

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. (11) 공개번호 10-2006-0098425
C07D 487/04 (2006.01) (43) 공개일자 2006년09월18일

(21) 출원번호	10-2006-7001782	(87) 국제공개번호	WO 2005/012306
(22) 출원일자	2006년01월25일	국제공개일자	2005년02월10일
번역문 제출일자	2006년01월25일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2004/023794		
국제출원일자	2004년07월23일		

(30) 우선권주장	60/490,006	2003년07월25일	미국(US)
	60/543,083	2004년02월09일	미국(US)

(71) 출원인 뉴로젠 코포레이션
미국 06405 코네티컷 브랜포드 엔.이. 인더스트리얼 로드 35

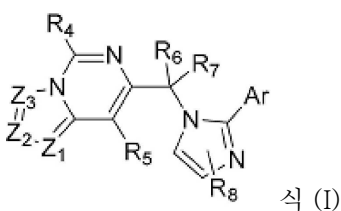
(72) 발명자 지에, 링홍
미국, 커네티컷 06437, 윌포드, 레니'즈 웨이 136
한, 빙송
미국, 커네티컷 06473, 노쓰 하벤, 노쓰 에버뉴 55
쥬, 유엘리안
미국, 커네티컷 06513, 이스트 하벤, 하일랜드 에버뉴 48
메이나르드, 조지
미국, 커네티컷 06413, 클린턴, 글렌우드 로드 27
체나르드, 버트랜드, 엘.
미국, 커네티컷 06385, 워터포드, 웨일링 드라이브 7
쇼, 케네쓰
미국, 커네티컷 06883, 웨스톤, 스티필 로드 83
가오, 양
C 국, 커네티컷 06443, 메디슨드, 오프닝 힐 로드 524

(74) 대리인 한양특허법인

심사청구 : 없음

(54) 이미다조-피리미딘 및 트리아졸로-피리미딘: 벤조디아제핀수용체 리간드

요약



식 (I)의 화합물이 그들의 제조 방법과 함께 제공된다. 상기 식의 변수 $Z_1, Z_2, Z_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ 및 Ar 은 여기에 정의된다. 그러한 화합물은 리간드가 GABA_A 수용체에 생체내 또는 시험관내에서 결합하는 것을 조절하는데 사용될 수 있고 특히 인간, 길들여진 친구 동물 및 가축의 다양한 중추신경계 (CNS) 장애의 치료에 유용하다. 여기에 제공된 화합물은 단독 투여될 수도 있고 하나 이상의 다른 중추신경계 약제와 조합으로 투여되어 다른 중추신경계 약제의 효과를 강화할 수도 있다. 그러한 장애를 치료하는 약학적 조성물 및 방법이 제공되는데, GABA_A 수용체를 탐지하기 위한 그러한 리간드를 이용하는 방법도 (예를 들면, 수용체 위치 연구) 제공된다.

색인어

GABAA 수용체, 리간드

명세서

기술분야

본 발명은 유용한 약리적 속성을 지닌 이미다조피리미딘 및 트리아졸로피리미딘에 관한 것이다. 본 발명은 또한 그러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 중추신경계 (CNS) 질병의 치료에 있어서의 그러한 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

GABA_A 수용체 상과(superfamily)는 수용체의 분류의 하나를 나타내는 것으로서, 이것을 통하여 주요 억제 신경전달체인 γ -아미노부티르산 (GABA)이 작용한다. 포유류의 뇌에, 고르지는 않지만 널리 분포되어 있는 GABA는, 그것의 많은 작용을 GABA_A 수용체라고 불리는 단백질들의 복합체와의 상호 작용을 통해 매개하는데, 이 상호 작용은 염소 전도도 (conductance) 및 막 극성을 변경시킨다. 불안치료제 및 진정제인 벤조디아제핀을 포함하여 많은 약물이 또한 이 수용체에 결합한다. GABA_A 수용체는 GABA에 반응하여 열리는 염소 채널을 포함하고 있어, 염소가 세포내로 들어갈 수 있도록 한다. 이것은, 다시, 세포막 전위의 과다 분극을 통해서 신경세포성(neuronal) 활동을 늦춘다.

GABAA 수용체는 다섯개의 단백질 서브유닛으로 구성된다. 이들 GABA_A 수용체 서브유닛들을 위한 많은 cDNA들이 클로닝되었고 그들의 일차 구조가 결정되었다. 이 서브유닛들은 4개의 막에 걸친 나선의(4 membrane-spanning helices)의 기본적인 모티프를 공유하고 있는 반면, 그들을 여러 군으로 분류할 수 있는 충분한 서열 다양성이 존재한다. 현재까지, 최소한 여섯개의 α , 세개의 β , 세개의 γ , 하나의 ϵ , 하나의 δ , 그리고 두개의 ρ 서브유닛들이 확인되었다. 본래의(native) GABA_A 수용체들은 보통 두 개의 α 서브유닛들, 두 개의 β 서브유닛들, 그리고 한 개의 γ 서브유닛으로 구성된다. 많은 증거 (정보(message) 분포, 계층 위치 및 생화학 연구 결과 등)들은 주요 자연 발생 수용체 조합이 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$, $\alpha_2\beta_3\gamma_2$, $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ 및 $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ 라는 것을 시사하고 있다.

GABA가 GABA_A 수용체에 결합하는 부위(수용체 복합체 당 두 개)는, α 및 β 서브유닛으로부터의 아미노산에 의해 형성된다. α 및 γ 서브유닛들로부터의 아미노산은 함께 수용체 당 한 개의 벤조디아제핀 부위를 형성하고, 여기서 벤조디아제핀은 그들의 약리 작용을 행한다. 또한, GABA_A 수용체는 여러 다른 클래스의 약물의 상호작용의 부위를 포함하고 있다. 이들은 스테로이드의 결합 부위, 피크로톡신 부위 및 바르비투르산염 부위를 포함한다. GABA_A 수용체의 벤조디아제핀 부위는, 다른 클래스의 약물이나 GABA의 상호작용의 부위와 겹쳐지지 않는, 수용체 복합체에서 별개의 부위이다.

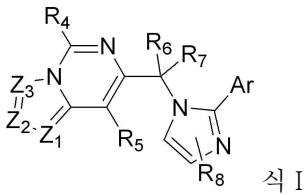
고전적인 알로스테리(allosteric) 기작에서, 벤조디아제핀 부위에 약물이 결합하면 GABA에 대한 GABA_A 수용체의 친화도를 변경시킨다. GABA가 GABA_A 수용체 채널을 개방시키는 능력을 향상시키는 벤조디아제핀 및 관련 약물들은, GABA 향상 수준에 따라, 작용제(agonist) 또는 부분 작용제(partial agonist)로 알려져 있다. 동일한 부위를 점유하고, GABA의 활성을 음으로 조절하는, β -카르볼린 유도체와 같은 다른 클래스들의 약물들은 역작용제(inverse agonist)라고 불린다. 동일한 부위를 점유하지만 GABA 활성화에 효과가 없거나 거의 없는 화합물들은 작용제 또는 역작용제의 작용을 차단할 수 있고, 그래서 GABA_A 수용체 길항제(antagonist)라고 불린다.

벤조디아제핀 부위에서의 약물 작용의 중요한 알로스테리 조절 효과는 일찍 인식되었고, 상이한 수용체 서브타입에의 활성의 분포는 약리적 발견의 집중 영역이 되어 왔다. 벤조디아제핀 부위에서 작용하는 작용제들은 항불안, 진정, 항경련 및 최면 효과를 보이는 것으로 알려져 있는 반면, 이 부위에서 역작용제로 작용하는 화합물들은 불안유발, 지각 향상, 및 경련 유발 효과를 보인다.

벤조디아제핀이 오랫동안 약학적인 용도로 사용되어 온 반면, 이들 화합물들은 많은 원하지 않는 부작용들을 보일 수 있다. 그래서 당업계에는 GABA_A 수용체 활성화 및/또는 활성을 조절하는 추가의 치료제의 수요가 있다. 본 발명은 이러한 수요를 만족시키고 관련 이점을 더 제공한다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 식I의 이미다조피리미딘 및 트리아졸로피리미딘를 제공한다:



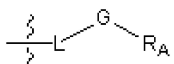
또한 그러한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는데:

Z₁은 질소 또는 CR₁이다; Z₂는 질소 또는 CR₂이다; Z₃는 질소 또는 CR₃이다; 그리고 Z₁, Z₂, 및 Z₃의 하나 이상 (그러나 두 개 이하)은 질소이다;

R₁, R₂, R₃, 및 R₄는 각각 독립적으로 하기로부터 선택된다:

(a) 수소, 할로젠, 니트로 및 시아노; 및

(b) 하기 식의 그룹:



여기서:

L 은 결합 또는 C₁-C₈ 알킬렌;

G 는 결합, N(R_B) (즉, $\text{--}\overset{\text{R}_B}{\text{N}}\text{--}$), O, C(=O) (즉, $\text{--}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{--}$), C(=O)O (즉, $\text{--}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{--O--}$), C(=O)N(R_B) (즉, $\text{--}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{--}\overset{\text{R}_B}{\text{N}}\text{--}$), N(R_B)C(=O) (즉, $\text{--}\overset{\text{R}_B}{\text{N}}\text{--}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{--}$), S(O)_m (즉, --S-- , $\text{--}\overset{\text{O}}{\text{S}}\text{--}$ 또는 $\text{--}\overset{\text{O}}{\text{S}}\text{--}$), CH₂C(=O), S(O)_mN(R_B) (예를 들면, $\text{--}\overset{\text{O}}{\text{S}}\text{--}\overset{\text{O}}{\text{S}}\text{--}\overset{\text{R}_B}{\text{N}}\text{--}$) 또는 N(R_B)S(O)_m (예를 들면, $\text{--}\overset{\text{R}_B}{\text{N}}\text{--}\overset{\text{O}}{\text{S}}\text{--}\overset{\text{O}}{\text{S}}\text{--}$); 여기서 m 은 0, 1 또는 2; 및

R_A 및 각각의 R_B 는 독립적으로 하기로부터 선택된다:

(i) 수소; 및

(ii) C_1 - C_8 알킬, C_2 - C_8 알케닐, C_2 - C_8 알키닐, (C_3 - C_8 시클로알킬) C_0 - C_4 알킬, (3- 내지 7-구성원의 헤테로시클로알킬) C_0 - C_4 알킬, (C_6 - C_{10} 아릴) C_0 - C_2 알킬 및 (5- 내지 10-구성원의 헤테로아릴) C_0 - C_2 알킬, 이것의 각각은 임의로 치환되고, 바람직하게는 할로젠, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 알카노일, 모노- 및 디(C_1 - C_4 알킬)아미노, C_1 - C_4 할로알킬 및 C_1 - C_4 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된다;

R_5 는:

(a) 수소, 할로젠 또는 시아노; 또는

(b) C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_4 알콕시, 또는 모노- 또는 디-(C_1 - C_4 알킬)아미노, 이것의 각각은 임의로 치환되고, 바람직하게는 할로젠, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_2 할로알킬, C_1 - C_2 할로알콕시, 모노- 및 디-(C_1 - C_4 알킬)아미노, C_3 - C_8 시클로알킬, 페닐, 페닐 C_1 - C_4 알콕시 및 5- 또는 6-구성원의 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 치환체로 치환된다;

R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 할로젠이다;

R_8 는 할로젠, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시, 모노- 및 디(C_1 - C_4 알킬)아미노, C_3 - C_7 시클로알킬, C_1 - C_2 할로알킬 및 C_1 - C_2 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0, 1 또는 2 개의 치환체를 나타낸다; 및

Ar 은 페닐, 나프틸 또는 5- 내지 10-구성원의 헤테로아릴이고, 이것의 각각은 임의로 치환되고, 바람직하게는 할로젠, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_8 알케닐, C_1 - C_8 알키닐, C_1 - C_8 알콕시, (C_3 - C_7 시클로알킬) C_0 - C_4 알킬, (C_3 - C_7 시클로알킬) C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_8 알킬 에테르, C_1 - C_8 알카노, C_1 - C_8 알카노일, (3- 내지 7-구성원의 헤테로시클로알킬) C_0 - C_4 알킬, C_1 - C_8 할로알킬, C_1 - C_8 할로알콕시, 옥소, C_1 - C_8 히드록시알킬, C_1 - C_8 아미노알킬, 및 모노- 및 디-(C_1 - C_8 알킬)아미노 C_0 - C_8 알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된 것이다.

특정 특징으로, 그러한 화합물들은 여기에 제공된 $GABA_A$ 수용체 조절자로서, $GABA_A$ 수용체 활성화 및/또는 $GABA_A$ 수용체-매개의 신호 전달을 조절한다. 그러한 $GABA_A$ 수용체 조절자는 바람직하게는 높은 친화성 및/또는 높은 선택성 $GABA_A$ 수용체 리간드이고, 인간 $GABA_A$ 수용체와 같은 $GABA_A$ 수용체의 작용제, 역작용제 또는 길항제로서 작용한다. 그렇게, 그들은 여러 중추신경계 장애의 치료에 유용하다.

추가 특징으로, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 운반체, 희석제 또는 부형제와 조합으로, 상기 기술된 하나 이상의 화합물 또는 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 패키징화된 약학 조제가 또한 제공되는데, 이것은 용기 내의 그러한 약학 조성물 및 불안(anxiety), 우울증(depression), 수면 장애(sleep disorder), 주의력결핍 장애(attention deficit disorder), 정신분열증 또는 단기 기억 상실(short-term memory loss) 또는 알츠하이머성 치매(Alzheimer's dementia)와 같은 인식 장애와 같은 중추신경계 장애로 고통받는 환자를 치료하기 위한 상기 조성물의 사용에 관한 지시를 포함한다.

다른 특징으로, 본 발명은 또한 불안, 우울증, 수면장애, 주의력결핍장애, 정신분열증 또는 인식 장애와 같은 특정 중추신경계 장애로 고생하는 환자를 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 그러한 치료가 필요한 환자에게 상기 기술된 화합물의 유효한 양을 투여하는 것을 포함하고 있다. 환자의 단기 기억을 향상시키는 방법이 또한 제공되는데, 이 방법은 그러한 치료가 필요한 환자에게 상기 기술된 화합물의 유효한 양을 투여하는 것을 포함하고 있다. 특정 중추신경계 장애를 겪고 있는 인간, 길들여진 친구 동물 (애완 동물)이나 가축을 여기에 제공된 화합물로 치료하는 것이 본 발명에 포함된다.

별개의 특징은, 본 발명은 다른 중추신경계 활성 화합물의 작용을 강화하는 방법을 제공한다. 이들 방법은 식I의 치료적으로 유효한 양의 화합물 또는 염을 다른 중추신경계 활성 화합물의 치료적으로 유효한 양의 투여와 함께 환자에 투여하는 것을 포함한다.

본 발명은 또한 샘플 내(예를 들면, 조직 절편)의 GABA_A 수용체의 위치 결정을 위한 식I의 화합물의 탐침으로서의 용도에 관한 것이다. 특정 실시 태양에서, GABA_A 수용체는 자가방사선술(autoradiography)을 사용하여 탐지된다. 추가로, 본 발명은, 샘플내에 GABA_A 수용체의 존재 또는 부존재를 결정하는 방법을 제공하는데: (a) 샘플을, 제1항에 기재된 화합물과, 그 화합물이 GABA_A 수용체와 결합하는 조건하에서, 접촉시키는 단계; (b) GABA_A 수용체와 결합하지 않은 화합물을 제거하는 단계; 및 (c) GABA_A 수용체와 결합된 화합물을 검출하는 단계를 포함한다.

또 다른 특징은, 본 발명은 중간물을 포함하여 여기에 기술된 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

본 발명의 이들 및 다른 특징들은 하기의 상세한 설명을 참조하여 명백해질 것이다.

발명의 상세한 설명

상기 기술한 것처럼, 본 발명은 식I의 이미다조피리미딘 및 트리아졸로피리미딘을 제공하는데, 이는 이미다조[1,5-c]피리미딘, 이미다조[1,2-c]피리미딘, [1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘 및 [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘을 포함한다. 특정 바람직한 화합물들이 GABA_A 수용체에 결합되는데, 선택성이 높은 것이 바람직하다; 더 바람직하게는 그러한 화합물이 뇌 기능의 이로운 조절을 제공하는 것이다. 임의의 특정 작동 원리에 속박되지 않은 것을 원하면서, 그러한 화합물이 GABA_A 수용체의 벤조디아제핀 부위와 상호 작용하여 이들 화합물들의 약리 효과를 초래하는 것으로 믿어지고 있다. 그러한 화합물은 GABA_A 수용체의 위치를 결정하거나 다양한 문맥에서 GABA_A 수용체 활성을 조절하기 위해 시험관 내 또는 생체 내에서 사용될 수 있다.

화학적 기술 및 용어

여기에 제공된 화합물은 표준 명명법을 사용하여 일반적으로 기술된다. 비 대칭성 중심을 갖는 화합물에 대해서는, (다르게 특정되어 있지 않으면) 모든 광학 이성질체 및 그들의 혼합물이 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 특정 입체 화학이나 이성질체의 형태가 특정적으로 지시되지 않으면, 구조의 기하 이성질체 형태뿐만 아니라, 모든 키랄형태 (거울상체(enantiomeric) 및 부분입체이성질체(diastereomeric)) 및 라세미 형태를 의미하는 것이다. 올레핀, C=N 이중 결합, 및 유사물의 기하 이성질체 또한 여기에 기술된 화합물에 존재할 수 있고, 그러한 모든 안정된 이성질체는 본 발명에서 고려된다. 시스(cis) 및 트랜스(trans) 기하 이성질체가 또한 고려되고, 이들은 이성질체들의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 얻어질 수 있다. 하나 이상의 원자가 동위원소 (원자 번호는 동일하나 질량수가 상이한 원자)로 치환된 화합물들이 또한 고려된다. 일반적인 실시예에 의해, 그리고 제한되지 않고, 수소의 동위 원소는 삼중수소와 중수소를 포함하고, 탄소의 동위 원소는 ¹¹C, ¹³C 및 ¹⁴C를 포함한다.

특정 화합물은 변형을 포함하는 일반식을 이용하여 여기에 기술된다. 달리 특정되지 않으면, 그러한 식 내의 각각의 변형은 다른 변형과는 독립적으로 정의되고, 식 내에서 한번 이상 일어나는 임의의 변형은 각각의 발생에 대해 독립적으로 정의된다. 그래서, 예를 들면, 기(group)가 0-2 R* 로 치환되는 것으로 기술되면, 그 기는 치환되지 않거나 또는 2개 이하의 R* 기로 치환되고, 각각의 발생에서의 R* 는 R*의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환체 및/또는 변형의 조합은 그러한 조합이 안정된 화합물(즉, 분리되고, 특정화되고, 생리활성에 대해 테스트될 수 있는 화합물)을 초래할 때만 가능하다는 것이 명백할 것이다.

"약학적으로 허용되는 염"은 화합물의 산성 또는 염기성 염의 형태이고, 그 염의 형태는 과도한 독성 또는 암 발생 없이 인간 또는 동물의 조직과 접촉하는데에의 사용에 적합하고, 바람직하게는 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증이 없는 것이다. 그러한 염은 미네랄 및 아민과 같은 염기성 잔류물의 유기산염 뿐만 아니라, 카르복실산과 같은 산성 잔류물의 유기염 또는 알칼리를 포함한다. 특정 약학적 염은, 염산, 인산, 브롬수소산, 말산(malic acid), 글리콜산(glycolic acid), 푸마르산(fumaric acid), 황산(sulfuric acid), 술폰산(sulfamic acid), 술폰닐산(sulfanilic acid), 포름산(formic acid), 톨루엔술폰산(toluenesulfonic acid), 메탄술폰산, 벤젠술폰산, 에탄 디술폰산, 2-히드록시에틸술폰산, 질산, 벤조산, 2-아세톡시벤조산, 시트로산, 타르타르산, 젖산, 스테아르산, 살리실산, 글루탐산, 아스코르브산, 파모산(pamoic acid), 숙신산, 푸마르산, 말레산, 프로피온산, 히드록시말레산, 히드로이오드산(hydroiodic acid), 페닐아세트산, 아세트산과 같은 알카노산(alkanoic acid) 및 HOOC-(CH₂)_n-COOH (n = 0 - 4)의 염을 포함하는데, 이에 제한되지는 않는다. 마찬가지로, 약학적으로 허용가능한 양이온은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 리튬 및 암모늄을 포함하지만, 이에 제한되지

는 않는다. 당업자는, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p1418 (1985) 에 기술된 것들을 포함하여, 여기에 제공된 화합물의 추가의 약학적으로 허용가능한 염을 인식할 것이다. 일반적으로, 약학적으로 허용가능한 산성 또는 염기성 염은, 임의의 기존의 화학 방법에 의해 염기성 또는 산성 부분을 포함하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 간단히 말하면, 그러한 염은, 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를, 물 또는 유기 용매, 또는 이들 둘의 혼합물 내의 적당한 염기 또는 산의 화학양적 량(stoichiometric amount)과 반응시킴으로써 제조될 수 있다; 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 배지의 사용이 바람직하다.

식I의 화합물의 각각은, 반드시 그럴 필요는 없지만, 수화물, 용매화합물 또는 비-공유 복합체로서 조제될 수 있다는 것이 명백해 질 것이다. 또한, 본 발명의 범위 내에는 다양한 결정형 및 다형성이 있다. 여기에 또한 식I의 화합물의 전구 약물(prodrugs)이 제공된다. "전구 약물"이란 여기에 제공된 화합물의 구조적 요구를 완전히 만족시키지는 않지만, 환자에 투여된 후, 생체내에서 변형되어 식I 또는 여기 제공된 다른 식의 화합물을 생산할 수 있는 화합물이다. 예를 들면 전구 약물은 여기 제공된 화합물의 아실화된 유도체일 수 있다. 전구 약물은, 히드록시, 아민 또는 술포히드릴기가, 포유 대상에 투여될 때, 쪼개져서 각각 유리 히드록시, 아미노, 또는 술포히드릴기를 형성하는 임의의 기에 결합된 화합물을 포함한다. 전구 약물의 예는 아세테이트, 포름산염(formate) 및 여기에 제공된 화합물 내의 알코올 및 아민 작용기의 벤조에이트(benzoate) 유도체를 포함하는데, 이에 제한되지는 않는다. 여기에 제공된 전구 약물은 변형이 생체 내에서 쪼개져서 모 화합물을 산출하는 그러한 방법에 의해 화합물에 존재하는 작용기의 변형에 의해 제조될 수 있다.

여기서 사용된 "치환체"는 관심있는 분자내의 원자에 공유적으로 결합된 분자 부분(moiety)를 뜻한다. 예를 들면, "고리 치환체"는 할로젠, 알킬기, 할로알킬기 또는 여기에서 논의된 고리 구성원인 원자 (바람직하게는 탄소 또는 질소 원자)에 공유적으로 결합된 다른 치환체와 같은 부분일 수 있다. "치환"이라는 용어는 분자 구조내의 수소 원자를 상기 기술된 치환체로 대체시켜서, 상기 지정된 원자의 원자가(valence)가 초과되지 않고, 그 치환에 의해 화학적으로 안정된 화합물 (즉 분리, 특정화, 및 생리활성이 테스트될 수 있는 화합물)이 결과될 수 있는 것인 대체를 말한다. 치환체가 옥소(oxo) (즉, =O) 이면, 원자상의 두 개의 수소가 대체된다. 방향족 부분이 옥소기로 치환되면, 방향고리는 상응하는 부분적으로 불포화된 고리에 의해 대체된다. 예를 들면, 옥소(oxo)로 치환된 피리딘기는 피리돈이다.

