03 소프트웨어 (GraphPad Software Inc.)에서 4 모수 로지스틱 피트 (four-parameter logistic fit)을 사용하여 피팅하였다 (fitted). 상기 전술한 모든 시약을 함유하는 음성 대조군 웰은 테스트 화합물을 제외하였고, 상기 전술한 모든 시약을 함유하는 양성 대조군 웰은 테스트 화합물 및 PDE10A 효소를 제외하였다. 각각의 화학적 화합물은 각각의 대조군의 3개 이상의 웰과 함께 2개 이상의 독립적인 시험 (runs) (2 x 96-웰 플레이트를 2회 (in duplicate))에서 분석되었다.

[0342] 테스트에서 얻어진 결과는 본 발명의 화합물이 800 nM 미만의 IC₅₀에서 PDE10A를 억제함을 나타낸다. 본 발명의 대표 화합물에 대한 평균 IC₅₀ 값을 하기 표 6에 나타내었다.

표 6

실시에	hPDE10A1 IC ₅₀ (nM)
1	47
2	37
3	279
4	27
5	953
6	172
7	54
8	84
40	63
41	19.5
48A	794
48B	413
56	96
57	35.7

[0343]

2. 래트에서의 선조체 AMPA 수용체 GluR1 서브유닛 상의 Ser845 잔기의 인산화의 평가

[0344]

[0345] 래트의 선조체에서 Ser845 (S845) 상의 AMPA 수용체의 GluR1 서브유닛의 인산화 수준을 결정하여 선조체에서의 생화학적 공정에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 평가하였다. Ser845 잔기 상의 GluR1의 인산화는 세포 기질에서 각각의 cAMP 및 cGMP의 상승된 수준과 반응하여 단백질 키나아제 A (PKA) 및 단백질 키나아제 G (PKG)에 의해 촉매된다. GluR1 서브유닛의 상기 인산화는 AMPA 수용체의 세포막으로의 전이 (translocation)를 유발하고 이의 개방 가능성을 증가시켜 글루탐산 작용 신호를 강화시키고 시냅스 가소성에 영향을 미친다.

[0346] 본 발명의 화합물은 체중 당 10 mg/kg의 용량으로 수컷 Wistar 래트 (250-300 g)에게 경구 투여(p.o.) 되었다. 동물은 투여 후 30분에 아이소플루레인 마취 하에 희생시켰다. 선조체(Stratia)를 수집된 뇌조직으로부터 절개 하였고, 즉시 포스파타아제 억제제 (PhosSTOP, Roche) 및 프로테아제 억제제 (Halt Protease Inhibitor Single-Use Cocktail, Thermo Scientific)를 함유하는 RIPA 용해 완충액 (Sigma-Aldrich)에서 균질화시켰다. 세포분쇄액을 원심분리하였고 상층액을 Ser845 잔기 상의 GluR1 서브유닛의 인산화 수준을 평가하기 위한 면역 블롯 분석에 사용 하였다. β-튜불린을 로딩 대조군으로서 사용하였다.

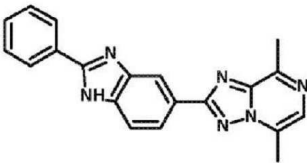
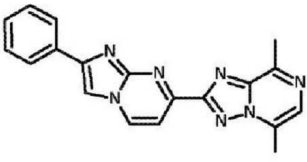
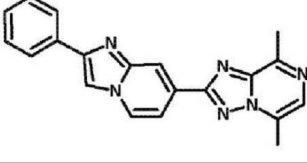
[0347] 본 발명의 화합물의 경구 투여는 단지 비히클만을 투여받은 동물과 비교하여 래트의 선조체에서 GluR1 서브유닛의 Ser845 잔기 상의 3-10 배 증가된 인산화를 초래하였다. 본 발명의 예시적인 화합물에 대한 본 실험에서 수득된 결과들을 도 1에 제시하였다.

[0348] **3. 물질대사의 안정성**

[0349] 간에서의 물질대사의 안정성을 예비평가하기 위하여, 본 발명의 대표적이며, 구조적으로 다양화된 화합물과 WO2013003298호로부터 가장 활성을 갖는 실시예 화합물과 구조적으로 유사한 그룹에 대하여 비교 물질대사 안정성 분석을 수행하였다.

[0350] 테스트된 화합물은 대사 변화 (transformations)에 필요한 대사 단계 (metabolic phase) I 보조 인자 (NADP, G6P, G6P 탈수소효소, $MgCl_2$)의 존재 하에 37℃에서 래트의 간 마이크로솜 분획과 함께 3회 배양하였다. 반응 혼합물 중 대사되지 않은 테스트된 화합물의 농도를 LC/MS 방법을 사용하여 4회의 시점 (배양 후 0, 20, 40 및 60 분)에서 측정하였다. 그 시점들에서 화합물의 AUC를 0점에서의 AUC와 비교하여 모 (parental) 화합물의 손실%를 얻었다. 얻어진 데이터를 체내 청소율 (internal clearance) ($Cl(int)$) 및 반감기 ($T_{1/2}$)의 계산에 사용하였다. 마이크로솜의 대사 활성은 각각의 프로프라놀롤 및 도네페질로 낮고 높은 대사 안정성을 갖는 2개의 표준의 안정성을 측정함으로써 평가되었다. 본 발명의 선택된 화합물에 대한 결과 ($T_{1/2}$ 및 $Cl(int)$)를 하기 표 7에 나타내었다.