"임으로 치환된"이라는 구는 기(group)가 치환되지 않거나, 이용가능한 위치, 전형적으로는 1, 2, 3, 4 또는 5 위치의 하나 이상에서, 여기에 기술된 것과 같은 하나 이상의 적합한 치환체에 의해 치환될 수 있다는 것을 나타낸다. 임의 치환은 또한 "0 내지 X 치환체로 치환된" 라는 구에 의해 지시될 수 있는데, 이때 X는 치환체 수의 최대치이다.

2 개의 문자나 심볼 사이에 있지 않는 대쉬 ("-")는 치환체의 부착의 지점을 나타내는 데 이용된다. 예를 들면, $-CONH_2$ 는 탄소 원자를 통해 부착된다.

여기서 사용된 "알킬"은 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소기를 의미하고; 특정된 데에는, 그러한 기(group)는 지시된 수의 탄소 원자를 갖는다. 그러므로, 여기에 사용된 C_1-C_6 알킬이라는 용어는 1 내지 6 원자를 갖는 알킬기를 지시한다.

" C_0-C_4 알킬"은 결합 또는 C_1-C_4 알킬기를 뜻한다. 알킬기는, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실 및 3-메틸펜틸 과 같이, 1 내지 8 탄소 원자 (C_1-C_8 알킬), 1 내지 6 탄소 원자 (C_1-C_6 알킬) 및 1 내지 4 탄소 원자 (C_1-C_4 알킬)를 갖는 기를 포함한다. 특정 실시태양에서, 바람직한 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 및 3-펜틸이다. "아미노알킬"은 여기에 정의되는 대로 하나 이상의 $-NH_2$ 치환체로 치환된 알킬기이다. "히드록시알킬"은 여기에 정의되는 대로 하나 이상의 $-OH$ 치환체로 치환된 알킬기이다.

"알케닐"은, 에테닐 및 프로페닐과 같은, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬을 뜻한다. 알케닐기는 에테닐, 알릴 또는 이소프로페닐과 같은 C_2-C_8 알케닐, C_2-C_6 알케닐 및 C_2-C_4 알케닐기 (각각 2 내지 8, 2 내지 6 또는 2 내지 4 탄소 원자를 갖는다)를 포함한다.

"알키닐" 하나 이상의 탄소-탄소 3중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬을 의미한다. 알키닐기는 C_2-C_8 알키닐, C_2-C_6 알키닐 및 C_2-C_4 알키닐기를 포함하는데, 각각 2 내지 8, 2 내지 6 또는 2 내지 4 탄소 원자를 갖는다. 알키닐기는, 예를 들면 에티닐기 및 프로피닐기와 같은 것을 포함한다.

여기에 사용된 "알콕시"는 산소 다리를 통해 붙여진 상기 설명된 바와 같은 알킬, 알케닐 또는 알키닐기를 의미한다. 알콕시기는 C_1-C_6 알콕시 및 C_1-C_4 알콕시기를 포함하는데, 이것은 각각 1 내지 6 또는 1 내지 4 탄소 원자를 포함한다. 메톡

시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시, 2-펜톡시, 3-펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, 헥소시(hexoxy), 2-헥소시(hexoxy), 3-헥소시(hexoxy) 및 3-메틸펜톡시 가 구체적인 알콕시기이다. 마찬가지로 "알킬티오"는 상기 언급된 데로 황 다리를 통해 부착된 알킬, 알케닐 또는 알킬닐기를 뜻한다.

"시클로알킬"은 포화된 또는 부분적으로 포화된 고리로서, 내부의 모든 고리 구성원은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 노르보르닐, 아다만틸, 데카히드로-나프탈레닐, 옥타히드로-인덴닐, 및 시클로헥세닐과 같이 전기의 어느 하나의 부분적으로 포화된 변형과 같은 탄소이다. 그러한 기는 전형적으로 3 내지 약 10개의 고리 탄소 원자를 포함한다; 특정 실시태양에서는, 그러한 기는 3 내지 7개의 고리 탄소 원자 (즉, C₃-C₇시클로알킬)를 포함한다. 만약 치환되면, 임의의 고리 탄소 원자는 임의의 지시된 치환체에 결합될 수 있다.

용어 "(시클로알킬)알킬"에서, "시클로알킬" 및 "알킬"은 상기 정의된 바와 같고, 부착 지점은 알킬기이다. 특정한 그러한 기는 (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₄알킬이고, 이때 시클로알킬기는 직접 결합 또는 C₁-C₄알킬을 통해 연결된다. 상기 용어는, 예를 들면, 시클로프로필메틸, 시클로헥실메틸 및 시클로헥실에틸을 포함한다. 마찬가지로, "(C₃-C₇시클로알킬)C₁-C₄알콕시"는 C₁-C₄알콕시를 통해 연결된 C₃-C₇시클로알킬기를 의미한다.

용어 "알카노일"은 카르보닐 다리를 통해 부착되는 상기 정의된 알킬기를 뜻한다. 알카노일기는 C₂-C₈알카노일, C₂-C₆알카노일 및 C₂-C₄알카노일기를 포함하고, 이것은 각각 2 내지 8, 2 내지 6 또는 2 내지 4 탄소 원자를 갖는다. "C₁알카노일"은 -(C=O)-H 을 뜻하는데, 이것은 (C₂-C₈알카노일 과 함께) "C₁-C₈알카노일"이라는 용어에 포함된다. 에타노일은 C₂알카노일이다.

여기에 사용된 용어 "옥소"는 케토 (C=O)기를 뜻한다. 비방향족 고리의 치환체인 옥소기는 -CH₂- 를 -C(=O)- 로 변환되게 만든다. 옥소 치환체를 방향족 고리에 도입하면 방향성(aromaticity)이 파괴된다는 것이 명백해 질 것이다.

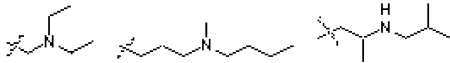
"알카논"은 탄소 원자가 선형의 또는 분지된 알킬 배열로 된 케톤기이다. "C₃-C₈알카논", "C₃-C₆알카논" 및 "C₃-C₄알카논"은 각각 3 내지 8, 6 또는 4 탄소 원자를 갖는 알카논을 뜻한다. 예를 들면, C₃ 알카논기는 -CH₂-(C=O)-CH₃의 구조를 갖는다.

마찬가지로, "알킬 에테르"는 탄소-탄소 결합을 통해 연결된 선형의 또는 분지된 에테르 치환체를 뜻한다. 알킬 에테르기는 C₂-C₈알킬 에테르, C₂-C₆알킬 에테르 및 C₂-C₄알킬 에테르기를 포함하는데, 이것은 각각 2 내지 8, 6 또는 4 탄소 원자를 갖는다. 예를 들면, C₂ 알킬 에테르기는 -CH₂-O-CH₃의 구조를 갖는다.

용어 "알콕시카르보닐"은 카르보닐 (즉, -C(=O)-O-알킬 의 일반 구조를 갖는 기)를 통해 연결되는 알콕시기를 뜻한다. 알콕시카르보닐기는 C₂-C₈, C₂-C₆ 및 C₂-C₄알콕시카르보닐기를 포함하고, 이것은 각각 2 내지 8, 6 또는 4 탄소 원자를 갖는다. "C₁알콕시카르보닐"은 -C(=O)-OH 를 뜻하는데, 이것은 용어 "C₁-C₈알콕시카르보닐"에 포함된다. 그러한 기는 또한 알킬카르복실레이트기라고 불릴 수 있다. 예를 들면, 메틸 카르복실레이트는 -C(=O)-O-CH₃를 의미하고 에틸 카르복실레이트는 -C(=O)-O-CH₂CH₃를 의미한다.

용어 "카르복사미도"는 아미드기 (즉, -(C=O)NH₂)를 의미한다.

"알킬아미노"는 일반 구조 -NH-알킬 또는 -N(알킬)(알킬)를 갖는 이차 또는 삼차 아민 치환체를 의미하는데, 이때 각각의 알킬은 동일하거나 상이하다. 그러한 기는, 예를 들면, 모노- 및 디-(C₁-C₆알킬)아미노기를 포함하는데, 이때 각각의 알킬은 동일하거나 상이하며, 1 내지 6 탄소 원자뿐만 아니라, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노기를 포함할 수 있다. 알킬아미노알킬은 알킬기 (즉, 일반 구조 -알킬-NH-알킬 또는 -알킬-N(알킬)(알킬)을 갖는 기)를 통해 연결된 알킬아미노기를 뜻한다. 그러한 기는, 예를 들면, 모노- 및 디-(C₁-C₈알킬)아미노C₁-C₈알킬을 포함하고, 각각의 알킬은 동일하거나 상이하다. "모노- 또는 디-(C₁-C₈알킬)아미노C₀-C₈알킬"은 직접 결합 또는 C₁-C₈알킬기를 통해 연결된 모노- 또는 디-(C₁-C₈알킬)아미노기를 뜻한다. 다음은 대표적인 알킬아미노알킬기이다:



용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 뜻한다. "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 분지쇄 또는 직쇄 알킬기이다 (예를 들면, "C₁-C₈할로알킬"기는 1 내지 8 탄소 원자를 갖는다; "C₁-C₂할로알킬"기는 1 또는 2 카본 원자를 갖는다). 할로알킬 그룹의 예는 다음을 포함하지만, 그에 한정하지 않는다: 모노-, 디- 또는 트리-플루오로메틸; 모노-, 디- 또는 트리-클로로메틸; 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타-플루오로에틸; 및 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타-클로로에틸. 전형적인 할로알킬기는 트리플루오로메틸과 디플루오로메틸이다. 용어 "할로알콕시"는 산소 다리(oxygen bridge)를 통해 부착된 상기 정의된 할로알킬기를 뜻한다. "C₁-C₈할로알콕시" 그룹은 1 내지 8의 탄소 원자를 갖는다.

여기에 사용된 대로, 용어 "아릴"은 방향족 고리에 오직 탄소를 포함하는 방향족기를 표시한다. 그러한 방향족기는 탄소 또는 비탄소(non-carbon) 원자 또는 기로 더 치환될 수 있다. 전형적인 아릴기는 1 내지 3의 분리되고, 융합되고, 스피로, 또는 펜던트 고리를 포함하고, 이형 원자가 고리 구성원이 되지 않는 6 내지 약 18 개의 고리 원자를 포함한다. 바람직한 아릴기는 페닐, 나프틸 (1-나프틸 및 2-나프틸을 포함) 및 비페닐과 같은 6- 내지 12-구성원의 기이다. 아릴알킬기는 알킬기를 통해 연결된 아릴기이다; 아릴알콕시기는 알콕시 부분(moiety)를 통해 연결된 아릴기이다. 예를 들면, 페닐C₁-C₂알콕시는 벤질옥시 또는 페닐에톡시 (또한 펜에틸옥시로 알려짐)를 뜻한다.

용어 "이형고리" 또는 "이형고리기"는, 각각의 고리에 3 내지 8 원자를 갖는 1 또는 2 개의 고리를 갖고, 하나 이상의 고리에 1 내지 4 개의 독립적으로 선택된 이형원자 (즉, 산소, 황 또는 질소)를 갖는 포화된 기, 부분적으로 불포화된 기 또는 방향족기를 지시하는 데에 사용된다. 상기 이형고리는 안정한 구조를 생성하는 임의의 고리 이형원자 또는 탄소 원자를 통해 부착될 수 있고, 그 결과 화합물이 안정하면 탄소 및/또는 질소 원자에서 치환될 수 있다. 임의의 질소 및/또는 황 이형원자는 임의로 산화될 수 있고, 임의의 질소도 임의로 4차화(quaternized) 될 수 있다.

특정 이형고리는 5- 내지 7-구성원의 단일고리(monocyclic)기 및 7- 내지 10-구성원의 이중고리(bicyclic)기와 같은 "헤테로아릴" (즉, 1 내지 4 이형원자를 갖고, 나머지 고리 원자가 탄소인, 하나 이상의 방향족 고리를 포함한다)이다. 헤테로아릴기 내의 S 및 O 원자의 총 수가 1을 넘으면, 이들 이형원자는 서로 인접하지 않는다; 바람직하게는 헤테로아릴기 내의 S 및 O 원자의 총 수는 1, 2 또는 3 이하이고, 더 바람직하게는 1 또는 2 이하이고, 가장 바람직하게는 1 이하이다. 헤테로아릴기의 예는 피리딜, 인돌릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티에닐, 티아졸릴, 트리아졸릴, 이소자졸릴(isoxazoly), 퀴놀리닐, 피롤릴, 피라졸릴 및 5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린을 포함한다. 이중고리 헤테로아릴기는, 그럴 필요는 없지만, 방향족 고리 (예를 들면, 테트라히드로퀴놀리닐 또는 테트라히드로이소퀴놀리닐기)외에 포화 고리를 포함할 수 있다. "5- 또는 6-구성원의 헤테로아릴"은 5 또는 6 고리 구성원들을 갖는 단일 고리 헤테로아릴이다.

다른 이형고리는 "헤테로시클로알킬" (즉, 포화 또는 부분적으로 포화된 이형고리)로서 여기에 지칭된다. 헤테로시클로알킬기는 3 내지 약 8 고리 원자, 및 더 전형적으로는 3 내지 7 (또는 5 내지 7) 고리 원자를 갖는다. 헤테로시클로알킬기의 예는 모르폴리닐, 피페라지닐 및 피롤리디닐을 포함한다. (3- 내지 6-구성원의 헤테로시클로알킬)C₀-C₄알킬기는 직접 결합 또는 C₁-C₄알킬기를 통해 연결된 3 내지 6 고리 구성원을 갖는 헤테로시클로알킬기이다. 헤테로시클로알킬기의 예는 모르폴리닐, 피페라지닐 및 피롤리디닐기를 포함한다.

용어 "GABA_A 수용체" 및 "벤조디아제핀 수용체"는 탐지할 수 있을 정도로 GABA를 결합시키고 염소 전도 및 막 분극의 용량 의존 변형을 매개하는 단백질 복합체를 뜻한다. 임의의 변형이 수용체가 GABA (즉, GABA 에 대한 수용체의 결합 친화도의 50% 이상이 보유됨)를 결합시키는 능력을 실질적으로 억제하지 않는다면 서브유니트들이 변형될 수 있지만, 자연적으로 발생하는 포유동물의 (특히 인간 또는 래트) GABA_A 수용체 서브유니트들을 포함하는 수용체가 일반적으로 선호된다. GABA에 대한 후보자 GABA_A 수용체의 결합 친화도는 여기에 제공된 표준 리간드 결합 측정법에 의해 평가될 수 있다. 용어 "GABA_A 수용체"의 범위에 들어가는 다양한 GABA_A 수용체 서브타입이 있다는 것이 명백해질 것이다. 이들 서브타입은 α₂β₃γ₂, α₃β₃γ₂, α₅β₃γ₂ 및 α₁β₂γ₂ 수용체 서브 타입을 포함하는데, 그러나 이들에 한정되지는 않는다. GABA_A 수용체는 다양한 공급원, 예를 들면, 래트 겔질 또는 클로닝된 인간 GABA_A 수용체를 발현하는 세포로부터 얻을 수 있다. 특정 서브타입은 표준 기술 (예를 들면, 상기 기술된 것처럼, 소망하는 서브유니트들을 엔코딩하는 mRNA를 숙주세포에 도입함으로써)을 이용하여 쉽게 제조될 수 있다.

GABA_A 수용체의 "작용제"는 GABA_A 수용체에서 GABA의 활성을 향상시키는 화합물이다. 작용제는, 필요한 것은 아니지만, 또한 GABA_A 수용체에 GABA의 결합을 향상시킬 수 있다. GABA_A 작용제로 작용할 수 있는 화합물은 능력은, 실시예 7에 제공된 측정법과 같은 전자생리적 측정법을 사용하여 결정될 수 있다.

GABA_A 수용체의 "역작용제"는 GABA_A 수용체에서 GABA의 활성을 감소시키는 화합물이다. 역작용제는, 필요한 것은 아니지만, GABA_A 수용체에 GABA가 결합하는 것을 억제할 수도 있다. GABA에 의해 유발된 GABA_A 수용체 활성의 감소는, 실시예 7의 측정법과 같은 전자생리적 측정법으로부터 결정될 수 있다.

여기에 사용된 GABA_A 수용체의 "길항제"는 GABA_A 수용체의 벤조디아제핀 부위를 점유하지만, GABA_A 수용체에서의 GABA 활성에 대한 어떤 탐지될 만한 효과가 없는 화합물이다. 그런 화합물은 작용제 또는 역작용제의 작용을 억제할 수 있다. GABA_A 수용체 길항제 활성은 실시예 6에 제공된 측정법과 같은 적합한 GABA_A 수용체 결합 측정법 및 실시예 7에 제공된 전자생리적 측정법과 같은 적합한 기능적인 측정법의 조합을 사용하여 결정할 수 있다.

"GABA_A 수용체 조절자"는 GABA_A 수용체 작용제, 역작용제 또는 길항제로서 작용하는 임의의 화합물이다. 특정 실시태양에서, 그러한 조절자는 표준 GABA_A 수용체 방사능리간드 결합 측정법에서 1 μ M 미만의 친화상수 (K_i), 또는 전자생리적 측정법에서 1 μ M 미만의 EC₅₀ 을 보일 수 있다. 다른 실시태양에서는, GABA_A 수용체 조절자는 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM 또는 5 nM 미만의 친화상수 또는 EC₅₀ 을 보일 수 있다.

GABA_A 수용체 조절자는, 만약 GABA_A 수용체에서의 K_i 가 1 μ M 미만, 바람직하게는 100 nM 또는 10 nM 미만이면, "높은 친화성"을 갖는다고 일컬어진다. GABA_A 수용체에서의 K_i 를 결정하는 대표적인 측정법은 실시예 6에 제공된다. K_i 가 측정법에서 사용된 수용체 서브타입에 의존할 수 있다는 것이 명백해 질 것이다. 다시 말하면, 높은 친화성 화합물은 "서브타입-특이성" (즉, 하나의 서브타입에 대한 K_i 가 다른 서브타입에 대해서 보다 10 배 이상 클 수 있다)을 갖을 수 있다. 그러한 화합물은, 만약 GABA_A 수용체의 하나 이상에서 K_i 가 상기 기준의 하나를 만족하면, GABA_A 수용체에 대해 높은 친화성을 지닌다고 말할 수 있다.

GABA_A 수용체 조절자는, 만약 그것이 GABA_A 수용체의 적어도 하나의 서브타입에, 다른 (즉 GABA_A가 아닌) 막-결합 수용체와의 결합에 대한 K_i 보다, 10배 낮은, 바람직하게는 100 배 낮은 K_i 로 결합한다면, "높은 선택성"을 지닌다고 일컬어진다. 특히, 높은 선택성을 보이는 화합물은 GABA_A 수용체에서보다 하기 수용체에서 10배 이상의 K_i 를 지녀야 한다: 세로토닌, 도파민, 갈라닌, VR1, C5a, MCH, NPY, CRF, 브라디키닌 및 타키키닌. 다른 수용체에서 K_i 를 결정하기 위한 측정법은 시판되는 막 수용체 결합 측정법 (예를들면, 캐나다, 토론토 소재의 MDS PHARMA SERVICES 및 와싱턴주 레드몬드 소재의 CEREP 으로부터 이용가능한 결합 측정법) 을 이용하는 것과 같은 표준 결합 측정법 프로토콜에 의해 수행될 수 있다.

"중추신경계 장애"는 환자의 GABA_A 수용체 조절자에 반응하는 중추신경계의 질병 또는 상태이다. 그러한 장애는 불안 장애 (예를 들면, 공황 장애, 강박 반응성 장애, 광장 공포증, 사회 공포증, 특정 공포증, 기분저하증, 적응 장애, 분리 불안, 조울 정신병(cyclothymia) 및 범불안 장애), 스트레스 장애 (예를 들면, 외상후 스트레스 장애, 예기 불안 급성 스트레스 장애 및 급성 스트레스 장애), 우울 장애 (예를 들면, 우울증, 비정형 우울증, 양극성 장애 및 양극성 장애의 우울 국면), 수면 장애 (예를 들면, 일차성 불면증, 하루주기 리듬 수면장애, 수면이상 NOS, 악몽 장애, 야경 장애(sleep terror disorder)를 포함하는 사건수면(parasomnias), 우울증 속발 수면 장애, 불안 및/또는 다른 정신 장애 및 물질에 의해 유도된 수면 장애), 인식 장애 (예를 들면, 인식 손상, 약한 인식 손상 (MCI), 연령-관련 인식 저하 (ARCD), 정신분열증, 외상성 뇌 손상, 다운 증후군, 알츠하이머 질환 및 파킨슨씨 질환과 같은 신경변성 질환 및 뇌졸중), AIDS-연관 치매, 우울증과 연관된 치매, 불안 또는 정신병(psychosis), 주의력결핍장애 (예를 들면, 주의력결핍장애 및 주의력결핍 및 과다활동 장애), 경련성 장애 (예를 들면, 간질), 벤조디아제핀 과복용 및 약물 및 알코올 중독을 포함한다.

"중추신경계 약제"는 중추신경계 장애를 치료하거나 예방하는데 사용되는 또는 건강한 환자에서 수면을 유도 또는 연장시키는 임의의 약물이다. 중추신경계 약제는 예를 들면 하기를 포함한다: GABA_A 수용체 조절자, 세로토닌 수용체 (예를 들

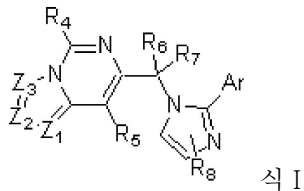
면, 5-HT_{1A}) 작용제 및 길항제 및 선택적 세로토닌 재섭취 억제제 (SSRIs); 뉴로키닌 수용체 길항제; 코르티코트로핀 방출 인자 수용체 (CRF₁) 길항제; 멜라토닌 수용체 작용제; 니코틴 작용제; 무스카린 제제; 아세틸콜린에스테레이즈 억제제 및 도파민 수용체 작용제.

"약학적으로 유효한 양" (또는 용량(dose))은, 환자에 투여했을때, 인식할만한 환자의 이익을 가져오는 양이다 (예를 들면, 중추신경계 장애의 하나 이상의 증상의 감소 또는 수면의 소망하는 효과). 그러한 양 또는 용량은 일반적으로, 실시예 6에 기술된 측정법을 사용하여 결정된 바와 같은, 시험관 내에서 GABA_A 수용체 리간드가 GABA_A 수용체에 결합하는 것을 억제하는데 충분한 뇌척수액에서의 화합물의 농도를 초래한다. 화합물의 약학적으로 유효한 양이 화합물이 투여되는 지시뿐 아니라 다른 중추신경계 약제의 임의의 공동 투여에 의존한다는 것이 명백해 질 것이다.

"환자"는 여기에 제공된 화합물로 치료되는 임의의 개인이다. 환자는 인간뿐 아니라, 친구 동물 및 가축과 같은 다른 척추동물을 포함한다. 환자는 중추신경계 장애를 앓고 있을 수도 있고, 또는 그런 상태가 없을 수도 있다 (즉, 치료가 예방적 또는 깊은 수면유발일 수도 있다).

이미다조피리미딘 및 트리아졸로피리미딘

상기 지적된 바와 같이, 본 발명은 상기 기술된 변형들과 함께 식I의 화합물을 제공할 뿐만 아니라, 그러한 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.



여기에 제공된 특정 화합물에서, R₈은 할로젠, C₁-C₂알킬 및 C₁-C₂알콕시로부터 선택된 0 치환체 또는 1 치환체를 나타낸다.

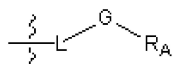
식I의 특정 화합물내에서, Ar 은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-C₁-C₄알킬아미노, C₂-C₄알카노일, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₂알킬, C₁-C₂할로알킬 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 또는 3 치환체로 치환된다.

특정 실시태양에서, Ar 은 페닐, 피리딜, 티아졸릴, 티에닐, 피리다지닐 또는 피리미디닐이고, 이들의 각각의 상기 기술된 것처럼 0 내지 4 치환체로 치환되거나, 클로로, 플루오로, 히드록시, 시아노, 아미노, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₁-C₂알킬아미노, C₁-C₂할로알킬 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 치환체로 치환된다. 대표적인 Ar 기는 페닐, 피리딜 (예를 들면, 피리딘-2-일), 티아졸릴 (예를 들면, 1,3-티아졸-2-일), 티에닐 (예를 들면, 티엔-2-일) 또는 피리다지닐 (예를 들면, 피리다진-3-일)을 포함하는데, 그들의 각각은 클로로, 플루오로, 히드록시, 시아노, 아미노, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₂)알킬아미노, C₁-C₂알킬 및 C₁-C₂알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 치환체로 치환된다; 바람직하게는 그들의 각각은 플루오로, 클로로, 히드록시, C₁-C₂알킬, 시아노 및 C₁-C₂알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 치환체로 치환된다. 예를 들면 Ar 기는 2,6-디플루오로-페닐, 2,5-디플루오로-페닐, 5-플루오로-2-메틸-페닐, 피리딘-2-일, 3-플루오로-피리딘-2-일, 3-시아노-피리딘-2일, 3-트리플루오로메틸-피리딘-2-일, 3-히드록시-피리딘-2-일, 3-메톡시-피리딘-2-일, 6-플루오로-피리딘-2-일, 6-시아노-피리딘-2-일, 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일, 6-히드록시-피리딘-2-일 및 6-메톡시-피리딘-2-일 을 포함하는데, 이에 제한되지는 않는다.

특정 화합물에서, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 는 하기로부터 독립적으로 선택된다:

(a) 수소, 할로젠 또는 시아노; 및

(b) 하기 식의 기:



여기서:

(i) L 은 결합이고;

(ii) G 는 결합, NH, N(R_B), O, C(=O)O 또는 C(=O) 이고; 및

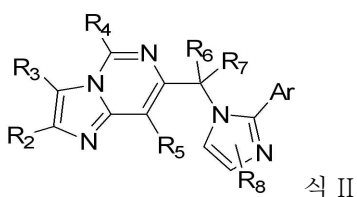
(iii) R_A 및 R_B (1) 수소 및 (2) C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₂알킬, (3- 내지 7-구성원의 헤테로시클로알킬)C₀-C₂알킬, 페닐, 티에닐, 피리딜, 피리미디닐, 티아졸릴 및 피라지닐로부터 독립적으로 선택되고, 이들의 각각은 히드록시, 할로젠, 시아노, 아미노, C₁-C₂알킬 및 C₁-C₂알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 치환체로 치환된다.

예를 들면, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 는 특정화합물에서, 수소, 히드록시, 할로젠, 시아노, 카르복사미도, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, C₂-C₆알킬 에테르, C₃-C₇시클로알킬, C₁-C₄히드록시알킬, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₁-C₆알콕시카르보닐, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, 페닐 및 피리딜로부터 독립적으로 선택된다. 대표적인 R₁ 및 R₄ 기는 수소, 메틸 및 에틸을 포함한다. 대표적인 R₂ 기는 수소, 시아노, 카르복사미도, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₁-C₄알콕시카르보닐, C₂-C₄알킬 에테르, C₃-C₇시클로알킬, C₁-C₂히드록시알킬, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 페닐 및 피리딜을 포함한다.

식I의 특정 화합물에서, R₅ 는 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₁-C₄알콕시 또는 모노- 또는 디-C₁-C₄알킬아미노이고, 이들의 각각은 할로젠, 히드록시, C₁-C₂알콕시, C₃-C₈시클로알킬, 페닐 및 페닐C₁-C₂알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 치환체로 치환된다. 대표적인 R₅ 기는 에틸, 프로필, 부틸, 에톡시 및 메톡시메틸을 포함한다.

특정 실시태양에서, R₆ 및 R₇ 은 둘다 수소이다.

식I의 특정 화합물은 또한 식II를 만족하는데, 이때, Z₁은 질소, Z₂ 는 CR₂ 이고 Z₃ 는 CR₃ 이다:



그러한 것들의 특정 화합물에서, R₂ 및 R₃ 는 수소, 시아노, 카르복사미도, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 트리플루오로메틸, 페닐, 피리딜, 메틸카르복실레이트 및 에틸카르복실레이트로부터 독립적으로 선택된다. 그러한 화합물들의 다른것들에서:

R₂ 및 R₃ 는 수소, 히드록시, 할로젠, 시아노, 카르복사미도, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, C₃-C₇시클로알킬, C₂-C₆알킬 에테르, C₁-C₄히드록시알킬, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₁-C₄알콕시카르보닐, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, 페닐 및 피리딜로부터 독립적으로 선택된다;

R₄ 는 수소 또는 C₁-C₄알킬이고;

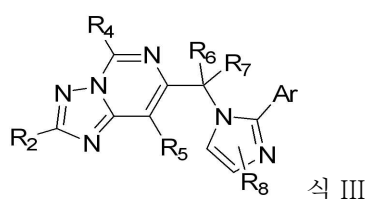
R₅ 는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₁-C₄ 알콕시, 또는 모노- 또는 디-C₁-C₄알킬아미노이고, 이들의 각각은 할로젠, 히드록시, C₁-C₂알콕시, C₃-C₈시클로알킬, 페닐 및 페닐C₁-C₂알콕시로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3 치환체로 치환된다;

R₆ 및 R₇ 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 할로젠이다;

R₈ 은 할로젠, C₁-C₂알킬 및 C₁-C₂알콕시로부터 선택된 0 또는 1 치환체를 나타낸다; 및/또는

Ar 은 페닐, 2-피리딜, 1,3-티아졸-2-일, 2-티에닐 또는 3-피리다지닐을 나타내고, 이들의 각각은 플루오로, 히드록시, C₁-C₂알킬, C₁-C₂할로알킬, 시아노 및 C₁-C₂알콕시로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3 치환체로 치환된다.

식I의 특정 화합물은 또한 식III를 만족하는데, 이때, Z₁ 및 Z₃는 질소이고, Z₂ 는 CR₂ 이다:



그러한 것들의 특정 화합물에서, R₂ 는 수소, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₃-C₇시클로알킬, C₂-C₄알킬 에테르, C₁-C₂히드록시알킬, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 페닐 및 피리딜로부터 선택된다. 그러한 화합물들의 다른 것들에서:

R₂ 은 수소, 히드록시, 할로젠, 시아노, 카르복사미도, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, C₃-C₇시클로알킬, C₂-C₆알킬 에테르, C₁-C₄히드록시알킬, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₁-C₄알콕시카르보닐, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, 페닐 및 피리딜로부터 선택된다;

R₄ 은 수소 또는 C₁-C₄알킬이다;

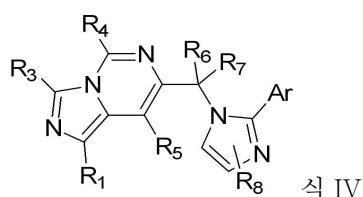
R₅ 는 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₁-C₄알콕시, 또는 모노- 또는 디-C₁-C₄알킬아미노이고, 이들의 각각은 할로젠, 히드록시, C₁-C₂알콕시, C₃-C₈시클로알킬, 페닐 및 페닐C₁-C₂알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 치환체로 치환된다;

R₆ 및 R₇ 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 할로젠이다;

R₈ 은 할로젠, C₁-C₂알킬 및 C₁-C₂알콕시로부터 선택되는 0 또는 1 치환체를 나타낸다; 및/또는

Ar 은 페닐, 2-피리딜, 1,3-티아졸-2-일, 2-티에닐 또는 3-피리다지닐을 나타내고, 이들의 각각은 플루오로, 히드록시, C₁-C₂알킬, C₁-C₂할로알킬, 시아노 및 C₁-C₂알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 치환체로 치환된다.

식I의 특정 화합물은 또한 식 IV를 만족하는데, 이때, Z₁ 은 CR₁, Z₂는 질소이고, Z₃ 는 CR₃ 이다:



그러한 특정 화합물에서, R_3 은 수소 또는 메틸이다. 그러한 화합물들의 다른것들에서:

R_1 은 수소, 할로젠, 또는 C_1 - C_6 알킬이다;

R_3 은 수소, 히드록시, 할로젠, 시아노, 카르복사미도, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_3 - C_7 시클로알킬, C_2 - C_6 알킬 에테르, C_1 - C_4 히드록시알킬, C_1 - C_2 할로알킬, C_1 - C_2 할로알콕시, C_1 - C_4 알콕시카르보닐, 모노- 및 디-(C_1 - C_4 알킬)아미노, 페닐 및 피리딜로부터 선택된다;

R_4 은 수소 또는 C_1 - C_4 알킬;

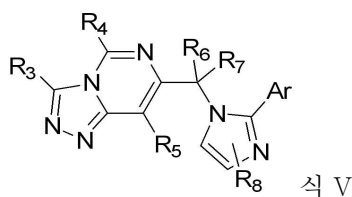
R_5 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_1 - C_4 알콕시, 또는 모노- 또는 디- C_1 - C_4 알킬아미노이고, 이들의 각각은 할로젠, 히드록시, C_1 - C_2 알콕시, C_3 - C_8 시클로알킬, 페닐 및 페닐 C_1 - C_2 알콕시로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3 치환체로 치환된다;

R_6 및 R_7 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 할로젠이다;

R_8 는 할로젠, C_1 - C_2 알킬 및 C_1 - C_2 알콕시로부터 선택되는 0 또는 1 치환체를 나타낸다; 및/또는

Ar 은 페닐, 2-피리딜, 1,3-티아졸-2-일, 2-티에닐 또는 3-피리다지닐을 나타내고, 이들의 각각은 플루오로, 히드록시, C_1 - C_2 알킬, C_1 - C_2 할로알킬, 시아노 및 C_1 - C_2 알콕시로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3 치환체로 치환된다.

식I의 특정 화합물은 또한 식V를 만족하는데, 이때, Z_1 및 Z_2 는 질소이고, Z_3 는 CR_3 이다:



그러한 것들의 특정 화합물에서, R_3 는 수소, 시아노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, C_2 - C_6 알킬 에테르, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알카노일, 피리딜 또는 카르복사미도 이다. 그러한 화합물들의 다른것들에서:

R_3 는 수소, 히드록시, 할로젠, 시아노, 카르복사미도, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_3 - C_7 시클로알킬, C_2 - C_6 알킬 에테르, C_1 - C_4 히드록시알킬, C_1 - C_2 할로알킬, C_1 - C_2 할로알콕시, C_1 - C_4 알콕시카르보닐, 모노- 및 디-(C_1 - C_4 알킬)아미노, 페닐 및 피리딜로부터 선택된다;

R_4 는 수소 또는 C_1 - C_4 알킬;

R_5 는 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_1 - C_4 알콕시, 또는 모노- 또는 디- C_1 - C_4 알킬아미노이고, 이들의 각각은 할로젠, 히드록시, C_1 - C_2 알콕시, C_3 - C_8 시클로알킬, 페닐 및 페닐 C_1 - C_2 알콕시로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3 치환체로 치환된다;

R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 할로젠이다;

R_8 은 할로젠, C_1 - C_2 알킬 및 C_1 - C_2 알콕시로부터 선택되는 0 또는 1 치환체를 나타낸다; 및/또는

Ar 은 페닐, 2-피리딜, 1,3-티아졸-2-일, 2-티에닐 또는 3-피리다지닐을 나타내고, 이들의 각각은 플루오로, 히드록시, C₁-C₂알킬, C₁-C₂할로알킬, 시아노 및 C₁-C₂알콕시 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3 치환체로 치환된다.

여기에 제공된 화합물은 표준 시험관 내 수용체 결합 측정법을 사용하여 결정된 바와 같이, GABA_A 수용체에의 리간드 결합을 탐지할 수 있게 변형 (조절)한다. 여기에 "GABA_A 수용체 리간드 결합 측정법"에의 인용은, 실시예 6에 제공된 표준 시험관 내 수용체 결합 측정법을 인용하기 위함이다. 간단히 말해서, 결합 측정법이 수행될 수 있는데, 이때 GABA_A 수용체 제조는 플루마제닐과 같은 표지된(예를 들면, ³H) 리간드 및 표지되지 않은 테스트 화합물과 함께 항은 보관된다. GABA_A 수용체에의 리간드의 결합을 탐지될 만큼 조절하는 화합물과 함께 항은 보관하면, GABA_A 수용체 제조에 결합된 표지의 양이, 화합물의 부존재시에 결합된 표지의 양에 비해, 감소되거나 또는 증가된다. 바람직하게는 그러한 화합물은 GABA_A 수용체에서 1μM 미만, 더 바람직하게는 500 nM, 100 nM, 20 nM 또는 10 nM 미만의 K_i를 보인다. 시험관 내에서의 결합을 측정하기 위해 사용된 GABA_A 수용체는 다양한 공급원으로부터 얻을 수 있는데, 예를 들면, 래트 겔질의 제조 또는 클론된 인간 GABA_A 수용체를 발현하는 세포로부터 얻을 수 있다.

특정 실시 태양에서는, 바람직한 화합물은 좋은 약리적 속성을 갖는데, 이는 구강 생 이용성 (치사량에 가까운 또는 바람직하게는 약학적으로 허용가능한 구강 복용량, 바람직하게는 2 그램 미만, 더 바람직하게는 1 그램 또는 200 mg 이하가, 탐지될 수 있는 시험관 내 효과를 제공할 수 있다), 낮은 독성 (바람직한 화합물은 약학적 효과 양이 환자에 투여될 때 비독성이다), 최소 부작용 (바람직한 화합물은 약학적 효과 양이 환자에 투여될 때 위약에 필적하는 부작용을 일으킨다), 낮은 혈청 단백질 결합, 및 적합한 시험관 내 및 생체 내 반감기 (선회되는 화합물은 Q.I.D. 복용, 바람직하게는 T.I.D. 복용, 더 바람직하게는 B.I.D. 복용 및 가장 바람직하게는 하루 한번 복용을 허용하는 생체내 반감기를 갖는다)를 포함한다. 몸체에서의 보체(complement) 활성화 부위로의 분배는 또한 바람직하다 (예를 들면, 중추신경계 장애를 치료하는데 사용되는 화합물은 바람직하게는 혈뇌장벽을 침투할 것이고, 반면에 말초 장애를 치료하는데 사용되는 화합물의 낮은 뇌 수준이 전형적으로 바람직하다).

당업계에 잘 알려져 있는 일상적인 측정법이 이들 속성을 평가하는데 그리고 특별한 용도에 있어서 우수한 화합물을 동정하는데 사용될 수 있다. 생이용성을 예측하는데 사용되는 측정법은 카코-2 세포 단층과 같은 인간 장 세포 단층을 가로질러 운송하는 것을 포함한다. 인간에서의 화합물의 혈뇌장벽의 투과는 화합물을 주입한 (예를 들면, 동맥내로) 실험실 동물에서 화합물의 뇌 수준으로부터 예측될 수 있다. 혈청 단백질 결합은 오라브코바 등(Oravcova, et al.) ((1996) *Journal of Chromatography B* 677:1-27)에 기술된 것과 같은 알부민 결합 측정법으로부터 예측될 수 있다. 화합물의 반감기는 복용량의 필요한 주기에 반비례한다. 화합물의 시험관내 반감기는 쿤즈 및 지션 (Kuhnz 및 Gieschen) ((1998) *Drug Metabolism and Disposition* 26:1120-27)에 기술된 마이크로솜(microsome) 반감기의 측정법으로부터 예측될 수 있다.

위에 기술된 바와 같이, 여기에 제공된 바람직한 화합물은 비독성이다. 일반적으로, 여기에 사용된 "비독성"이라는 용어는 상대적인 개념으로 이해되어야 하고 미국 식약청 ("FDA")에 의해 포유 동물 (바람직하게는 인간)에의 투여가 승인되었거나 또는 확립된 표준을 따른다면 미국 식약청에 의해 포유동물 (바람직하게는 인간)에의 투여가 승인될 수 있는 임의의 물질을 뜻하는 것으로 의도된다. 또한, 매우 선호되는 비독성 화합물은, 최소 약리적 효과량으로 투여될 때 또는 시험관내에서 GABA_A 수용체 리간드가 GABA_A 수용체에 결합하는 것을 억제하는데 충분한 농도로 세포에 접촉시킬 때, 일반적으로 하기 표준의 하나 이상을 만족한다: (1) 세포의 ATP 생산을 실질적으로 억제하지 않는다; (2) 심장 QT 간격을 상당히 연장하지 않는다; (3) 실질적인 간 확대를 일으키지 않는다; 또는 (4) 간 효소의 실질적인 방출을 일으키지 않는다.

여기서 사용된 세포 ATP 생산을 실질적으로 억제하지 않는 화합물은, 실시예 8에서 기술된 대로 테스트되었을 때, 세포 ATP 수준을 50%이상 감소시키지 않는 화합물이다. 바람직하게는, 세포를 실시예 8에 기술된 바와 같이 처리하면, 처리되지 않은 세포에서 탐지되는 ATP 수준의 80% 이상의 ATP 수준을 보인다. 매우 바람직한 화합물은, 화합물의 농도가 화합물에 대한 EC₅₀ 또는 IC₅₀보다 10배, 100배, 또는 1000배 일때, 세포의 ATP 생산을 실질적으로 억제하지 않는 화합물이다.

심장 QT간격을 상당히 연장시키지 않는 화합물은, 그 화합물에 대한 EC₅₀ 또는 IC₅₀와 동등한 혈청 농도를 산출하는 복용량을 투여하였을때, 기니 돼지, 미니 돼지, 또는 개의 심장 QT 간격 (심전도법으로 측정)의 통계적으로 의미있는 연장을 일으키지 않는 화합물이다. 특정의 바람직한 실시태양에서, 비경구적 또는 경구적으로 투여된 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5,

10, 40 또는 50 mg/kg 의 일회 복용량은 심장 QT 간격의 통계적으로 의미있는 연장을 일으키지 않는다. "통계적으로 의미있는"은, 학생의 T 테스트와 같은 통계적 유의성의 표준 지표 측정법을 사용하여 측정된 바와 같이, $p < 0.1$ 또는 더 바람직하게는 $p < 0.05$ 유의 수준에서, 대조군과 다른 결과를 의미한다.

만약 실험실 설치류 (예를 들면, 마우스 또는 래트)를 5-10일간 매일 화합물의 EC_{50} 또는 IC_{50} 에 동등한 혈청 농도를 산출하는 복용량으로 처치하여, 매치되는 대조군보다 100%에 불과한 간 대 체중 비율의 증가를 가져온다면, 화합물은 실질적으로 간 확장을 일으키지 않는 것이다. 훨씬 더 바람직한 실시태양에서, 그러한 복용량은 매치되는 대조군에 대해 75% 또는 50%보다 많은 간 대 체중 비율의 간 확장을 일으키지 않는다. 만약 설치류가 아닌 포유동물 (예를 들면, 개)이 사용되면, 그러한 복용량은, 매치되는 처치되지 않은 대조군 대비 50%를 초과하는, 바람직하게는 25%를 초과하는, 더 바람직하게는 10%를 초과하는, 간 대 체중 비율의 증가를 일으키지 않는다. 그러한 측정법에서 바람직한 복용량은 비경구적 또는 경구적으로 투여된 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 40 또는 50 mg/kg 을 포함한다.

마찬가지로, 만약 화합물의 EC_{50} 또는 IC_{50} 와 동등한 혈청 농도를 산출하는 복용량의 투여가, 실험실 설치류의 ALT, LDH 또는 AST의 혈청 수준을 매치되는 가성-처치된(mock-treated) 대조군 대비 3배 이상을 증가시키지 않는다면 (바람직하게는 2배 이하) 화합물은 간 효소의 방출을 실질적으로 증진시키지 않는 것이다. 더욱 더 바람직한 실시태양에서는, 그러한 복용량은 그러한 혈청 수준을 매치되는 대조군 대비 75% 또는 50% 이상 증가시키지 않는다. 다른 방안으로는, 만약, 시험관내 간세포 측정법에서, 화합물에 대한 EC_{50} 또는 IC_{50} 와 동등한 (시험관 내에서 간세포와 함께 접촉되고 항은 보관되는 배양 배지 또는 다른 그러한 용액에서의) 농도가, 매치되는 가성-처치된 대조군 세포로부터의 배지에서 발견되는 바닥선 수준 이상으로, 그러한 간 효소의 어느 것의, 배양 배지로의 방출의 탐지를 초래하지 않는다면, 화합물은 간 효소의 방출의 실질적인 증가를 일으키지 않는 것이다. 훨씬 더 바람직한 실시태양에서는, 그러한 화합물 농도가 화합물에 대한 EC_{50} 또는 IC_{50} 의 2배, 5배, 및 바람직하게는 10배일때, 바닥선 수준 이상의 배양 배지로의 그러한 임의의 간 효소의 방출이 탐지되지 않는다.

다른 실시태양에서는, 특정의 바람직한 화합물은, 화합물에 대한 EC_{50} 또는 IC_{50} 와 동등한 농도에서 CYP1A2 활성, CYP2A6 활성, CYP2C9 활성, CYP2C19 활성, CYP2D6 활성, CYP2E1 활성 또는 CYP3A4 활성과 같은 마이크로솜의 시토크롬 P450 효소 활성을 억제 또는 유도하지 않는다.

특정 바람직한 화합물은, 화합물에 대한 EC_{50} 또는 IC_{50} 와 동등한 농도에서, (예를 들면, 중국비단털쥐난소세포 시험관 미소핵 측정법, 마우스 림프종 측정법, 인간 림프구 염색체 이상 측정법, 설치류 골수 미소핵 측정법, 에임스 검사 등과 같은 표준 측정법에 의해 결정된 바와 같이) 염색체파손유발성 또는 돌연변이유발성이 아니다. 다른 실시 태양에서는 특정 바람직한 화합물은, 그러한 농도에서 자매 염색분체 교환 (예를 들면, 중국비단털쥐난소세포에서)을 유도하지 않는다.

탐지 목적을 위해, 하기에 더 자세히 논의된 바와 같이, 여기에 제공된 화합물은 방사성 동위 원소 표지 또는 방사선 표지될 수 있다. 그러한 화합물은 상기 기술된 것들과 동일하나, 하나 이상의 원자가, 자연에서 보통 발견되는 원자량 또는 질량과 다른 원자량 또는 질량을 갖는 원자에 의해 대체된다. 여기에 제공된 화합물에 삽입될 수 있는 동위 원소의 예는, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 과 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소와 염소의 동위 원소를 포함한다. 또한, 중수소 (즉, ^2H)와 같은 무거운 동위 원소로의 치환은, 생체 반감기의 증가 또는 복용량 요구량의 감소와 같은 더 큰 신진대사 안정성의 결과로 발생하는 치료상의 특정 이점을 제공할 수 있고, 그럼으로써 몇몇 경우에 더 바람직하다.

상기 지적된 바와 같이, 라세미체 및 광학 활성 형태와 같은 상이한 입체이성질체 형태는 본 발명에 포함된다. 특정 실시태양에서, 단일 거울상체 (즉, 광학 활성 형태)를 얻는 것이 바람직할 수 있다. 단일 거울상체를 얻는 표준 방법은 라세미체의 비대칭 합성 및 분해(resolution)이다. 라세미체의 분해(resolution)는 분리 제제(resolving agent)의 존재하에서의 결정화 또는 예를 들면, 키랄(chiral) HPLC 컬럼을 사용하는 크로마토그래피와 같은 기존의 방법에 의해 달성될 수 있다.