표 7

화합물	구조	$T_{1/2}$	$Cl(int)$
		분	ul/ 분 /mg
실시예 4		62.78	36.79
실시예 56		66.25	34.87
WO2013003298 의 실시예 1		33.54	68.86

[0351]

[0352] 제시된 화합물의 체내 청소율 및 반감기 양자의 값은 본 발명의 화합물이 WO2013003298호의 실시예 번호 1과 비교하여 거의 2배 더 높은 대사 안정성을 갖는다는 것을 나타낸다.

[0353] **4. 래트에서의 펜시클리딘 유도된 과운동 (hyperlocomotion) (PCP) 테스트**

[0354] 수령시 ~250g의 체중을 가진 수컷 Sprague-Dawley 래트 (Charles River, Germany)에 대하여 PCP-유도된 과운동 테스트를 수행하였다. 상기 동물은 다음의 표준 콜로니 A/C 제어 조건 하의, 표준 실험실 케이지에 수용하였다: 실내 온도 $21 \pm 2^\circ C$, 습도 (40-50%), 12시간 광/암주기 (조명 켜기: 06:00) 음식과 물에 대한 자유식 (*ad libitum*) 접근. 실험 절차가 개시되기 전에 적어도 7일 동안 래트를 적응시키도록 하였다. 그 주 동안 동물들은 적어도 3회 처리되었다.

[0355] 실험 개시 1시간 전에, 래트는 적응을 위하여 실험실로 옮겨졌다. 테스트된 화합물은 자발적 운동 활동 측정의 60분 동안 자동 트랙 (auto-tracks)내로 동물이 개별적으로 놓아지기 30분 이전에 1 mL/kg의 부피로 경구

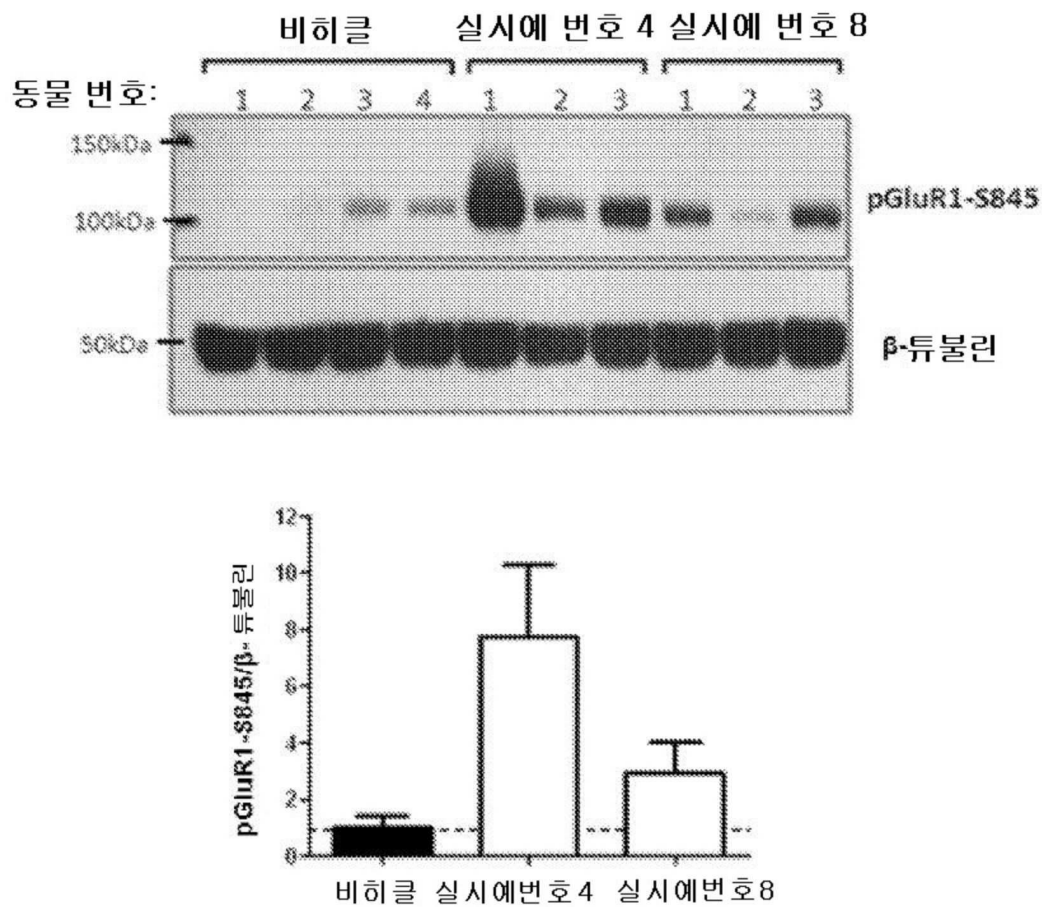
(p.o.) 투여되었다. 그후에, 래트는 5 mg/kg의 용량으로 PCP를 피하 (s.c.) 투여한 후, PCP-유도된 운동 활성을 이후의 150분 동안 측정하였다.

[0356] 자발적이고 PCP-유도된 운동 활성은 감음 (sound-attenuated) 및 환기 박스 내에 위치한 Opto-Varimex-4 Auto-Tracks (Columbus Instruments, Ohio, USA)에서 자동으로 측정되었다.

[0357] 본 발명의 선택된 화합물에 대한 결과가 도 2에 제시되었다. 본 발명의 화합물은 투여량 의존 방식으로 PCP-유도된 과운동을 감소시킬 수 있었다.

도면

도면1



도면2