약학적 조성물

본 발명은 또한 하나 이상의 생리적으로 허용가능한 운반체 또는 부형제와 함께 여기에 제공된 화합물의 하나 이상을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 그러한 화합물들은 GABA_A 수용체 조절이 바람직한 환자들(예를 들면, 기억상실증(amanesia)의 유도로부터 이로움을 얻을 수 있는, 고통스런 절차를 겪고 있는 환자들, 또는 불안, 우울증, 수면장애, 인식 결함을 겪고 있는 사람들)을 치료하는데에 사용될 수 있다. 약학 조성물은, 예를 들면, 물, 완충액 (예를 들면, 천연 완충 식염

수 또는 인산염 완충 식염수), 에탄올, 광유, 식물성 기름(vegetable oil), 디메틸술폰사이드, 탄수화물 (예를 들면, 포도당, 만노스, 자당(sucrose) 또는 텍스트란), 만니톨, 단백질, 애주번트(adjuvants), 폴리펩티드 또는 글리신과 같은 아미노산, 항산화제, EDTA와 같은 킬레이팅제, 또는 글루타티온 및/또는 보존제(preservative)를 포함할 수 있다. 바람직한 약학 조성물은 인간 또는 다른 동물 (예를 들면, 개 또는 고양이와 같은 친구 동물)에의 경구 전달을 위해 조제된다. 원한다면, 추가의 중추신경계-활성제와 같은 다른 활성 성분들도 또한 포함될 수 있다.

약학 조성물은, 예를 들면 국소, 경구, 코, 직장 또는 비경구 투여 와 같은 임의의 적당한 투여 방식을 위해 조제될 수 있다. 여기에 사용된 용어 비경구란 피하, 피내, 혈관내 (예를 들면, 정맥내), 힘줄내, 척수, 두개내, 수막공간내 및 복강내 주사, 그리고 임의의 비슷한 주사 또는 주입 기법을 포함한다. 특정 실시 태양에서, 구강 용도에 적합한 형태의 조성물이 바람직하다. 그러한 형태는, 예를 들면, 정제, 구내정(troche), 로젠지(lozenge), 수성 또는 유성 현탁액, 분산 가능 분말 또는 알갱이, 유탁액(emulsion), 하드 또는 소프트 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르(elixir)를 포함한다. 또 다른 실시 태양에서, 본 발명의 조성물은 냉결건조제로서 조제될 수 있다.

구강 용도로서 의도된 조성물은 구미를 당기고 입맛에 맞게 하기 위해 감미제, 향료, 착색제 및 보존제와 같은 하나 이상의 구성 성분을 더 포함할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 생리적으로 허용가능한 부형제와의 혼합물로서 활성 성분을 포함한다. 그러한 부형제는, 예를 들면, 불활성 희석제 (예를 들면, 탄산 칼슘, 탄산 나트륨, 젓당, 인산 칼슘 또는 인산 나트륨), 과립화 및 분해제(disintegrating agent) (예를 들면, 옥수수 전분 또는 알긴산), 결합제 (예를 들면, 전분, 젤라틴 또는 아카시아) 및 윤활제 (예를 들면, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석(talc))를 포함한다. 정제는 코팅되지 않을 수도 있고 또는 알려진 기법에 의해 코팅되어 위장관에서의 분해 및 흡수를 지연시킬 수도 있고, 그럼으로써 오랜 기간동안 유지되는 활동을 제공한다. 예를 들면, 글리세릴 모노스테레이트 또는 글리세릴 디스테레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다.

경구 용도를 위한 조제는 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제 (예를 들면, 탄산 칼슘, 인산 칼슘 또는 카올린(kaolin))와 함께 혼합된 하드한 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 기름 배지 (예를 들면, 땅콩 기름, 액체 파라핀 또는 올리브 기름)와 혼합된 소프트 캡슐로서 제공될 수 있다.

수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 하나 이상의 부형제와 혼합된 활성 물질을 포함한다. 그러한 부형제는 현탁제 (예를 들면, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드로프로필메틸셀룰로스, 소듐 알지네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트래거캔스 고무 및 아카시아 고무); 및 분산 또는 습윤제 (레시틴과 같은 자연발생 인지질, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트와 같은 지방산과의 알킬렌 산화물의 축합 생산물, 헵타데카에틸렌옥시세탄올과 같은 긴사슬 지방족 알코올과의 에틸렌 산화물의 축합 생산물, 또는 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올리에이트와 같은 헥시톨 및 지방산으로부터 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 산화물의 축합 생산물, 또는 폴리에틸렌 소르비탄 모노올리에이트와 같은 헥시톨 무수물 및 지방산으로부터 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 산화물의 축합 생산물)를 포함한다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들면 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향료 및/또는 자당 또는 사카린과 같은 하나 이상의 감미제를 포함할 수 있다.

유성 현탁액은 활성 성분을 식물성 기름 (예를 들면, 아라키스 기름(arachis oil), 올리브 기름, 참깨 기름 또는 코코넛 기름) 또는 액체 파라핀과 같은 광유(mineral oil)에 현탁시킴으로서 조제될 수 있다. 유성 현탁액은 밀랍, 하드 파라핀 또는 세틸 알코올과 같은 비후제(thickening agent)를 포함할 수 있다. 하나 이상의 감미제 및/또는 향료는 첨가되어 입에 맞는 경구 제제를 제공할 수 있다. 그러한 현탁액은 아스코르브산과 같은 항산화제의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

물의 첨가에 의해 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산가능한 분말 및 알갱이는 분산 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와의 혼합에서 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁제는 상기 기술된 것들로 예를 들고 있다. 감미제, 향료 및 착색제와 같은 추가의 부형제가 또한 존재한다.

약학 조성물은 또한 물 내의 기름의 유탁액의 형태가 될 수 있다. 유성의 상(oily phase)은 식물성 기름 (예를 들면, 올리브 기름 또는 아라키스 기름) 또는 광유 (예를 들면, 액체 파라핀) 또는 그들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제 (emulsifying agents)는 자연 발생 고무 (예를 들면, 아카시아 고무 또는 트래거캔스 고무), 자연발생 인지질 (예를 들면, 콩, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨 유래의 부분 에스테르 또는 에스테르), 무수물 (예를 들면, 소르비탄 모노올리에이트) 및 지방산 및 헥시톨 유래의 부분 에스테르와 에틸렌 산화물의 축합 생산물(예를 들면, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트)일 수 있다. 유탁액은 또한 감미제 및/또는 향료를 포함할 수 있다.

시럽 및 엘릭시르는 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 자당과 같은 감미제로 조제될 수 있다. 그러한 조제는 또한 하나 이상의 점화제, 보존제, 향료 및/또는 착색제를 포함할 수 있다.

약학 조성물은 멸균된 주사가 가능한 수성 또는 유질의 현탁액으로서 제조될 수 있다. 사용된 운반체 및 농도에 따라 상기 화합물은 운반체에 현탁될 수도 있고 용해될 수도 있다. 그러한 조성물은 적합한 분산, 습윤제 및/또는 상기 언급된 것과 같은 현탁제를 사용하여 알려진 기술에 따라 조제될 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 운반체 및 용매로는, 물, 1,3-부탄디올, 링거 용액 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 또한, 멸균된, 고정된 기름이 용매 또는 현탁매로서 사용될 수 있다. 이 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 블랜드(bland) 고정 기름이 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산은 주사가 가능한 조성물의 제조에 사용이 발견된다. 국소 마취제와 같은 아주반트(adjunct), 보존제 및/또는 완충제가 운반체에 용해될 수 있다.

약학 조성물은 또한 좌제(예를 들면, 직장 투여)의 형태로 제조될 수 있다. 그러한 조성물은 약물을, 보통의 온도에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이기 때문에 직장에서 녹아 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제와 혼합하여 제조될 수 있다. 적합한 부형제는 예를 들면, 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

인간 외의 동물에 투여하기 위해서, 그 조성물은 또한 동물 먹이 또는 음료수에 첨가될 수 있다. 동물 먹이 및 음료수 조성물을 동물이 그 음식과 함께 조성물의 적절한 양을 섭취할 수 있도록 제조하는 것이 편리할 수 있다. 또한 상기 조성물을 먹이 또는 음료에 첨가하기 위한 기혼합물(premix)로서 조성물을 제공하는 것이 편리할 수 있다.

약학 조성물은 지효성(sustained release) 처방(투여 후 화합물의 서방 효과를 가져오는 캡슐과 같은 처방)으로 제조될 수 있다. 그러한 처방은 일반적으로 잘 알려진 기법을 사용하여 제조될 수 있고, 예를 들면, 경구, 직장 또는 피하 이식, 또는 소망하는 목표 부위에의 이식에 의해 투여될 수 있다. 그러한 처방에서의 사용을 위한 운반체는 생체적합적이고, 또한 생분해성일 수 있다; 바람직하게는 그 제제는 상대적으로 일정한 수준의 활성 화합물의 방출을 제공한다. 지효성(sustained release) 제제 내에 포함된 화합물의 양은 이식 부위, 방출율 및 예상지속시간, 및 치료 또는 예방되는 조건의 속성에 의존한다.

여기에 제공된 화합물은 상기 기술된 바와 같이, 약학적으로 유효한 양의 약학 조성물 내에 일반적으로 존재한다. 하루당 체중당 약 0.1mg 내지 약 140mg의 복용량 수준을 제공하는 조성물이 바람직하다 (하루당 인간 환자당 약 0.5mg 내지 약 7g). 단일 복용량 형태를 생산하는 운반체 물질과 결합될 수 있는 활성 성분의 양은 처리되는 숙주 및 특정 투여 모드에 따라 다양하다. 투여량 단위 형태는 일반적으로 약 1mg 내지 약 500mg의 활성 성분을 포함한다. 그렇지만 임의의 특정 환자에 대한 최적 복용량은 사용된 특정 화합물의 활성; 환자의 연령, 체중, 일반 건강, 성별 및 음식; 투여 시간 및 경로; 배출율; 약물 조합과 같은 임의의 동시 치료; 및 치료하고 있는 특정 질환의 타입 및 경중을 포함한 다양한 인자에 달려 있다는 것이 이해될 것이다. 최적의 복용량은 당업자에 잘 알려진 일상적인 테스트 및 절차를 사용하여 확립될 수 있다.

약학 조성물은, 불안, 우울증, 수면장애, 주의력결핍장애, 또는 단기 기억 상실 또는 알츠하이머성 치매와 같은 인식 장애와 같은 중추신경계 장애를 치료하기 위해 패키징될 수 있다. 패키징된 약학 조제는, 여기에 기술된 하나 이상의 화합물의 치료적으로 유효한 양이 들어있는 용기 및 상기 포함된 조성물이 중추신경계 장애를 치료하는 데 사용된다는 것을 지시하는 지시(예를 들면 표지)를 포함한다.

사용 방법

특정한 특징에서, 본 발명은 중추신경계 장애의 발달을 억제하는 방법을 제공한다. 다시 말하면, 여기에 제공된 치료방법은 기존의 장애를 치료하는 데 사용될 수 있고, 또는 예방하거나, 정도를 감소시키거나 또는 중추신경계 장애가 탐지되지 않는 환자에서의 그러한 장애의 개시를 지연시키는데 사용될 수 있다. 중추신경계 장애는 하기에 더 자세히 논의되고, 당업계에서 확립된 표준을 사용하여 진단 및 모니터링될 수 있다. 다른 방법으로는, 또는 이에 더하여, 여기에 제공된 화합물은 환자의 단기 기억을 향상시키거나 또는 건장한 환자의 수면을 유도하기 위해 투여될 수 있다. 상기 기술된 투약 및 치료 방법의 환자는 인간, 길들여진 친구 동물(개와 같은 애완동물) 및 가축을 포함한다.

투약의 주기는 사용된 화합물 및 치료 또는 예방하고자 하는 특정 질환에 따라 다양하다. 대개, 대부분의 장애의 치료에 대해, 하루에 4번 이하의 복용 요법이 바람직하다. 수면 유도 치료를 위해서는, GABA_A 수용체 리간드가 시험관 내에서 GABA_A 수용체에 결합하는 것을 억제하기에 충분한 뇌척수액의 농도에 급격히 도달하는 단일 투약이 바람직하다. 환자는 일반적으로 치료 또는 예방되는 조건에 적합한 분석을 사용하여 치료 효과에 대해 모니터링될 수 있고, 이것은 당업자에 익숙할 것이다.

바람직한 실시 태양에서, 여기에 제공된 화합물들은 그러한 치료에 필요한 환자를 치료하는데 사용된다. 일반적으로, 그러한 환자들은 치료적으로 유효한 양의 식I의 화합물 (또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)로 처치된다; 바람직하게는, 그 양은 중추신경계 장애의 하나 이상의 증상을 변경하는데 충분하다. $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ 및 $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ 수용체 서브타입에서 작용제로 작용하는 화합물들은 특히 공포 장애, 강박 반응성 장애 및 범불안 장애와 같은 불안 장애; 외상후 스트레스 및 급성 스트레스 장애를 포함하는 스트레스 장애를 치료하는데 특히 유용하다. $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ 및 $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ 수용체 서브타입에서 작용제로 작용하는 화합물들은 또한 우울 또는 양극성 장애, 정신분열증 및 수면 장애를 치료하는데 유용하고, 연령-관련 인식 저하 및 알츠하이머 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ 수용체 서브타입 또는 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ 및 $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ 수용체 서브타입에서 역작용제로 작용하는 화합물들은 다운 증후군으로부터 결과되는 장애를 포함하는 인식 장애, 알츠하이머 질환과 같은 신경변성 질환, 파킨슨씨 질환 및 뇌졸중 관련 치매의 치료에서 특히 유용하다. $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ 수용체 서브타입에서 역작용제로 작용하는 화합물들은 기억 손상 환자에서 기억, 특히 단기 기억의 향상을 통한 인식 장애의 치료에서 특히 유용하다; 반면에 $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ 수용체 서브타입에서 작용제로 작용하는 화합물들은, 기억상실증의 유도에 특히 유용하다. $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ 수용체 서브타입에서 작용제로 작용하는 화합물들은, 수면 장애 및 간질과 같은 경련성 장애를 치료하는 데 특히 유용하다. 벤조디아제핀 부위에서 길항제로 작용하는 화합물들은, 벤조디아제핀의 과량 복용의 효과를 반대로 하는 것 및 약물 및 알코올 중독을 치료하는 데 유용하다.

여기에 제공된 화합물 및 조성물들로 치료할 수 있는 중추신경계 장애는 하기를 포함한다:

우울증, 예를 들면, 대우울증, 기분저하 장애, 비정형 우울증, 양극성 장애, 양극성 장애의 우울상.

불안, 예를 들면, 범불안 장애 (GAD), 광장 공포증, 공황 장애 +/- 광장 공포증, 사회 공포증, 특정 공포증, 외상후 스트레스 장애, 강박 반응성 장애 (OCD), 기분저하증, 무드 불안 및 불안을 갖는 적응 장애, 분리 불안 장애, 예기 불안 급성 스트레스 장애, 적응 장애, 조울 정신병.

수면 장애, 예를 들면, 일차성 불면증, 하루 주기 수면장애, 수면이상 NOS, 악몽 장애, 야경증을 포함하는 사건수면, 우울 증 및/또는 불안 또는 다른 정신 장애 속발 수면 장애, 및 물질-유도된 수면 장애. 수면 장애의 대표적인 치료가능한 증상은, 예를 들면, 잠들기 힘들, 밤동안 과량의 껌, 너무 빨리 껌 및 깨어났을때 개운하지 않음을 포함한다.

인식 장애, 예를 들면, 알츠하이머 질환, 파킨슨씨 질환, 약한 인식 손상 (MCI), 연령-관련 인식 저하 (ARCD), 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, AIDS 연관 치매, 및 우울증 연관 치매, 불안 또는 정신병(psychosis) (정신분열증 및 환각 장애를 포함한다).

주의력결핍장애, 예를 들면, 주의력결핍장애 (ADD) 및 주의력결핍 및 과다활동 장애 (ADHD).

언어 장애, 예를 들면, 운동 틱(motor tic), 클로누스 말더듬(clonic stutteing), 유창하지 못함(dysfluency), 언어 봉쇄 (speech blockage), 말더듬증(dysarthria), 토우레트 증후군(Tourette's Syndrome) 및 로고스파즘(logospasm).

여기에 제공된 화합물 및 조성물들은 또한 환자에서의 단기 기억 (작업 기억)을 향상시키는데 사용될 수 있다. 단기 기억 손실을 향상시키기 위한 바람직한 치료적으로 유효한 양의 화합물은, 앞으로의 숫자 주의력 및 연속적인 기계적 방법 학습을 포함하는 단기 기억 기능의 임의의 표준 테스트에서 통계적으로 유의적인 향상의 결과를 가져오는데 충분한 양이다. 예를 들면, 그러한 테스트는 환자의 단어 또는 글자를 회상하는 능력을 평가하기 위해 설계될 수 있다. 다른 방도로는, 단기 기억 기능을 평가하기 위해 더 완성된 신경 물리적 평가가 사용될 수 있다. 단기 기억을 향상하기 위해 치료된 환자는, 그럴 필요는 없지만, 기억 손상이 진단 되어져 왔고, 또는 그러한 손상이 걸리기 쉽게 되어 있었다는 것으로 생각될 수 있다.

별개의 특징은, 본 발명은 다른 중추신경계 약제의 작용 (또는 치료 효과)을 강화하기 위한 방법을 제공한다. 그러한 방법은 여기에 제공된 화합물의 치료적으로 유효한 양을, 다른 중추신경계 약제의 치료적으로 유효한 양과 함께 투여하는 것을 포함한다. 그러한 다른 중추신경계 약제는, 하기를 포함하는데, 이에 제한되지는 않는다: 불안에 대해, 세로토닌 수용체 (예를들면, 5-HT_{1A}) 작용제 및 길항제; 불안 및 우울증에 대해, 뉴로킨인 수용체 길항제 또는 코르티코트로핀 방출 인자 수용체 (CRF₁) 길항제; 수면 장애에 대해, 멜라토닌 수용체 작용제; 및 알츠하이머 질환과 같은 신경병성 장애에 대해, 니코틴 작용제, 무스카린 제제, 아세틸콜린에스테레이즈 억제제 및 도파민 수용체 작용제. 특정 실시 태양에서, 본 발명은 여기에 제공된 GABA_A 작용제 화합물의 약학적으로 유효한 양을, SSRI와 조합으로 혼합 투여함으로써 선택적 세로토닌 재

섭취 억제제 (SSRIs)의 항우울 활성을 강화하는 방법을 제공한다. 치료적으로 유효한 양의 화합물은, 다른 중추신경계 약제와 혼합 투여될 때, 다른 중추신경계 약제를 단독으로 치료받은 환자와 비교하여, 환자의 증상의 변화가 탐지되는 결과를 가져오는 데 충분한 양이다.

본 발명은 또한 RO15-1788 과 같은 벤조디아제핀 화합물 (즉, 벤조디아제핀 고리 구조를 포함하는 화합물) 또는 GABA가 GABA_A 수용체에 결합하는 것을 억제하는 방법에 관한 것이다. 그러한 방법은, GABA_A 수용체를 발현하는 세포를, 실시예 6에 기술된 측정법에 의해 결정된, 시험관내서 GABA_A 수용체 리간드가 GABA_A 수용체에 결합하는 것을 억제하는 데 충분한 농도의 여기에 제공된 화합물에 접촉시키는 것과 관계가 있다. 이 방법은, 이에 제한되지는 않지만, 생체내에서 (예를 들면, 시험관내에서 벤조디아제핀 화합물 또는 GABA가 GABA_A 수용체에 결합하는 것을 억제하는 데 충분한 뇌척수액내의 화합물의 농도를 가져오는 양의 여기에 제공된 GABA_A 수용체 조절자가 주어진 환자에서) 벤조디아제핀 화합물이 GABA_A 수용체에 결합하는 것을 억제하는 것을 포함한다. 하나의 실시 태양에서, 그러한 방법은 벤조디아제핀 약물과량 복용을 치료하는 데 유용하다. 벤조디아제핀 화합물이 GABA_A 수용체에 결합하는 것을 억제하는 데 충분한 양의 GABA_A 수용체 조절자는, 실시예 6에 기술된 GABA_A 수용체 결합 측정법으로 쉽게 결정될 수 있다.

별개의 특징은, 본 발명은 여기에 제공된 GABA_A 수용체 조절자에 대한 다양한 시험관내 용도를 제공한다. 예를 들면, 그러한 화합물들은, 조직 절편과 같은 샘플내의 GABA_A 수용체의 탐지 및 위치결정용 탐침으로서, 수용체 활성 측정법에서 양의 대조군으로서, 후보 제제의 GABA_A 수용체와의 결합 능력을 측정하는 표준 및 시약으로서, 또는 양전자방출 단층촬영 (PET) 영상 또는 단일광자방출전산화단층촬영 (SPECT)을 위한 방사성 추적자로서 사용될 수 있다. 그러한 측정법은 생물체에서 GABA_A 수용체를 특징지우는데 사용될 수 있다. 그러한 화합물은 또한 잠재적 의약품이 GABA_A 수용체에 결합하는 능력을 측정하는데에 표준 및 시약으로서 유용하다.

샘플내에 GABA_A 수용체의 존재 또는 부존재를 측정하는 방법에서, 샘플은, 여기에 제공된 화합물과 함께, 그 화합물이 GABA_A 수용체에 결합하는 조건에서, 항은 보관될 수 있다. 그 후 샘플 내의, GABA_A 수용체에 결합하는 화합물의 양이 탐지된다. 예를 들면, 상기 화합물은 임의의 잘 알려진 기법(예를 들면, 여기 기술된 바와 같은 트리톱과 같은 방사선택으로 방사능 표지)을 사용하여 표지되고, 샘플(예를 들면, 배양된 세포의 표본, 조직 표본 또는 그것의 분량)과 함께 항은 보관될 수 있다. 적합한 항은 보관 시간은 일반적으로 그 기간 동안 일어난 결합 수준의 측정을 통해 결정될 수 있다. 항은 보관에 이어서, 결합되지 않은 화합물은 제거되고, 결합된 화합물은 사용된 표지에 적합한 임의의 방법(예를 들면, 방사선 표지 화합물에 대한 자가방사선술 또는 섬광계수; 분광 방법이 발광기 및 형광기를 탐지하는 데 사용될 수 있다)으로 탐지된다. 대조군으로서, 매치되는 샘플은 방사선 표지된 화합물 및 더 많은 양의 표지되지 않은 화합물로 동시에 접촉시킬 수도 있다. 결합되지 않은 표지된 및 표지되지 않은 화합물은, 그리고나서, 같은 방법으로 제거되고, 결합된 표지가 탐지된다. 탐지 가능한 표지가 대조군에서보다 테스트 샘플내에서 더 많으면, 샘플내에 GABA_A 수용체의 존재를 나타낸다. 배양된 세포 또는 조직 샘플에서의 GABA_A 수용체의 수용체 자가방사선술 (수용체 매핑)을 포함한 탐지 측정법은, 쿠하르(Kuhar)에 의해 기술된 Current Protocols in Pharmacology (1998) John Wiley & Sons, New York 의 8.1.1 내지 8.1.9 절에 기술된 대로 수행될 수 있다.

예를 들면, 여기에 제공된 화합물은 세포 또는 조직 샘플내에서 GABA_A 수용체를 탐지하는 데 사용될 수 있다. 이것은, GABA_A 수용체 조절자와 이전에 접촉되지 않았던, 매치되는 세포 또는 조직 샘플을 사용하여 완료될 수 있고, 이때 이들 중 하나 이상은 실험 샘플로서 준비되고, 하나 이상은 대조군 샘플로서 준비된다. 실험 샘플은 샘플을 탐지될 수 있도록 표지된 식I의 화합물에 접촉시킴(세포 및 조직 샘플내에서 RO15-1788가 GABA_A 수용체에 결합하는 조건하)으로서 준비된다. 대조군 샘플은 실험 샘플과 동일한 방식으로 제조되지만, 단 그것은 또한 표지된 조절자의 농도보다 높은 몰농도의 표지되지 않은 화합물과 접촉된다.

실험 및 대조 샘플은 그후 세척되어 결합되지 않은 탐지될 수 있게 표지된 화합물을 제거한다. 탐지될 수 있게 표지된 남아 있는 결합된 화합물의 양이 그후 측정되고, 실험 및 대조 샘플에서 탐지될 수 있게 표지된 화합물의 양이 비교된다. 세척된 실험 샘플에서, 세척된 대조군 샘플에서보다 더 많은 탐지될 수 있는 표지가 탐지되는 것은, 실험 샘플 내에 GABA_A 수용체의 존재를 나타낸다.

이 절차에서 사용된 탐지될 수 있도록 표지된 GABA_A 수용체 조절자는 방사성 표지 또는 직접적으로 또는 간접적으로 발광하는 표지로 표지될 수 있다. 이 절차에서 조직 절편이 사용되고, 표지가 방사성표지이면, 결합된 표지된 화합물은 자가 방사선술에 의해 탐지될 수 있다.

여기에 제공된 화합물은 또한 잘 알려진 다양한 세포 배양 및 세포 분리 방법내에서 사용될 수 있다. 예를 들면, 화합물은, 배양에서 스크리닝, 분석 및 성장을 위한 GABA_A 수용체-발현 세포를 고정하는 데에 사용하기 위해서, 조직 배양 플레이트 또는 다른 세포 배양 지지체의 내부 표면에 연결될 수 있다. 그러한 연결은, 상기 기술된 방법 뿐 아니라, 다른 표준 기법과 같은 임의의 적합한 기법에 의해 수행될 수 있다. GABA_A 수용체를 발현하는 세포의 선택이 허락된다면, 화합물은 또한 시험관 내에서 세포 동정 및 분류를 촉진시키는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 그러한 방법에 사용되는 화합물은 여기 기술된 바와 같이 표지된다. 하나의 바람직한 실시태양에서, 형광물질과 같은 형광 마커와 연결된 화합물은 세포와 접촉되는데, 이것은 다시 형광표지세포분리(FACS)에 의해 분석된다.

다른 특징은, 시험관 내 또는 생체 내에서 리간드가 GABA_A 수용체에 결합하는 것을 조절하기 위한 방법이 제공되는데, 이는 GABA_A 수용체를, 리간드가 수용체에 결합하기 적합한 조건에서 여기에 제공된 충분한 양의 GABA_A 수용체 조절자에 접촉시키는 것을 포함한다. GABA_A 수용체는, 용액내, 배양된 또는 분리된 세포 제조 또는 환자내에 존재 할 수 있다. 바람직하게는 GABA_A 수용체는 포유동물의 뇌에 존재한다. 대개, 수용체와 접촉되는 화합물의 양은, 예를 들면, 실시예 6에 기술된 결합 측정법에서, 시험관 내에서 GABA_A 수용체에의 리간드의 결합을 조절하기에 충분해야 한다.

여기에 제공된 것은 또한, 시험관 내 또는 생체 내에서, 플루마제닐을 수용체에 결합하기 적합한 조건하에서, GABA_A 수용체를 상기 기술된 화합물의 충분한 양과 접촉시킴으로써, 세포 GABA_A 수용체의 신호-전달 활성(특히, 염소 이온 전도)을 변경하는 방법이다. GABA_A 수용체는, 용액내, 배양된 또는 분리된 세포 또는 세포막 제조 내에, 또는 환자 내에 존재할 수 있고, 상기 화합물의 양은 시험관 내에서 GABA_A 수용체의 신호-전달 활성을 변경하기에 충분한 양일 수 있다. 특정 실시태양에서, 수용체와 접촉된 화합물의 양 또는 농도는 예를 들면, 실시예 6에 기술된 결합 측정법에서, 시험관 내에서 GABA_A 수용체에의 플루마제닐의 결합을 조절하기에 충분해야 한다. 신호 전달 활성의 효과는, 표준 기법을 사용하여 세포의 전기생리의 변형으로서 탐지될 수 있다. GABA_A 수용체의 신호-전달 활성을 변경하기에 충분한 화합물의 양 또는 농도는, 실시예 7에 기술된 측정법과 같은, GABA_A 수용체의 신호-전달 측정법에 의해 결정될 수 있다. 생체 내에서 GABA_A 수용체를 발현하는 세포는, 신경세포성 세포 또는 뇌세포일 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 그러한 세포는, 예를 들면 뇌척수액에 접촉시키는 것과 같이 상기 화합물을 포함하는 체액에 접촉시킴으로써, 여기에 제공된 화합물들의 하나 이상에 접촉시킬 수 있다. 시험관 내에서, 세포의 GABA_A 수용체의 신호 전달 활성의 변경은, 그러한 세포가 GABA의 존재하에서 본 발명의 화합물과 접촉될 때, GABA_A 수용체를 발현하는 세포의 전기생리의 탐지되는 변화로부터 결정될 수 있다.

세포내 기록 또는 패치-클램프 기록은 세포의 전기생리의 변화를 정량하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물이 주어진 동물의 행동의 재생가능한 변화는 또한 GABA_A 수용체를 발현하는 동물 세포의 전기생리에 변화가 발생했다는 것을 나타낸다.

화합물의 제조

여기에 제공된 화합물은 표준 합성 방법을 사용하여 일반적으로 제조될 수 있다. 출발 물질은 일반적으로 Sigma-Aldrich Corp. (미주리주, 세인트루이스)와 같은 시판원으로부터 쉽게 구할 수 있고 또는 여기 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 식I의 화합물의 제조에 적합한 대표적인 절차는 하기 스킴에 개략되는데, 이것은 본 발명의 범위 또는 정신을 거기에 나타난 특정 시약 및 조건에 제한하는 것은 아니다. 당업자는 그 시약 및 조건이 변형될 수 있고, 추가의 단계가 사용되어 본 발명에 포함되는 화합물을 제공할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 몇몇 경우에, 반응 기능성의 보호는 소망된 전환을 달성하기 위하여 필요할 수 있다. 일반적으로, 보호기 뿐만 아니라 그러한 기의 부착 및 제거에 필요한 조건은, 유기 합성의 당업자에 명백할 것이다. 하기 스킴에서 각각의 변형은 여기에 제공된 화합물의 기술에 일치하는 임의의 기를 뜻한다.

하기 스킴 및 실시예에 사용된 약어는 다음과 같다:

사용된 약어

Bu 부틸

Bu₃Sn 트리부틸 틴(tin)

CDCl₃ 중수소화(deuterated) 클로로포름

CNBr 브롬화 시아노겐

δ 화학적 이동(chemical shift)

DCM 디클로로메탄

DME 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르

DMF N,N-디메틸포름아미드

DPPF 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센

EtOAc 에틸 아세테이트

EtOH 에탄올

Eq. 당량

HOAc 아세트산

HPLC 고압 액체 크로마토그래피

¹H NMR 양성자 핵 자기 공명

Hz 헤르쯔

LC/MS 액체 크로마토그래피/ 질량 분광법

MeOH 메탄올

MS 질량 분광법

M+ 1 질량 + 1

NaOEt 소듐 에톡사이드(sodium ethoxide)

NMP 1-메틸-2-피롤리디논

nBuLi n-부틸 리튬

Pd/C 탄소 촉매에서 팔라듐(Palladium on carbon catalyst)

Pd(PPh₃)₄ 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (0)

Pd(Ph₃P)₂Cl₂ 디클로로비스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (II)

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 트리스(디벤질리딘아세톤) 디팔라듐 (0)

Ph_3P (또는 PPh_3) 트리페닐포스핀

Py 피리딘

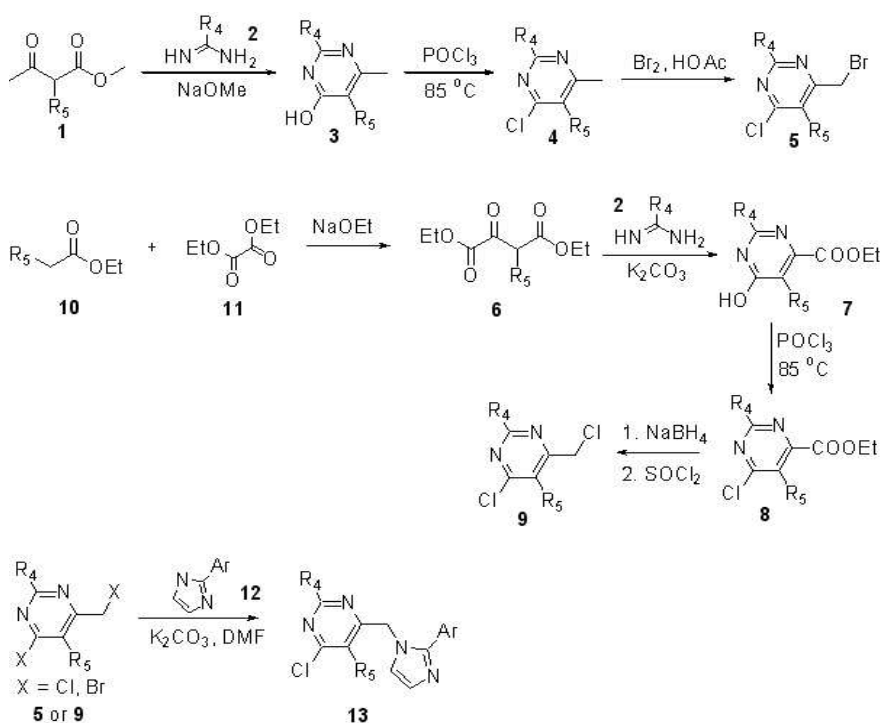
PTLC 제조용(preparative) 박층크로마토그래피

THF 테트라히드로퓨란

TLC 박층크로마토그래피

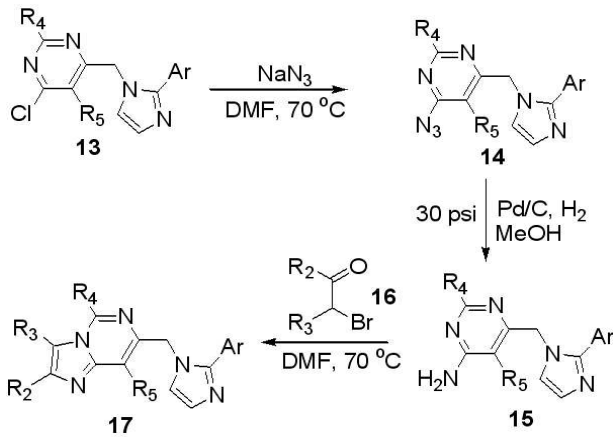
5. 반응 스킴

스킴 1



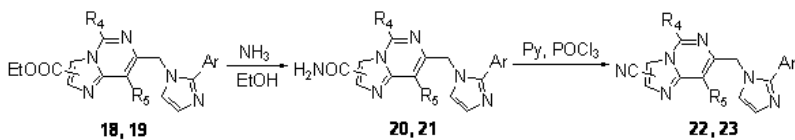
중간체인 6-클로로 피리미딘 화합물 13 은 스킴 1에 설명된 것처럼 브로모메틸 또는 클로로메틸 화합물 5 및 9 로 제조된다. 에스테르 1 과 아미딘 2의 축합은 메탄올내의 과량의 나트륨 메톡사이드의 처리로 달성된다. 3 을 POCl_3 로 처리하면 클로로-피리미딘 4를 얻는데, 이것은 85°C 에서 HOAc 내의 Br_2 로 브롬화되어 브로모메틸 피리미딘 5 로 변환될 수 있다. 마찬가지로, 에틸 에스테르 10 및 디에틸 옥살레이트 11 의 축합은 에탄올내의 소듐 에톡사이드의 처리로 쉽게 이루어질 수 있다. 그 결과 생성된 디에스테르 6 는 대응하는 환류되는 에탄올내의 아미딘 2 및 과량의 K_2CO_3 와 반응하여, 피리미딘 7을 생성한다. 7 에서 6-클로로-피리미딘 에스테르 8 로의 변환은 85°C 에서 POCl_3 의 처리에 의해 이루어진다. 그 다음에 화합물 8은 NaBH_4 환원에 의해 클로로메틸 피리미딘 9 로 변환되고, 티오닐 염소의 처리가 뒤따른다. 브롬 5 또는 염소 9는 과량의 K_2CO_3 존재하에서 DMF내의 이미다졸 12와 반응하여 화합물 13을 제공한다.

스킴 2



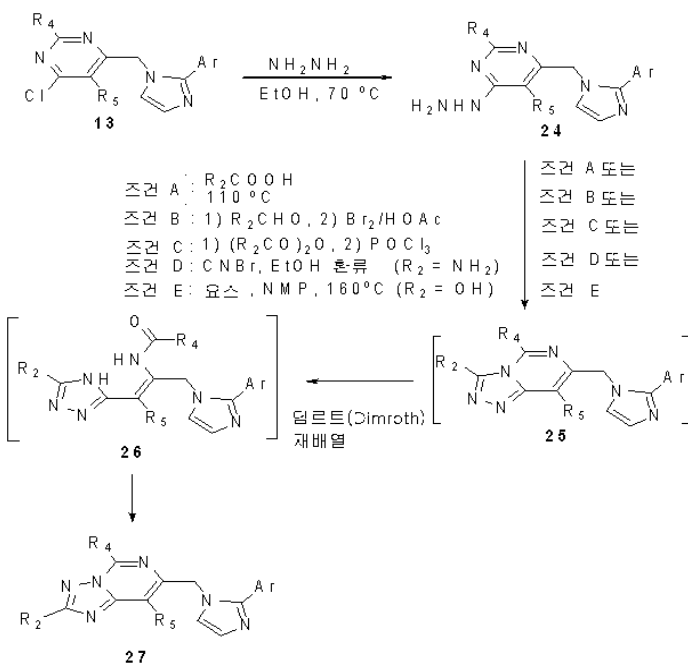
스킴 2는 화합물 13으로부터 식 17의 화합물의 합성을 설명한다. 70 °C에서 하루밤동안 DMF내의 NaN_3 로 13을 처리하면 대응하는 4-아지도-피리미딘 화합물 14를 얻는데, 이것은 수소화 반응에 의해 아미노-피리미딘 15로 변환될 수 있다. 마지막으로, 화합물 15는 DMF 내의 다양한 α -브로모 (클로로) 알데히드 또는 케톤 16과 반응하여 원하는 이미다졸이 융합된 피리미딘 화합물 17을 얻었다.

스킴 3



2- 또는 3-시아노 치환된 화합물이 스킴 3에 설명된 바와 같이 대응하는 에스테르로부터 제조되었다. 에스테르 18 또는 19 (스킴 2에 따라 제조됨)을 에탄올 내의 과량의 암모니아로 처리하여 아미드 20 및 21을 얻었는데, 이것은 피리딘 내의 과량의 POCl_3 와 함께 교반하여 시아노 화합물 22 및 23으로 변환될 수 있다.

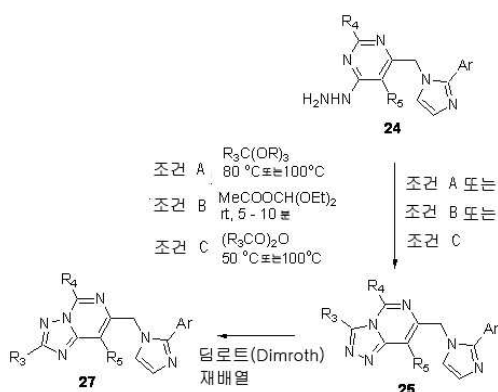
스킴 4



스킴 4는 [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘 27의 합성을 설명한다. 화합물 13을 히드라진으로 처리하면 중간체 24를 얻는다. 화합물 24의 화합물 27로의 변환은 조건 A-E 하에서 중간체 25 (재배열되지 않은 화합물, 1,2,4-트리아졸로

[4,3-c]피리미딘) 및 **26** 을 통해 딤로트(Dimroth) 재배열로 수행된다. R_2 의 성질에 따라 다양한 조건이 사용될 수 있다. 일반적으로, 조건 A는, R_2 가 방해되지 않는(unhindered) 지방족 그룹일 때 적용된다; 조건 B는, R_2 가 아릴기일 때 적용된다; 그리고 조건 C는, R_2 가 방해된(hindered) 지방족 그룹일 때 적용된다. 조건 D가 아미노 치환된 [1,2,4]트리아졸로 [1,5-c]피리미딘 (**27**, $R_2 = NH_2$)를 제공하는 반면, 히드록실 치환된 [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘 (**27**, $R_2 = OH$)은 조건 E가 적용될 때 얻어진다. 이들 모든 조건하에서 그 재배열 반응은 본질적으로 완성되어 재배열된 생산물 **27** 이 얻어진다. **27**의 R_2 기는 필요하다면 실시예에 나타난 것처럼 더 설명될 수 있다.

스킴 5

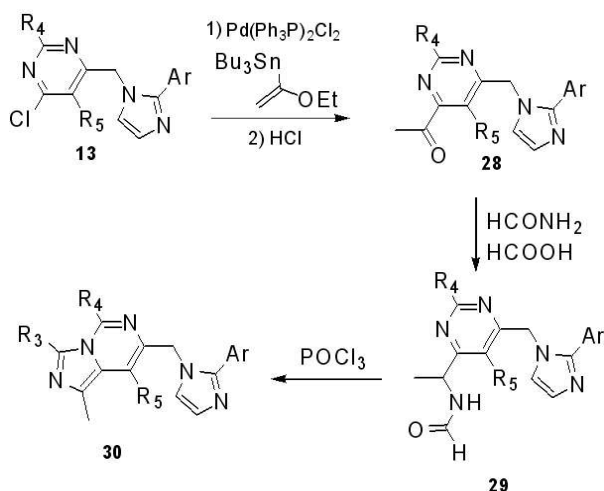


재배열되지 않은 산물, 1,2,4-트리아졸로[4,3-c]피리미딘 **25**를 합성하기 위해, 완화된 조건이 사용되어 스킴 5에 설명된 것처럼 폐환을 이루었다. 그래서, 화합물 **25**는 **24**로부터, 그 치환체 (R_3 , R_4 및 R_5)의 성질 및 출발 물질 이용가능성에 따라 다양한 조건 (스킴 5의 조건 A 내지 C)을 통해 제조되었다. 대개, 히드라진 **24**는 과량의 대응하는 $R_3C(OR)_3$ 또는 용매 없는 무수물 (조건 A 및 C)로 처리되었다. 반응 온도는 R_3 , R_4 및 R_5 의 성질에 따라 50 내지 100 °C로 한다. $R_3 = H$ 인 경우, 폐환은 실온에서 5내지 10분간 디에톡시메틸 아세테이트에 의해 수행되었다 (조건 B). 상이하게 치환된 1,2,4-트리아졸로[4,3-c]피리미딘 **25**의 형성을 위한 달라지는 조건은 하기 실시예에서 더 설명된다.

히드라진 **24**를 스킴 5에 기술된 폐환 시약으로 연장하여 처리하면, 또한 1,2,4-트리아졸로[1,5-c]피리미딘 **27**이 (딤로트 재배열을 통해) 또한 생성될 수 있다. 문헌 보고 (브라운 및 나가마츠 (1977) *Australian J. Chem.* 30:2515; 및 브라운 및 나가마츠 (1978) *Australian J. Chem.* 31:2505 및 그곳의 인용 문헌)와 일치하게, 1,2,4-트리아졸로[4,3-c]피리미딘 **25**의 1,2,4-트리아졸로[1,5-c]피리미딘 **27**로의 재배열은, 산 또는 염기로 처리하는 것 및 $R_3C(OR)_3$ 로 연장 처리하는 것까지도 포함하는 다양한 조건에 의해 결과된다. 또한, 스킴 4에 의해 설명된 것과 같이, 그 재배열을 이루는 다른 조건들은 (1) 카르복시산에서의 가열; (2) 그 히드라진 **24**를 알데히드로 처리하고, 아세트산 내에서 브롬 반응을 하는 것 (3) 무수물로 히드라진 **24**를 아실화하고, $POCl_3$ 로 처리; (4) 히드라진 **24**를 시아노젠 브롬과 함께 가열; (5) 히드라진 **24**를 NMP 내의 요소와 함께 가열이다.

이성질체 생산물인 1,2,4-트리아졸로[4,3-c]피리미딘 **25** 및 1,2,4-트리아졸로[1,5-c]피리미딘 **27**은 PTLC 또는 칼럼 크로마토그래피로 쉽게 분리시킬 수 있다. 여기에 기술된 1,2,4-트리아졸로[4,3-c]피리미딘 **25**은 그들의 대응하는 이성질체 **27**보다 더 극성이다. 여기에 기술된 1,2,4-트리아졸로[4,3-c]피리미딘 **25** 모두는 또한 그들의 이성질체 **27**로부터 ^1H NMR 스펙트럼에 의해 쉽게 구별된다. 여기에 설명된 1,2,4-트리아졸로[4,3-c]피리미딘 **25** 구조는, 또한 그들을 실온에서 0.1 N HCl로 처리함에 의해 그들을 대응하는 이성질체 **27**로 변환함으로써 더 확인될 수 있다.

스킴 6



스킴 6은 이미다졸이 융합된 피리미딘 **30**의 합성을 설명한다. 중간체 **13**은 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ 커플링 조건하에서 트리부틸렌 비닐에틸로 커플링 되고, 가수분해되어 케톤 **28** 을 얻는다. 케톤 **28** 을 포름아마이드 및 포름산으로 처리하고, POCl_3 에 의해 폐환되어 화합물 **30** 을 얻게 된다.

화합물은 방사성을 띤 하나 이상의 원자를 포함하는 전구체들을 사용하여 그들을 합성함으로써 방사성 표지가 될 수 있다. 각각의 방사성 동위 원소는 바람직하게는 탄소(예를 들면, ^{14}C), 수소(예를 들면, ^3H), 황(예를 들면, ^{35}S) 또는 요오드(예를 들면, ^{125}I)이다. 삼중수소가 표지된 화합물은 또한 삼중수소의 아세트산내의 백금-촉매에 의한 교환, 삼중수소의 트리플루오로아세트산 내의 산-촉매에 의한 교환, 또는 상기 화합물을 기질로 사용하여 삼중수소 가스로 이성분의(heterogenous)-촉매에 의한 교환을 통해 촉매적으로 제조될 수 있다. 또한 특정 전구체들은 삼중수소 가스로 삼중수소-할로젠 교환, 불포화 결합의 삼중 수소 환원, 또는 나트륨 보로트리타이드(borotritide)를 기질로 사용한 환원을 시킬 수도 있다. 방사성 표지된 화합물의 제조는 편의적으로 방사성 표지 검침 화합물들의 주문 합성을 전문으로 하는 방사성 동위원소 공급자에 의해 수행될 수 있다.

하기 실시예는 설명을 위해 하는 것이지 제한하기 위한 것은 아니다. 달리 명시되지 않으면, 모든 시약과 용매는 표준 상업 등급이고 추가의 정제 없이 사용된다. 여기에 설명된 출발 물질과 중간체는 일반적으로 상업적인 공급원으로부터 얻었고, 상업적으로 이용가능한 유기 화합물 또는 알려진 합성 방법을 사용하여 제조하였다.

실시예

하기 실시예에 기술된 출발 물질 및 다양한 중간체는 일반적으로 상업적인 공급원으로부터 얻을 수 있고, 상업적으로 이용가능한 유기 화합물 또는 알려진 합성 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 본 발명의 중간체를 제조하기 위한 적합한 방법의 대표적인 실시예는 또한 하기에 기술된다.

다음의 실시예에서, 여기의 화합물들의 특성화를 위한 LC/MS 조건은 다음과 같다:

1. 분석적인 HPLC/MC 기구: 분석은 워터스 600 시리즈 펌프 (Waters Corp. Milford, MA), 워터스 996 다이오우드 어레이 디텍터 및 길슨 215 오토-샘플러 (Gilson Inc, Middleton, WI), 마이크로매스® LCT 타임-오브-플라이트 일렉트로스프레이 이온화 질량 분석기를 이용하여 수행된다. 데이터는 OpenLynx Global Server™, OpenLynx™ 및 AutoLynx™ 프로세싱과 함께 MassLynx™ 4.0 소프트웨어를 사용하여 얻는다.

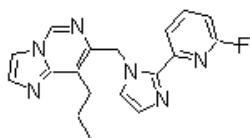
2. 분석적인 HPLC 조건: 4.6x50mm, Chromolith™ SpeedROD RP-18e 컬럼 (Merck KGaA, Darmstadt, 독일); UV 10 스펙트럼/초, 220-340nm summed; 유속 6.0 mL/분; 주입량 1 μL ;

구배(Gradient) 조건 - 이동상(mobile phase) A 는 95% 물, 0.05% TFA 가 들어있는 5% MeOH; 이동상 B 는 95% MeOH, 0.025% TFA가 들어있는 5% 물, 및 구배는 0-0.5 분 10-100% B, 100% B 에서 1.2 분까지 유지(hold), 10% B 로 1.21 분에서 복귀 주입-대-주입 주기(inject-to-inject cycle time)는 2.15분.

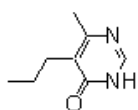
3. 분석적인 MS 조건: 모세관 전압 3.5kV; 원추 전압 30V; 물의 이탈(Desolvation) 및 원천 온도는 각각 350℃ 및 120℃ 이다; 0.22 초의 스캔 시간 및 0.05 분의 스캔 중간 지체(inter-scan-delay)를 갖는 181-750의 질량 범위.

실시예 1. 이미다조[1,2-c]피리미딘의 합성

A. 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘 (106)

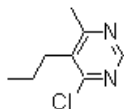


1 단계. 5-프로필-6-메틸-피리미딘-4-온 (100) 의 제조



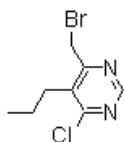
NaOMe (1.30 g, 24 mmol)이 실온에서 교반된 메탄올내의 포름아미딘(12 mmol)의 용액 (75 ml)에 첨가된다. 혼합물은 15분간 교반된다. 2-아세틸-펜타논산 메틸 에스테르 (10 mmol) 이 첨가되고 상기 혼합물은 실온에서 하루밤동안 교반된다. 아세트산 (0.72 g, 12 mmol)이 첨가되고 용매는 진공하에 제거된다. 물 (30 ml)이 그 잔류물에 추가되고, 그것은 2-부탄 (3 x 30 ml)으로 추출된다. 그 결합된 추출물은 염수(40ml)로 세척되고, 건조 (Na₂SO₄) 및 증발되어 노란 고체 (100)를 제공하는데, 그것은 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용된다.

2 단계. 5-프로필-4-클로로-6-메틸-피리미딘 (101)의 제조.



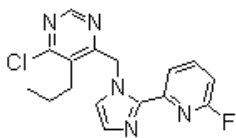
100 (10 mmol) 및 POCl₃ 의 혼합물 (25 ml)이 85℃에서 4 시간동안 가열된다. 그 용매는 진공에서 제거되고, EtOAc (30 ml) 및 물 (30 ml)이 그 잔류물에 추가된다. NaHCO₃ 는 수층의 pH가 7보다 커질때까지 조심스럽게 첨가된다. 층들은 분리되고 수층은 EtOAc (2 x 30 ml)로 추출된다. 조합된 추출물은 염수 (50 ml)로 세척되고, 건조되고 (Na₂SO₄), 증발된다. 잔류물을 6:1 EtOAc:헥산 으로 플래시(flash) 컬럼 정제하여 엷은 노란색 기름으로서 생산물 (101)을 얻는다.

3 단계. 5-프로필-6-브로모메틸-4-클로로-피리미딘 (102) 의 제조



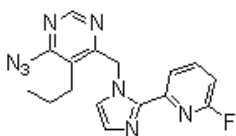
Br₂ (1.28 g, 8 mmol)는 85℃로 가열된 HOAc 내의 교반된 용액 101 (20 ml)에 한 방울씩 첨가된다. 첨가 후에, 그 혼합물은 1 시간 동안 85℃에서 교반된다. 용매는 진공에서 제거되고 EtOAc (25 ml) 및 NaHCO₃ (25 ml)이 잔류물에 첨가된다. 층들은 분리되고 그 유기층은 Na₂S₂O₃ 용액 (포화 15 ml)으로 세척되고 염수 (20 ml)에 의한 세척이 뒤따른다. 유기층은 건조되고(Na₂SO₄) 증발된다. 그 결과의 노란색 기름은 플래시 컬럼 (6:1 EtOAc:헥산)으로 정제되어 밝은 노란색 고체의 생산물 (102)를 제공한다.

4 단계. 6-클로로-4-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-5-프로필-피리미딘 (103)의 제조.



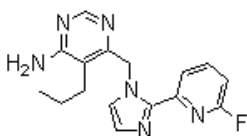
6-플루오로-2-(1H-이미다졸-2-일)-피리딘은 2001 년 12월 12일에 출원되고, 2003년 4월 10일에 US 2003/0069257 로 공개된 미국 특허출원 10/038,069 의 실시예 16에 기술된 대로 제조되는데, 그것은 화합물의 합성에 관해 그것이 공지한 것에 관해 페이지 31에서 인용에 의해 여기에 삽입된다. DMF내의 **102** 또는 5-프로필-6-클로로메틸-4-클로로-피리미딘 (둘 중 하나는 1 mmol), 6-플루오로-2-(1H-이미다졸-2-일)-피리딘 (163 mg, 1 mmol) 및 K₂CO₃ (552 mg, 4 mmol)의 혼합물 (6 ml)은 실온에서 하루밤동안 교반된다. 용매는 진공에서 제거되고, 잔류물에 EtOAc (10 ml) 및 물 (10 ml)이 첨가된다. 층들은 분리되고 그 수층은 EtOAc (10 ml)로 추출된다. 조합된 추출물은 염수 (10 ml)로 세척되고, 건조 (Na₂SO₄) 및 증발된다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 내의 5% MeOH로 PTLC 분리하면, 하얀색의 고체로서 생성물(**103**)을 얻는다.

5 단계. 6-아지도-4-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-5-프로필-피리미딘 (**104**)의 제조



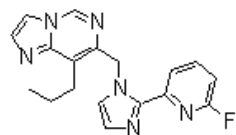
DMF내의 **103** (2.25 mmol) 및 NaN₃ (731 mg, 11.25 mmol) 의 용액 (15 ml)이 봉합된 튜브에서 70°C로 하루밤동안 가열된다. 용매는 진공에서 제거되고, 잔류물에 물 (10 ml) 및 EtOAc (10 ml)이 첨가된다. 층들은 분리되고 그 수층은 EtOAc (2 X 10 ml)로 추출된다. 조합된 추출물은 염수 (15 ml)로 세척되고, Na₂SO₄ 로 건조된다. 용매는 진공에서 제거되고, 그 결과의 노란 기름 (**104**)은 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용된다.

6 단계. 6-아미노-4-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-5-프로필-피리미딘 (**105**)의 제조



Pd/C (10%, 10 mg) 이 MeOH 내의 **104** (2 mmol) 용액(20 ml)에 첨가된다. 그 혼합물은 4 시간 동안 30 psi에서 H₂ 하에서 교반된다. 여과에 의해 촉매는 제거되고 그 여과액은 진공에서 증발된다. 그 결과의 옅은 노란 고체 (**105**)는 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용된다.

7 단계. 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘 (**106**)의 제조

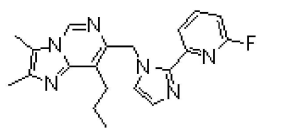
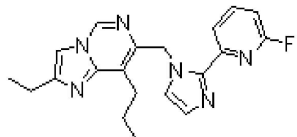
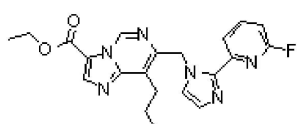
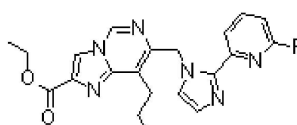
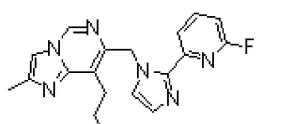
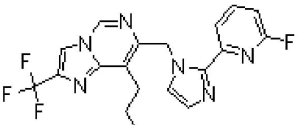
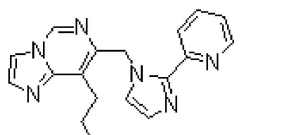
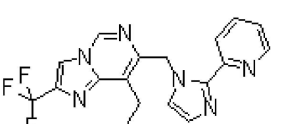


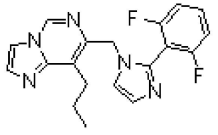
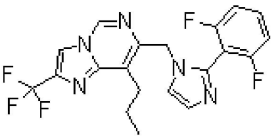
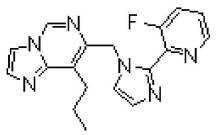
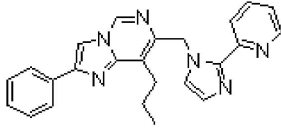
DMF 내의 **105** (1.2 mmol) 및 클로로아세트알데히드 (1 mL) 용액 (10 ml)이 봉합된 튜브에서 70°C로 하루밤동안 가열된다. 용매는 진공에서 제거되고, 잔류물에 EtOAc (15 ml) 및 물 (15 ml)이 첨가된다. 층들은 분리되고 그 수층은 EtOAc (15 ml)로 추출된다. 조합된 추출물은 염수 (15 ml)로 세척되고, 건조(Na₂SO₄) 및 증발된다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 내의 10% MeOH로 PTLC 분리하면, 하얀색의 고체로서 표제 화합물 (**106**)을 얻는다. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.78 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.83 (q, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.07-3.13 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).

B. 추가의 이미다조[1,2-c]피리미딘의 합성

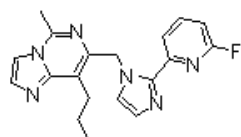
표 1에 나타난 화합물은 스킴 1과 2 및 실시예 1A에 설명된 방법을 통하여 합성된다. 표 1의 모든 화합물은 실시예 6의 리간드 결합 측정법에서 1 μ M 미만의 K_i를 보이고, 화합물 106 (상기) 및 119, 127 및 129 (하기)도 마찬가지이다.

[표 1]

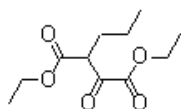
	화합물	이름	LC-MS / NMR
107		7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-2,3-디메틸-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘	LC-MS, M+1 365.1; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.52 (s, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.83 (q, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.04-3.08 (m, 2H), 2.41 (d, 6H), 1.64-1.70 (m, 2H), 0.96 (t, 3H).
108		2-에틸-7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘	LC-MS, M+1 365.2; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.70 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.83 (q, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.04-3.09 (m, 2H), 2.83 (q, 2H), 1.64-1.72 (m, 2H), 1.32 (t, 3H), 0.97 (t, 3H).
109		7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘-3-카르복실산 에틸 에스테르	LC-MS, M+1 409.2; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.77 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.82 (q, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.40 (q, 2H), 3.13-3.18 (m, 2H), 1.65-1.72 (m, 2H), 1.40 (t, 3H), 1.00 (t, 3H).
110		7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실산 에틸 에스테르	LC-MS, M+1 409.2; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.78 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.81 (q, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.44 (q, 2H), 3.15-3.21 (m, 2H), 1.68-1.75 (m, 2H), 1.40 (t, 3H), 1.00 (t, 3H).
111		7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-2-메틸-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘	LC-MS, M+1 351.1; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.69 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.83 (q, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.04-3.10 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.65-1.72 (m, 2H), 0.97 (t, 3H).
112		7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-8-프로필-2-트리플루오로메틸-이미다조[1,2-c]피리미딘	LC-MS, M+1 405.1; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.79 (s, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (q, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.12-3.17 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 2H), 0.97 (t, 3H).
113		8-프로필-7-(2-피리딘-2-일-이미다졸-1-일에틸)-이미다조[1,2-c]피리미딘	LC-MS, M+1 319.1; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.82 (s, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 3.04-3.10 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 2H), 0.96 (t, 3H).
114		8-프로필-7-(2-피리딘-2-일-이미다졸-1-일에틸)-2-트리플루오로메틸-이미다조[1,2-c]피리미딘	LC-MS, M+1 387.1; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.80 (s, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 7.20-7.19 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 3.10-3.15 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).

115		7-[2-(2,6-디플루오로-페닐)-이미다졸-1-일에틸]-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘	LC-MS, M+1 354.1; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.81 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.38-7.48 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.01 (t, 2H), 5.12 (s, 2H), 2.69-2.74 (m, 2H), 1.51-1.59 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).
116		7-[2-(2,6-디플루오로-페닐)-이미다졸-1-일에틸]-8-프로필-2-트리플루오로메틸-이미다조[1,2-c]피리미딘	LC-MS, M+1 422.1; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.82 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (t, 2H), 5.13 (s, 2H), 2.70-2.76 (m, 2H), 1.53-1.61 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).
117		7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘	LC-MS, M+1 337.1; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.80 (s, 1H), 8.44-8.46 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.77 (s, 2H), 2.91-2.96 (m, 2H), 1.59-1.67 (m, 2H), 0.96 (t, 3H).
118		7-[(피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-2-페닐-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘	LC-MS, M+1 394.5; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.78 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.36 (q, 1H), 7.16-7.23 (m, 3H), 6.09 (s, 2H), 3.09-3.14 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).

C. 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-5-메틸-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘 (119)

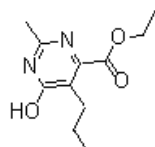


1 단계. 2-옥소-3-프로필-숙신산 디에틸 에스테르 (120)의 제조



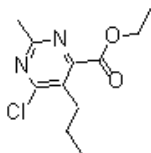
실온에서, 펜타논산 에틸 에스테르 (0.4 mol) 및 디에틸 옥살레이트 (스킴 1의 화합물 **11**) (73.1 g, 0.5 mol)의 혼합물이 EtOH내의 NaOEt (32.7 g, 0.48 mol) 용액 (250 ml)에 첨가되었다. 그 혼합물은 30분 동안 실온에서 교반되고, EtOH은 증류로 없어진다. 그 잔류물은 진공 증류로 정제되고, 이것은 깨끗한 기름으로서 생산물 (**120**)을 제공한다.

2 단계. 2-메틸-5-프로필-6-히드록시-피리미딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 (**121**)의 제조



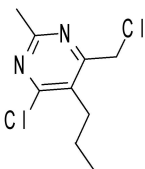
120 (20 mmol), EtOH (50 ml)내의 염산 아세트아미딘 (40 mmol) 및 K_2CO_3 (6.9 g, 50 mmol)의 혼합물이 70℃ 에서 하루밤동안 가열된다. 고체는 여과되고, 그 잔류물은 물 (30 ml)에 용해된다. 아세트산이 첨가되어 pH를 4로 조정한다. 그 혼합물은 CH_2Cl_2 (4 X 50 ml)로 추출되고 조합된 추출물은 염수 (100 ml)로 세척된다. 그 용액은 건조(Na_2SO_4) 및 진공 하에서 증발되어 옅은 노란색의 고체 (**121**)를 생성하는데, 이것은 다음 단계에서 직접 사용된다.

3 단계. 2-메틸-5-프로필-6-클로로-피리미딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 (**122**)의 제조



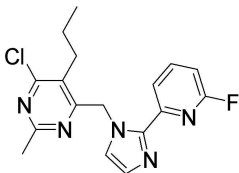
121 (10 mmol)과 $POCl_3$ 의 혼합물(25 ml)이 4 시간 동안 85℃에서 가열된다. 그 용매는 진공에서 제거되고, EtOAc (40 ml) 및 물 (30 ml)이 그 잔류물에 추가된다. $NaHCO_3$ 는 수층의 pH가 7보다 커질 때까지 조심스럽게 첨가된다. 층들은 분리되고 수층은 EtOAc (2 x 30 ml)로 추출된다. 조합된 추출물은 염수 (50 ml)로 세척되고, 건조되고 (Na_2SO_4), 증발된다. 잔류물을 3:1 EtOAc:헥산으로 플래시(flash) 컬럼 정제하여 옅은 노란색 기름으로서 생성물 (**122**)를 얻는다.

4 단계. 2-메틸-5-프로필-4-클로로메틸-6-클로로-피리미딘 (**123**)의 제조



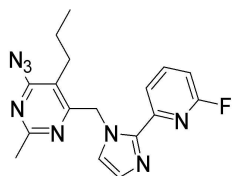
$NaBH_4$ (91 mg, 2.4 mmol)이 MeOH 내의 **122** (0.48 mmol)의 용액 (10 ml)에 첨가되고, 0℃로 냉각되고, 그 혼합물은 실온에서 하루밤 동안 교반된다. 용매는 진공에서 제거되고, 잔류물에 물 (10 ml) 및 EtOAc (10 ml)이 첨가된다. 층들은 분리되고 그 수층은 EtOAc (10 ml)로 추출된다. 조합된 추출물은 염수 (20 ml)로 세척되고, 건조(Na_2SO_4) 및 증발된다. 그 결과의 밝은 오일은 그 다음에 CH_2Cl_2 (5 ml)에 용해되고 티오닐 클로라이드(티오닐 클로라이드) (1 ml)이 첨가된다. 상기 혼합물은 4 시간 동안 실온에서 교반된다. 그리고 나서 그 용매는 제거된다. EtOAc (15 ml)이 잔류물에 첨가되고, 그것은 $NaHCO_3$ (15 ml) 및 염수 (15 ml)로 세척되고, 건조(Na_2SO_4) 및 증발된다. 잔류물의 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 황색을 띤 기름으로서 생성물 (**123**)을 얻는다.

5 단계. 4-클로로-6-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-5-프로필-피리미딘 (**124**)의 제조



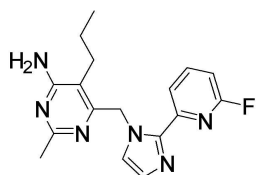
DMF (6 ml)내의 **123** (1 mmol), 상기 기술된 데로 제조된 6-플루오로-2-(1H-이미다졸-2-일)-피리딘 (163 mg, 1 mmol) 및 K_2CO_3 (552 mg, 4 mmol)의 혼합물이 실온에서 하루밤 동안 교반된다. 용매는 진공에서 제거되고, 잔류물에 EtOAc (10 ml) 및 물 (10 ml)이 첨가된다. 층들은 분리되고 그 수층은 EtOAc (10 ml)로 추출된다. 조합된 추출물은 염수 (10 ml)로 세척되고, 건조(Na_2SO_4) 및 증발된다. 잔류물을 CH_2Cl_2 내의 5% MeOH로 PTLC 분리하면, 하얀색의 고체로서 생성물 (**124**)을 얻는다.

6 단계. 4-아지도-6-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-5-프로필-피리미딘 (**125**)의 제조



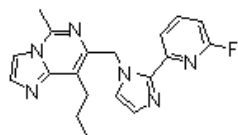
DMF 내의 **124** (2.25 mmol) 및 NaN_3 (731 mg, 11.25 mmol)의 용액 (15 ml)이 봉합된 튜브에서 하루밤동안 70°C로 가열된다. 용매는 진공에서 제거되고, 잔류물에 물 (10 ml) 및 EtOAc (10 ml)이 첨가된다. 층들은 분리되고 그 수층은 EtOAc (2 X 10 ml)로 추출된다. 조합된 추출물은 염수 (15 ml)로 세척되고, Na_2SO_4 로 건조된다. 용매는 진공에서 제거되고 그 결과인 노란색의 오일 (**125**)은 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용된다.

7 단계. 4-아미노-6-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-5-프로필-피리미딘 (**126**)의 제조



Pd/C (10%, 10 mg) 이 MeOH 내의 4-아지도-6-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-5-프로필-피리미딘 (2 mmol) (**125**)의 용액 (20 ml)에 첨가되고, 그 혼합물은 4시간동안, 30 psi 에서의 H_2 하에서 교반된다. 촉매는 여과되어 제거되고 그 여과액은 진공에서 증발된다. 그 결과인 옅은 노란색의 고체 (**126**)는 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용된다.

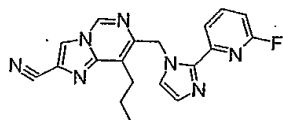
8 단계. 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-5-메틸-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘 (**119**)의 제조



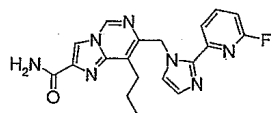
DMF 내의 **126** (1.2 mmol) 및 클로로아세트알데히드 (1 mL)의 용액(10 ml)이 봉합된 튜브에서 하루밤동안 70°C로 가열된다. 용매는 진공에서 제거되고, 잔류물에 물 (15 ml) 및 EtOAc (15 ml)이 첨가된다. 층들은 분리되고 그 수층은 EtOAc (15 ml)로 추출된다. 조합된 추출물은 염수 (15 ml)로 세척되고, 건조(Na_2SO_4) 및 증발된다. 잔류물을 CH_2Cl_2 내의 10%

MeOH로 PTLC 분리하면, 하얀색의 고체로서 표제 화합물 (**119**)을 얻는다; LC-MS, $M+1$ 351.1; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.10 (dd, 1H), 7.85 (q, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.01-3.07 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.60-1.67 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

D. 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보닐트릴 (**127**)의 합성



1 단계. 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실산 아마이드 (**128**)의 제조



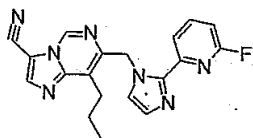
암모니아 가스를, 0℃에서 20분간 봉합된 튜브내의 EtOH 내의 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (**110**, 상기) (1 mmol)의 교반된 용액(7 ml)을 통해 통과시켰다. 상기 튜브는 봉합되고 2일간 90℃로 가열된다. 용매는 증발되고 그 잔류물 (**128**)은 다음 단계에서 추가의 정제없이 직접 사용된다.

2 단계. 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보니트릴 (**127**)의 제조

POCl₃ (0.5 ml)를 피리딘 내의 **128** (0.75 mmol) 용액 (3 ml)에 첨가하고, 그 혼합물을 실온에서 하루밤동안 교반한다. 용매는 증발되고 그 잔류물은 PTLC (CH₂Cl₂ 내의 5% MeOH)로 정제되어 생산물 (**127**)을 얻는다; LC-MS, M+ 1 362.1; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.77 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (q, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.11-3.17 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.01 (t, 3H).

E. 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘-3-카르보니트릴 (**129**)

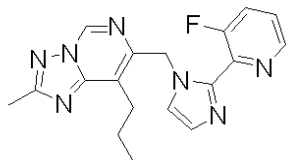
이 화합물은 상기 스킴 1 및 3에 기술되고 실시예 1D에 더 설명된 대로 합성되었다.



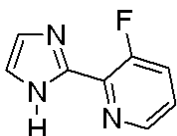
LC-MS, M+ 1 362.1; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.95 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.83 (q, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.17-3.22 (m, 2H), 1.68-1.75 (m, 2H), 1.01 (t, 3H).

실시예 2. [1,2,4]트리아졸로 [1,5-c]피리미딘의 합성

A. 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘 (**130**)



1 단계. 3-플루오로-2-(1H-이미다졸-2-일)-피리딘의 제조

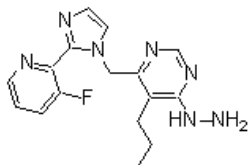


특정 화합물의 합성에서 출발물질(예를 들면, 상기의 절차에서 6-플루오로-2-(1H-이미다졸-2-일)-피리딘 자리)로 사용되는 3-플루오로-2-(1H-이미다졸-2-일)-피리딘은 다음과 같이 제조된다: n-BuLi (헥산 내에 2.5 M, 86 mL, 1.05 당량)이, 질소하의 -78℃에서 에틸 에테르내의 3-플루오로피리딘 (20 g, 0.206 mol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아

민 (31.3 mL, 0.206 mol)의 용액(350 mL)에 90 분 간격으로 한방울씩 첨가된다. 그 혼합물은 추가의 3시간동안 이 온도에서 교반된다. 그리고나서, 동일 온도에서 무수 DMF (45 mL) 가 첨가된다. 그 혼합물을 하루밤동안 실온으로 따뜻하게 한다. 물 (170 mL) 이 첨가되고 유기층이 분리된다. 수층은 에테르 (3 x 200 mL)로 추출되고, 그 다음에 에틸 아세테이트 (2 x 200 mL)로 추출된다. 조합된 유기층은 건조 (MgSO₄)되고 용매는 진공에서 제거된다. 조생산물은 칼럼크로마토그래피 (헥산:에테르 2:1)에 의해 정제되어 3-플루오로-피리딘-2-카르브알데히드를 노란색을 띤 기름으로서 얻는다.

0°C에서 글리옥살 (40% w/w H₂O, 16.0g, 0.110 mol) 및 암모늄 하이드록시드 (농축(con.) 29 mL) 을 MeOH 내의 3-플루오로-피리딘-2-카르브알데히드 (11.5 g, 0.092 mol) 용액(450 mL)에 첨가한다. 그 혼합물을 18시간 동안에 걸쳐서 실온으로 점진적으로 온도가 상승되도록 한다. 그 용매는 제거된다. 물 (100 ml)은 그 잔류물에 첨가되고 그 혼합물은 메틸렌 클로라이드 (5 x 150 ml)로 추출된다. 조합된 유기층은 염수 (2 x 100 ml)로 세척되고, 건조되고, 용매가 제거된다. 그 조생산물은 에틸 에테르 (200 mL)로 적정하여 3-플루오로-2-(1H-이미다졸-2-일)-피리딘을 고체로서 얻는다.

2 단계. {6-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-5-프로필-피리미딘-4-일}-히드라진 (131) 의 제조



EtOH (15 mL)내의 4-클로로-6-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-5-프로필-피리미딘 (실시예 1에 본질적으로 기재된 대로 5-프로필-6-브로모메틸-4-클로로-피리미딘 및 3-플루오로-2-(1H-이미다졸-2-일)-피리딘 으로부터 제조) (2.5g, 7.5 mmol) 및 히드라진 모노하이드레이트 (1.37 g, 27.4 mmol)의 혼합물이 봉합된 튜브에서 하루밤동안 70°C로 가열된다. 용매는 진공에서 제거되고, 그 잔류물은 에틸 아세테이트와 에틸 에테르로 적정된다. 여과에 의해 하얀색 고체 (131)을 얻는데, 이것은 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용된다.

3 단계. 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일-메틸]-2-메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]-피리미딘 (130)의 제조

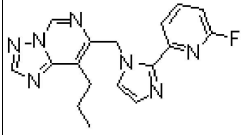
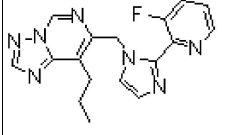
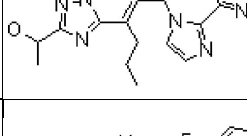
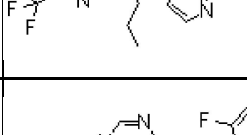
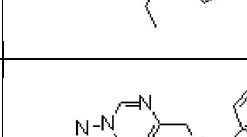
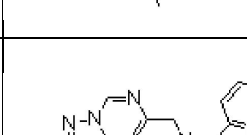
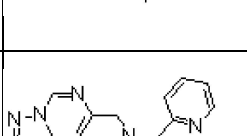
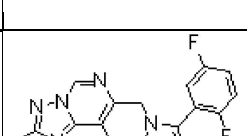
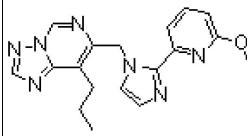
아세트산 내의 131 (2.5 g) 의 용액(25 mL)이 봉합된 튜브에서 하루밤 동안 110°C로 가열된다. 과량의 아세트산은 진공에서 제거되고, 그 잔류물에 NaHCO₃ (aq.) (50 mL) 및 디클로로메탄 (150 mL)이 첨가된다. 유기층은 분리되고 그 수층은 디클로로메탄 (2 x 40 mL)으로 추출된다. 조합된 유기층들은 건조(NaSO₄) 및 용매 제거를 행한다. 그 조 생산물 (130)은 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 내의 5% MeOH)에 의해 분리된다; LC-MS, M+ 1 352.1; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.03 (s, 1H), 8.38 (dt, 1H), 7.53 (td, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.83 (s, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.70-1.58 (m, 2H), 0.958 (t, 3H).

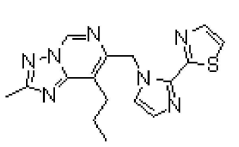
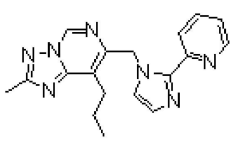
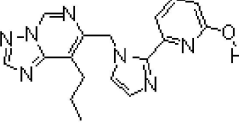
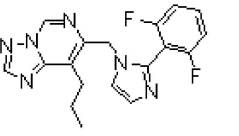
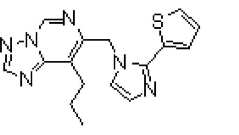
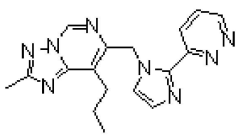
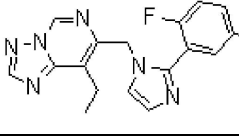
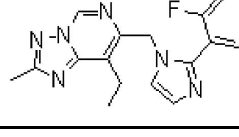
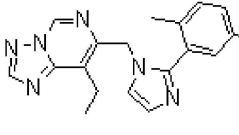
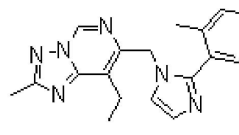
B. 추가의 [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘의 합성

표 2에 나타난 화합물은 스킴 1과 4 및 실시예 2A에 더 설명된 방법을 통하여 합성된다. 표 2의 모든 화합물은 실시예 6에 제공된 리간드 결합 측정법에서 1μM 미만의 K_i 를 보이고, 화합물 130 (상기) 및 155-158, 167, 171, 173-177 및 186-189 (하기)도 마찬가지이다.

[표 2]

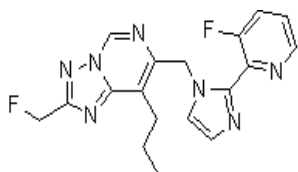
화합물	이름	LC-MS / NMR
132	7[2(6플루오로피리딘2일)이미다졸1일메틸]2메틸8프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5c]피리미딘	LC-MS, M+1 352.1; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.01 (s, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.12 (q, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.63-1.78 (m, 2H), 1.02 (t, 3H).

133		7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	LC-MS, M+1 338.1; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.15 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.16 (q, 2H), 1.63-1.78 (m, 2H), 1.02 (t, 3H).
134		7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	LC-MS, M+1 338.1; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.16 (s, 1H), 8.40 (dt, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.55 (dt, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 5.88 (s, 2H), 2.99 (t, 2H), 1.62-1.71 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).
135		1-{7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-일}-에탄올	LC-MS: Calc 381.4; Found 382.1 (M+1).
136		7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-8-프로필-2-트리플루오로메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.19 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.02 (q, 2H), 1.62-1.75 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).
137		7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-2-메톡시메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.08 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.98 (q, 2H), 1.60-1.75 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).
138		7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-2-메톡시메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.08 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.15 (q, 2H), 1.63-1.79 (m, 2H), 1.01 (t, 3H).
139		2-시클로부틸-7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.02 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.75-3.86 (m, 1H), 3.12 (q, 2H), 2.41-2.55 (m, 4H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.63-1.79 (m, 3H), 1.01 (t, 3H).
140		8-프로필-7-(2-피리딘-2-일-이미다졸-1-일에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.19 (s, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.17-7.28 (m, 3H), 6.18 (s, 2H), 3.11 (q, 2H), 1.65-1.78 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).
141		7-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-이미다졸-1-일에틸]-2-메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.05 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.08-7.22 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 2.75 (q, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.48-1.60 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).
142		7-[2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.21 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.25 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.93 (q, 2H), 1.51-1.62 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).

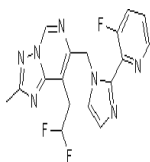
143		2-메틸-8-프로필-7-(2-티아졸-2-일-이미다졸-1-일레틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.06 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.08 (q, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.63-1.71 (m, 2H), 0.97 (t, 3H).
144		2-메틸-8-프로필-7-(2-피리딘-2-일-이미다졸-1-일레틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.04 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.13-7.22 (m, 3H), 6.13 (s, 2H), 3.06 (q, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.62-1.78 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).
145		6-[1-(8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일레틸)-1H-이미다졸-2-일]-피리딘-2-올	LC-MS: Calc 335.4; found 336.1 (M+1).
146		7-[2-(2,6-디플루오로-페닐)-이미다졸-1-일레틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.19 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.39-7.48 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 2.71 (q, 2H), 1.46-1.60 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).
147		8-프로필-7-(2-티오펜-2-일-이미다졸-1-일레틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.24 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.89 (q, 2H), 1.60-1.71 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).
148		2-메틸-8-프로필-7-(2-피리다진-3-일-이미다졸-1-일레틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.05 (dd, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 3.08 (q, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.63-1.77 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).
149		7-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-이미다졸-1-일레틸]-8-에틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.85 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 5.26 (s, 2H), 7.05-7.35 (m, 5H), 8.38 (s, 1H), 9.19 (s, 1H). LC-MS (M+1) 341.11.
150		7-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-이미다졸-1-일레틸]-8-에틸-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	$^1\text{H NMR}$ δ (CDCl_3) 1.11 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.60 (s, 3H), 2.82 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 5.22 (s, 2H), 7.05-7.35 (m, 5H), 9.06 (s, 1H). LC-MS (M+1) 355.12.
151		8-에틸-7-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-이미다졸-1-일레틸]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	$^1\text{H NMR}$ δ (CDCl_3) 1.15 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.16 (s, 3H), 2.78 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 5.11 (s, 2H), 7.01-7.30 (m, 5H), 8.38 (s, 1H), 9.20 (s, 1H). LC-MS (M+1) 337.15.
152		8-에틸-7-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-이미다졸-1-일레틸]-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	$^1\text{H NMR}$ δ (CDCl_3) 1.12 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.16 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.78 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 5.08 (s, 2H), 7.01-7.30 (m, 5H), 9.07 (s, 1H). LC-MS (M+1) 351.16.
			$^1\text{H NMR}$ δ (CDCl_3) 0.95 (t, 3H, J = 5.4 Hz), 1.39 (t, 3H, J = 5.7 Hz), 1.63 (p, 2H, J = 5.4 Hz), 2.93 (m, 4H), 5.83 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, J = 0.6 Hz)

디클로로메탄 내의 {7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-일}-메탄올 (화합물 **223**, 하기) (31mg, 0.08 mmol) 의 용액(5mL)에, N₂ 하의 실온에서 비스(2-메톡시에틸)아미노황 삼플루오르화물 (THF 내의 50%, 0.2ml)를 첨가한다. 그 혼합물은 두시간 동안 교반되고, 포화 NaHCO₃(10mL)에 부어넣고, CO₂ 생성(evolution)이 중지한 후에, 디클로로메탄으로 추출되고, 건조되고 (MgSO₄), 여과되고, 진공에서 증발된다. 5% MeOH/디클로로메탄 으로 PTLC를 수행하여 순수한 화합물 (**157**)을 얻는다. ¹H NMR: 0.98 (3H, t, J = 5.4 Hz), 1.67 (2H, m), 2.99 (2H, m), 5.69 (2H, d, J = 35.1 Hz), 5.88 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.22-7.31 (2H, m), 7.54 (1H, t, J = 6.0Hz), 8.39 (1H, s), 9.13 (1H, s). LCMS (M+ 1) 370.20.

F. 8-(2,2-디플루오로-에틸)-7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘 (158)

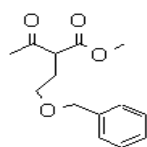


1 단계. 2-(2-벤질옥시-에틸)-3-옥소-부티르산 메틸 에스테르 (**159**)의 제조



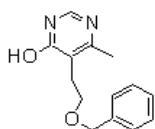
0℃에서 DME 내의 NaH (2.0g, 광유(mineral oil) 내의 60%) 현탁액(50 ml)에, DME 내의 메틸 아세토아세테이트 (5.8g, 50 mmol) 용액(10 mL)을 한방울씩 첨가한다. 상기 용액은 30 분 동안 실온에서 교반된다. NaI (7.5g) 을 한부분에 첨가하고, 벤질 브로모에틸 에테르 (10.75g, 50 mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물은 70-80℃에서 하루밤동안 교반된다. 형성된 고체가 제거된 후에, 그 용매는 제거된다. 잔류물은 헥산 대 에틸 아세테이트의 비율이 4:1인 컬럼에 의해 정제되어 빛깔이 없는 기름 (**159**)을 얻는다.

2 단계. 5-(2-벤질옥시-에틸)-6-메틸-피리미딘-4-올 (**160**)의 제조



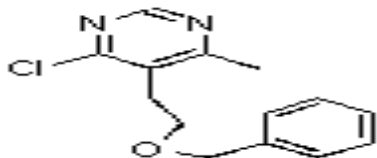
실온에서 NaOMe (2.75 g, 50 mmol) 이 MeOH 내의 포름아미딘 아세테이트 (25 mmol) 용액(75 ml)에 첨가된다. 그 혼합물은 15 분동안 교반된다. 2-(2-벤질옥시-에틸)-3-옥소-부티르산 메틸 에스테르 (20 mmol)가 첨가되고, 그 혼합물은 실온에서 하루밤동안 교반된다. 아세트산 (1.5 g, 20 mmol)첨가되고 그 용매는 진공에서 제거된다. 물 (30 ml)이 그 잔류물에 첨가되고 그 혼합물은 2-부탄 (3 x 30 ml)으로 추출된다. 조합된 추출물은 염수 (40 ml)로 세척되고, 건조되고 (Na₂SO₄) 및 증발되어 노란색 고체 (**160**)를 얻는다.

3 단계. 5-(2-벤질옥시-에틸)-4-클로로-6-메틸-피리미딘 (**161**)의 제조



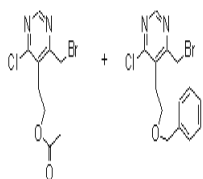
160 (4.1g, 17 mmol) 및 POCl_3 (10 ml)의 혼합물이 3시간 동안 70°C 로 가열된다. 용매는 진공에서 제거되고, 잔류물에 EtOAc (30 ml) 및 물 (30 ml)이 첨가된다. NaHCO_3 가 수층의 pH가 7보다 커질때까지 조심스럽게 첨가된다. 층들은 분리되고 그 수층은 EtOAc (2 x 30 ml)로 추출된다. 조합된 추출물은 염수 (50 ml)로 세척되고, 건조(Na_2SO_4) 및 증발된다. 잔류물을 플래시(flash) 컬럼 정제 (EtOAc:헥산 = 1:2)에 의해 옅은 노란색 기름으로서 생산물 (**161**)을 얻는다.

4 단계. 아세트산 2-(4-브로모메틸-6-클로로-피리미딘-5-일)-에틸 에스테르 (**162**) 및 5-(2-벤질옥시-에틸)-4-브로모메틸-6-클로로-피리미딘의 제조



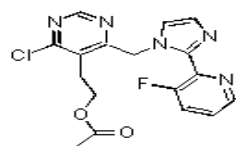
85°C 에서, HOAc 내의 5-(2-벤질옥시-에틸)-4-클로로-6-메틸-피리미딘 (2.1g, 8 mmol)의 교반되는 용액(20 ml)에, Br_2 (1.4 g, 8 mmol)가 첨가된다. 첨가후에, 그 혼합물은 추가의 1 시간 동안 85°C 에서 교반된다. 그 용매는 진공에서 제거되고, EtOAc (25 ml) 및 NaHCO_3 (25 ml)이 그 잔류물에 추가된다. 층들은 분리되고 유기층은 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액 (포화 15 ml)로, 그리고 이어서 염수 (20 ml)로 세척된다. 유기상은 건조되고 (Na_2SO_4), 용매는 증발된다. 그 결과의 노란색 기름은 플래시 컬럼 (EtOAc:헥산 = 6:1)에 의해 정제되어 5-(2-벤질옥시-에틸)-4-브로모메틸-6-클로로-피리미딘을 옅은 노란색 고체로서 얻고 아세트산 2-(4-브로모메틸-6-클로로-피리미딘-5-일)-에틸 에스테르 (**162**)를 얻는다.

5 단계. 아세트산 2-{4-클로로-6-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-피리미딘-5-일}-에틸 에스테르 (**163**)의 제조



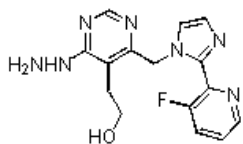
DMF (6 ml)내의 **162** (8.4 mmol), 3-플루오로-2-(1H-이미다졸-2-일)-피리딘 (상기 기술됨) (1.38 g, 8.4 mmol) 및 K_2CO_3 (1.17 g, 8.4 mmol)의 혼합물이 실온에서 하루밤동안 교반된다. 그 혼합물에, EtOAc (20 ml) 및 물 (10 ml)을 첨가한다. 유기층은 분리되고 그 수층은 EtOAc (3 x 10 ml)로 추출된다. 조합된 추출물은 염수 (10 ml)로 세척되고, 건조 (Na_2SO_4)되고 용매가 증발된다. 잔류물을 PTLC 분리하면 (CH_2Cl_2 내의 5% MeOH), 하얀색의 고체로서 생성물 (**163**)을 얻는다.

6 단계. 2-{4-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-6-hydrazino-피리미딘-5-일}-에탄올 (**164**)의 제조



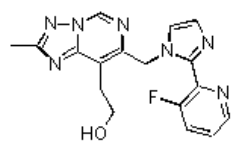
EtOH (20 mL)내의 **163** (1.72g, 4.6 mmol) 및 히드라진 모노하이드레이트 (0.95 g, 19 mmol)의 혼합물이 실온에서 하루 밤동안 70°C 로 가열된다. 용매는 진공에서 제거되고, 잔류물은 에틸 아세테이트와 에틸 에테르로 적정된다. 여과에 의해 하얀색 고체로서 생성물 (**164**)를 얻는다.

7 단계. 2-{7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-8-일}-에탄올 (**165**)의 제조



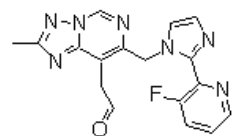
아세트산 내의 **164**의 현탁액(15 mmol)이 100℃에서 하루밤 동안 교반된다. 아세트산은 진공에서 제거되고, 잔류물에 NaHCO₃ (aq.) (50 mL) 및 디클로로메탄 (150 mL)이 첨가된다. 유기층은 분리되고 그 수층은 디클로로메탄 (2 x 40 mL)으로 추출된다. 조합된 유기층은 건조(NaSO₄)되고 용매는 제거된다. 그 조 생성물은 한시간동안 10% HCl로 교반된다. 혼합물은 포화 NaHCO₃로 중화되고, 디클로로메탄으로 추출되고, 건조되고, 용매는 제거된다. 상기 조 생성물은 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 내의 5% MeOH)에 의해 분리되어 생산물(**165**)을 얻는다.

8 단계. {7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-8-일}-아세트알데히드 (**166**)의 제조



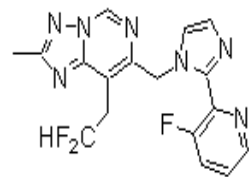
메틸렌 클로라이드 내의 데스-마르틴(Dess-Martin) (1.56g, 3.67 mmol) 용액(8 mL)이 메틸렌 클로라이드 내의 **165** (1.3g, 3.67mmol)의 용액(10 mL)에 첨가된다. 2시간 후에, 그 균일한 반응 혼합물은 에테르로 희석된다. 그 혼합물은 1.3 M NaOH 용액으로 세척되고 건조된다 (MgSO₄). 5% MeOH/메틸렌 클로라이드로 TLC를 하여 생성물 **166**을 얻는다.

9 단계. 8-(2,2-디플루오로-에틸)-7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘 (**158**)의 제조

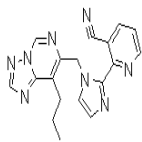


0℃에서 디클로로메탄 (5mL) 내의 **166** (30mg, 0.085 mmol)의 용액에, N₂하의 비스(2-메톡시에틸)아미노황 삼플루오르화물 (THF 내의 50%, 0.5ml)이 첨가된다. 상기 혼합물을 2시간동안 60℃에서 가열하고 포화 NaHCO₃ (10mL)에 부어 넣는다. CO₂ 방출이 정지된 후에, 그 혼합물은 디클로로메탄으로 추출되고, 건조되고 (MgSO₄), 여과되고, 진공하에 증발된다. 5% MeOH/디클로로메탄으로 PTLC를 수행하여 순수한 표제 생산물 (**158**)을 얻는다. ¹H NMR: 2.59 (3H, s), 1.67 (2H, m), 3.72 (2H, m), 5.88 (2H, s), 6.25 (1H, tt, J = 42.3, 3.3 Hz), 7.26-7.3 (3H, m), 7.543(1H, t, J = 6.0Hz), 8.35 (1H, s), 9.10 (1H, s). LCMS (M+ 1) 374.07.

G. 2-[1-(8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일메틸)-1H-이미다졸-2-일]-니코티노니트릴 (**167**)

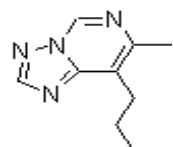


1 단계. 7-메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘 (**168**)의 제조



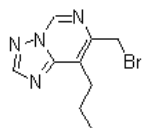
EtOH (15 mL)내의 4-클로로-6-메틸-5-프로필-피리미딘 (**101**) (500 mg, 2.93 mmol) 및 히드라진 모노하이드레이트 (880 mg, 17.6 mmol)의 혼합물이 봉합된 튜브에서 하루밤동안 100℃로 가열된다. 냉각시에, 용매는 제거되고, 잔류물에 물 (15 mL)이 첨가된다. 그 고체는 여과되고 물 (5 ml)과 에테르 (10 ml)로 세척된다. 그리고 나서 그 고체는 아세트산 (10mL) 내에서 봉합된 튜브에서 하루밤동안 110℃로 가열된다. 그 과량의 아세트산은 진공하에 제거된다. 그 잔류물은 수성 중탄산 나트륨(aqueous sodium bicarbonate)으로 중화되고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출된다. 건조에 의해, 용매는 제거되어 생산물 (**168**)을 얻는다.

2 단계. 7-브로모메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘 (**169**)의 제조



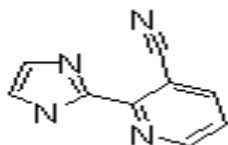
아세트산 (15 mL)내의 **168** (523 mg, 2.75 mmol) 및 브롬 (1.12 g, 7 mmol)의 혼합물이 봉합된 튜브에서 주말동안 110℃로 가열된다. 용매는 제거되고, 그 잔류물은 수성 중탄산 나트륨(aqueous sodium bicarbonate)으로 중화되고, 에틸 아세테이트로 추출된다. 건조에 의해 용매는 제거되고 그 조 생성물은 PTLC (에틸 아세테이트:헥산 1:1)에 의해 정제되어 생산물 (**169**)을 얻는다.

3 단계. 2-(1H-이미다졸-2-일)-니코티노니트릴 (**170**)의 제조



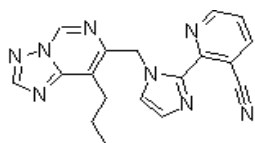
DMF (15 mL)내의 3-브로모-2-(1H-이미다졸-2-일)-피리딘 (본질적으로, Clews et al., *Synthesis* (2001):1549 에 기술된 대로 3-브로모-피리딘-2-카르보니트릴로부터 제조) (675 mg, 3 mmol), 아연 시안화물(zinc cyanide) (223 mg, 1.9 mmol), Pd₂(dba)₃ (137 mg, 0.15 mmol), DPPF (160 mg, 0.3 mmol) 및 물 (0.2 mL)의 혼합물이 15분간 아르곤에 의해 가스제거된다. 그리고 나서, 그 혼합물은 봉합된 튜브에서 하루밤 동안 40℃로 가열된다. 용매는 제거되고, 물 (30 mL)이 첨가되며, 그 혼합물은 메틸렌 클로라이드로 추출된다. 건조에 의해 (MgSO₄), 그 용매는 제거되고 그 결과의 고체는 에테르 (5 x 10 ml)로 세척되어 생산물 (**170**)을 얻는다.

4 단계. 2-[1-(8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일메틸)-1H-이미다졸-2-일]-니코티노니트릴 (**167**)의 제조

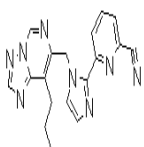


DMF (4 mL)내의 **169** (56 mg, 0.22 mmol), **170** (42 mg, 0.25 mmol) 및 K₂CO₃ (138 mg)의 혼합물이 실온에서 하루밤 동안 교반된다. 용매는 진공에서 제거된다. 물 (10 ml)이 첨가되고, 그 혼합물은 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)로 추출된다. 그 결합된 유기층이 건조되고 용매가 제거된다. 조 생성물은 PTLC (메틸렌 클로라이드 내의 5% MeOH)에 의해 정제되어 고체로서 표제 생산물 (**167**)을 얻는다. ¹H NMR 9.13 (s, 1H), 8.64-8.66 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07-8.10 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.02-3.08 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.00 (t, 3H).

H. 6-[1-(8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피리딘-2-카르보니트릴 (171)



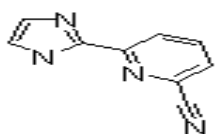
1 단계. 6-(1H-이미다졸-2-일)-피리딘-2-카르보니트릴 (172) 의 제조



0℃ 에서 글리옥살 (40% w/w H₂O, 20 mL) 및 수산화암모늄 (농축 40 mL)이 MeOH (620 mL)내의 6-클로로-피리딘-2-카르브알데히드 (0.127 mol; 본질적으로, 바커(vacher)등 (1998) *J. Med. Chem.* 41:5080 에 기술된 대로 2-클로로-6-메틸-피리딘 로부터 제조됨)에 첨가된다. 그 혼합물은 18 시간에 걸쳐 점차로 실온으로 따뜻해지도록 한다. 용매는 제거된다. 물 (125 mL)이 그 잔류물에 첨가되고 그 혼합물은 메틸렌 클로라이드 (5 x 150 mL)로 추출된다. 조합된 유기층은 염수 (2 x 100 mL)로 세척되고, 건조되고, 용매가 제거된다. 조 생성물은 에틸 에테르 (200 mL)로 적정되어, 하얀 고체로서 2-클로로-6-(1H-이미다졸-2-일)-피리딘 을 얻는다.

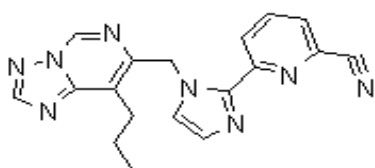
DMF (10 mL)내의 2-클로로-6-(1H-이미다졸-2-일)-피리딘 (800 mg, 4.45 mmol), 시안화 아연(zinc cyanide) (313 mg, 2.68 mmol), Pd₂(dba)₃ (122 mg, 0.133 mmol), DPPF (144 mg, 0.27 mmol) 및 물 (0.1 mL)의 혼합물이 15분간 아르곤에 의해 가스 방출을 행한다. 그리고 나서, 그 혼합물은 봉합된 튜브에서 하루밤동안 40℃로 가열된다. 용매는 제거되고 물 (30 mL)이 첨가되고, 그 혼합물은 메틸렌 클로라이드로 추출된다. 건조되면 (MgSO₄), 용매는 제거된다. 컬럼 분리 에 의해 생산물 (172)를 얻는다.

2 단계. 6-[1-(8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피리딘-2-카르보니트릴 (171) 의 제조

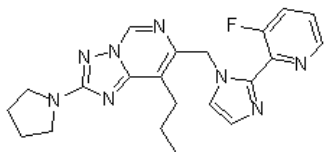


DMF (4 mL)내의 **169** (97 mg, 0.38 mmol), **172** (64 mg, 0.38 mmol) 및 K₂CO₃ (160 mg) 의 혼합물이 실온에서 하루밤 동안 교반된다. 용매는 진공에서 제거된다. 물 (10 mL)이 첨가되고, 그 혼합물은 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)로 추출된다. 그 조합된 유기층은 건조되고 용매는 제거된다. 조 생성물은 PTLC (메틸렌 클로라이드 내의 5% MeOH)에 의해 정제되어 고체로서 표제 화합물 (171)을 얻는다. ¹H NMR 9.12 (s, 1H), 8.49 (q, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.56 (q, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.11 (s, 2H), 3.13-3.19 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 2H), 1.02 (t, 3H).

I. 7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필-2-피롤리딘-1-일[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘 (173) 의 제조

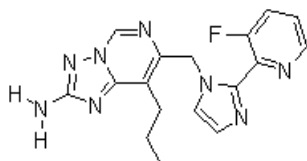


1 단계. 7-([2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸)-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-아민 (**174**)의 제조



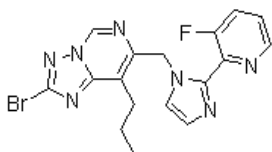
EtOH 내의 **131** (2.46 g, 7.52 mmol) 및 브롬화 시아노젠 (879 mg, 8.3 mmol)의 용액 (18 ml)이 4시간 동안 환류된다. 그 용매는 진공에서 제거되고 그 잔류물은 포화 수성 NaHCO_3 용액 (20 ml) 및 EtOAc (20 ml) 사이에 분획된다. 층들은 분리되고 그 수층은 EtOAc (2 X 30 ml)로 추출된다. 조합된 추출물은 염수 (15 ml)로 세척되고, 건조(Na_2SO_4) 및 증발된다. 그렇게 얻어진 고체는 에테르 (10 ml)로 세척되어, 옅은 노란색 고체 **174**를 얻는다.

2 단계. 2-브로모-7-([2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸)-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘 (**175**)의 제조



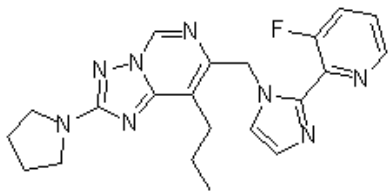
0°C 로 냉각된 수성 HBr (48%, 8 ml) 내의 **174** (788 mg, 2.24 mmol)의 용액에, 물 (2 ml)내의 NaNO_2 (232 mg, 3.36 mmol) 용액이 한방울씩 첨가된다. 그 혼합물은 0°C 에서 30분간 교반되고, CuBr (482 mg, 3.36 mmol)이 3부분 (in 3 portions)으로 첨가된다. 그 혼합물은 0°C 에서 30분간 교반되고 이어서 2시간동안 실온에서 따뜻해지도록 된다. 농축된 NH_4OH 가 용액의 pH가 7 이상이 될 때까지 한방울씩 첨가된다. 그 혼합물은 이어서 EtOAc (3 X 15 ml)로 추출되고 그 조합된 추출물은 염수 (15 ml)로 세척되고, 건조(Na_2SO_4) 및 증발된다. 얻어진 갈색의 고체는 에테르 (4 ml)로, 그 다음에는 헥산 (6 ml)으로 세척되어 옅은 갈색의 고체로서 **175**를 얻는다.

3 단계. 7-([2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸)-8-프로필-2-피롤리딘-1-일[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘 (**173**)의 제조

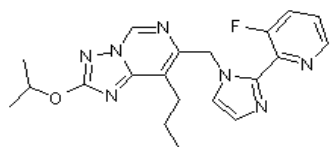


175 (77 mg, 0.185 mmol) 및 피롤리딘의 혼합물 (0.5 ml)이 실온에서 4시간동안 교반된다. 그 용매는 진공에서 제거되고 그 잔류물은 물 (5 ml)과 EtOAc (5 ml) 사이로 분획된다. 층들은 분리되고 그 수층은 EtOAc (2 X 5 ml)로 추출된다. 조합된 추출물은 염수 (5 ml)로 세척되고, 건조(Na_2SO_4) 및 증발된다. 잔류물을 CH_2Cl_2 내의 5% MeOH로 PTLC 분리하면, 하얀색의 고체로서 표제 화합물 **173**을 얻는다. ^1H NMR (δ , CDCl_3): 8.84 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.21-7.31 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.53-3.57 (m, 4H), 2.80-2.84 (m, 2H), 1.99-2.02 (m, 4H), 1.58-1.64 (m, 2H), 0.93 (t, 3H). LC-MS ($M + 1$), 407.10.

J. 7-([2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸)-2-이소프로폭시-8-프로필-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-c]피리미딘 (**176**)

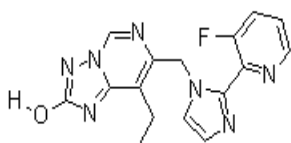


1 단계. 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-올 (**177**)의 제조



질소 하의 무수 NMP 내의 **131** (3.27, 10 mmol)의 용액 (3.6 mL)에 요소(1.60 g, 26 mmol)가 첨가된다. 그 결과의 혼합물은 160 °C로 가열되고 6 시간 동안 교반된다. 냉각시에, 그 반응 혼합물은 물 (80 mL)에 부어 놓여지고, pH는 염산염에 의해 7로 조정되고, 그 용액은 디클로로메탄 (50 ml x 4)으로 추출된다. 그 유기 용액은 무수 황산 나트륨으로 건조되고 농축되어 기름으로서 조 생산물 **177**을 얻는데, 이것은 그 다음 단계 반응에서 직접 사용된다.

2 단계. 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-이소프로폭시-8-프로필-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-c]피리미딘 (**176**)의 제조



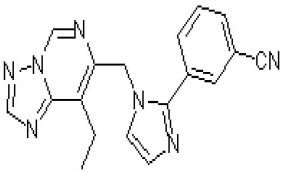
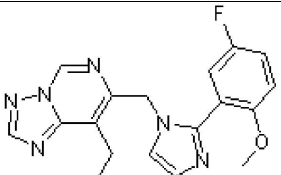
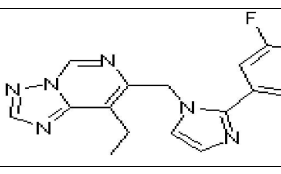
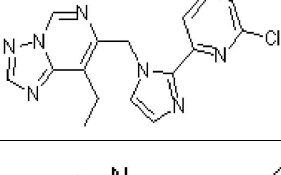
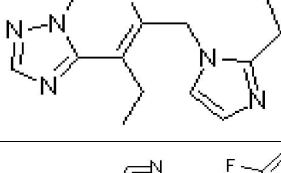
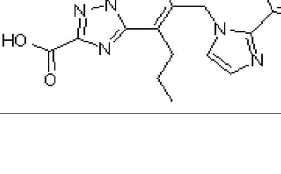
DMF 내의 화합물 **177**의 용액 (10 mL)에 무수 탄산염 나트륨(potassium carbonate) (2 당량) 및 2-아이오도프로판 (2 당량)이 첨가된다. 그 결과의 혼합물은 60°C에서 하루밤동안 교반된다. 냉각하고, 그 반응 혼합물은 물 (50 ml) 안으로 부어지고, 그 혼합물은 디클로로메탄로 추출되고, 황산 나트륨으로 건조된다. 그 유기 용액은 농축되고 PTLC로 정제되어 끈적끈적한 기름으로서 생산물 **176**을 얻는다. LCMS (M + 1) 396.3.

K. 추가의 [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘의 합성

표 3에 나타난 화합물은 상기 설명된 대로 합성된다.

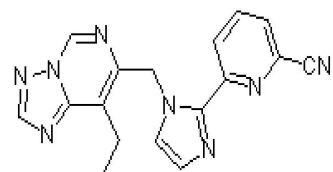
[표 3]

	화합물	이름	LC-MS (M+1)
178		7-[[2-(5-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸]-2-메틸-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	352.34
179		3-[1-[(8-에틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)메틸]-1H-이미다졸-2-일]벤조니트릴	330.37

180		8-에틸-7-{[2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1H-이미다졸-1-일]메틸}[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	353.36
181		8-에틸-7-{[2-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-1-일]메틸}[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	323.35
182		7-{[2-(6-클로로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-에틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	340.33
183		7-{[2-(2-클로로페닐)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-에틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	339.33
184		7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-카르복실산	382.34
185		6-[1-[(8-에틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일]메틸)-1H-이미다졸-2-일]피리딘-2-카르보이트릴	331.37

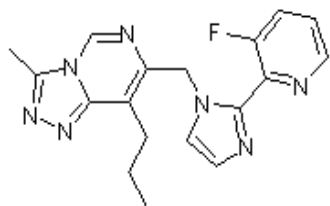
실시예 3. [1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘의 합성

A. 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일-메틸]-3-메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘 (186)



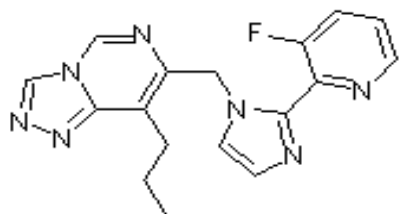
131 (620 mg, 0.7 mmol) 및 무수 아세트산 (2 mL)의 현탁액이 110℃에서 한시간동안 교반된다. NaHCO₃ (aq.) (10 ml) 및 디클로로메탄 (10 ml) 이 첨가된다. 유기층은 분리되고 그 수층은 디클로로메탄 (2 x 10 ml)으로 추출된다. 조합된 유기층은 건조(NaSO₄)되고 용매가 제거된다. 조 생성물은 PTLC (디클로로메탄 내의 5% 메탄올)에 의해 분리되어 **186** 을 산출한다; LC-MS, M+ 1 352.18; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.59 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.23-7.35 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.62-1.74 (m, 2H), 0.97 (t, 3H).

B. 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]-피리미딘 (187)



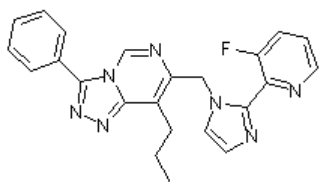
131 (30 mg, 0.09 mmol) 및 디에톡시메틸 아세테이트 (1 mL) 의 현탁액이 실온에서 10 분간 교반된다. NaHCO_3 (aq.) (10 ml) 및 디클로로메탄 (10 ml) 이 첨가된다. 유기층은 분리되고 그 수층은 디클로로메탄 (2 x 10 ml)으로 추출된다. 조합된 유기층은 건조(NaSO_4)되고 용매가 제거된다. 조 생성물은 PTLC (디클로로메탄 내의 10% 메탄올)에 의해 분리되어 **187** 을 산출한다; LC-MS, $M+1$ 338.15; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.87 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.23-7.34 (m, 3H), 5.79 (s, 2H), 3.02 (t, 2H), 1.66-1.76 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).

C. 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-3-페닐-8-프로필-[1,2,4]-트리아졸로[4,3-c]피리미딘 (188)의 제조



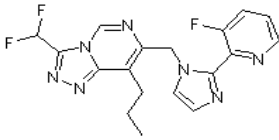
131 (0.5 g, 1.5 mmol) 및 트리메틸 오르토벤조에이트(orthobenzoate) (2 mL)의 현탁액이 110°C 에서 2시간동안 교반된다. NaHCO_3 (aq.) (10 ml) 및 디클로로메탄 (10 ml) 이 첨가된다. 유기층은 분리되고 그 수층은 디클로로메탄 (2 x 10 ml)으로 추출된다. 조합된 유기층은 건조(Na_2SO_4)되고 용매가 제거된다. 조생성물은 PTLC (2:1 아세톤:에틸 아세테이트)에 의해 분리되어 **188** 을 산출한다; LC-MS, $M+1$ 414.15; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.93 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.79-7.81 (m, 2H), 7.52-7.59 (m, 4H), 7.23-7.34 (m, 3H), 5.82 (s, 2H), 3.06 (t, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.02 (t, 3H).

D. 3-디플루오로메틸-7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘 (189)



131 (230 mg, 0.7 mmol) 및 디플루오로 무수 아세트산 (2 mL)의 현탁액이 50°C 에서 1시간 동안 교반된다. NaHCO_3 (aq.) (10 ml) 및 디클로로메탄 (10 ml) 이 첨가된다. 유기층은 분리되고 그 수층은 디클로로메탄 (2 x 10 ml)으로 추출된다. 조합된 유기층은 건조(NaSO_4)되고 용매가 제거된다. 조 생성물은 PTLC (12:1 에틸 아세테이트:아세톤)에 의해 분리되어 **189** 을 산출한다; LC-MS, $M+1$ 388.13; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.95 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.02-7.37 (m, 4H), 5.81 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 1.62-1.73 (m, 2H), 0.96 (t, 3H).

E. 8-에틸-7-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-이미다졸-1-일메틸]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘 (190) 이 상기 설명한 대로 합성된다. LC-MS ($M+1$) 373.34.

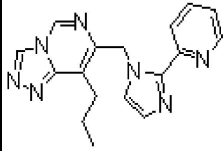
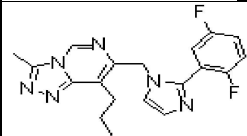
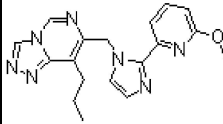
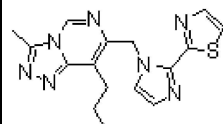
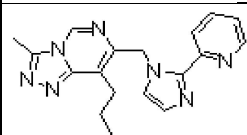
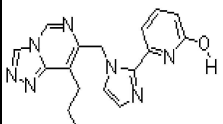
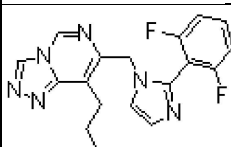
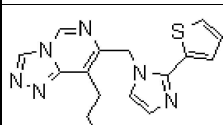
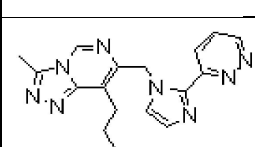
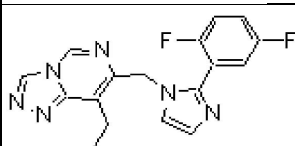
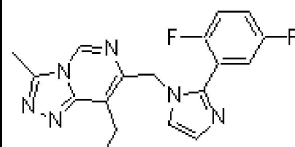
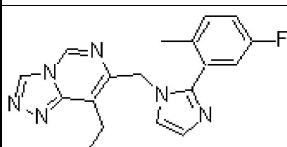


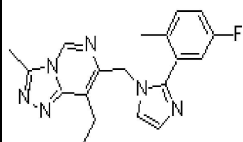
F. 추가의 [1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘의 합성

표 4에 나타난 화합물들은 상기 설명한 대로 및 실시예 3A-D에 예시된 대로 합성한다.

[표 4]

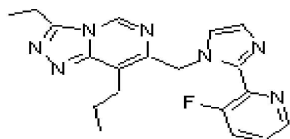
	화합물	구조
191	7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-3-메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘	
192	7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘	
193	7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘	
194	1-{7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-3-일}-에탄올	
195	7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-8-프로필-3-트리플루오로메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘	
196	7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-3-메톡시-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘	
197	7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-3-메톡시-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘	
198	3-시클로부틸-7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘	
199	8-프로필-7-(2-피리딘-2-일-이미다졸-1-일에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘	

200	7-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-이미다졸-1-일 에틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘	
201	7-[2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일 에틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘	
202	3-메틸-8-프로필-7-(2-티아졸-2-일-이미다졸-1-일 에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘	
203	3-메틸-8-프로필-7-(2-피리딘-2-일-이미다졸-1-일 에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘	
204	6-[1-(8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-7-일 에틸)-1H-이미다졸-2-일]-피리딘-2-올	
205	7-[2-(2,6-디플루오로-페닐)-이미다졸-1-일 에틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘	
206	8-프로필-7-(2-티오펜-2-일-이미다졸-1-일 에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘	
207	3-메틸-8-프로필-7-(2-피리다진-3-일-이미다졸-1-일 에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘	
208	7-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-이미다졸-1-일 에틸]-8-에틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘	
209	7-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-이미다졸-1-일 에틸]-8-에틸-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘	
210	8-에틸-7-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-이미다졸-1-일 에틸]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘	
211	8-에틸-7-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-이미다졸-1-일 에틸]-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘	

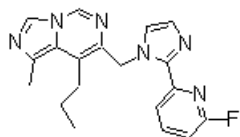
212	3-에틸-7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘	
-----	--	--

실시예 4. 이미다조[1,5-c]피리미딘 의 합성

A. 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-1-메틸-8-프로필-이미다조[1,5-c]피리미딘 (213)

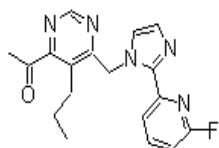


1 단계. 1-{6-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-5-프로필-피리미딘-4-일}-에탄올 (214) 의 제조



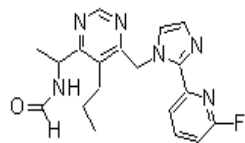
트리부틸틴비닐에틸에테르 (0.27g) 및 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (30 mg) 이 톨루엔 내의 4-클로로-6-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-5-프로필-피리미딘 (103) (0.168g) 의 용액(30 mL)에 첨가된다. 그 혼합물은 10분간 가스가 방출되고, 하루밤동안 110 °C로 가열된다. 그 용매는 진공하에 제거되고 조 생성물을 얻는다. LC-MS: (M+ 1) 368.13. 상기 조 생성물은 MeOH (15mL)에 용해된다. 6N 의 HCl (10 mL) 이 첨가되고 그 혼합물은 3시간동안 실온에서 교반된다. 용매는 제거되고 포화 NaHCO_3 로 중화되고, 에틸 아세테이트로 추출된다. 조합된 유기층은 건조되고, 용매는 제거되어 조 생성물을 얻는데, 그것은 디클로로메탄 내의 5% MeOH 로 TLC를 수행하여 정제되어 생산물 (214) 를 얻는다. ^1H NMR δ (CDCl_3) 1.01 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.67 (p, 2H, J = 7.2 Hz), 2.66 (s, 3H), 2.94 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 6.05 (s, 2H), 6.74 (dd, 1H, J = 6.0, 2.7 Hz), 7.10 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.83 (q, 1H, J = 6.0 Hz), 8.13 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.90 (s, 1H). LC-MS: (M+ 1) 340.14.

2 단계. N-(1-{6-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-5-프로필-피리미딘-4-yl}-에틸)-포름아미드 (215) 의 제조



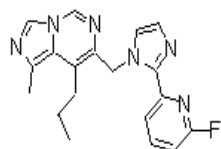
214 (0.1g) 및 포름산 (0.1mL)이, 160-180°C에서 2 mL 의 포름아미드에 첨가된다. 그 혼합물은 추가의 3시간 동안 160-180°C로 가열된다. 이 기간 동안, 추가의 포름산 (0.2mL) 이 첨가된다. 상기 혼합물은 실온으로 냉각되고 물 (10 mL)에 부어 넣는다. 상기 용액은 농축된 수산화 나트륨으로 적어도 pH 11의 염기성으로 만든다. 그 용액은 에틸 아세테이트로 추출된다. 조합된 유기층은 MgSO_4 로 건조되고, 용매는 제거되어 조 생성물을 얻는다. 메틸렌 클로라이드 내의 10% MeOH 로 PTLC 분리를 하여 표제 생산물 (215)를 얻는다. ^1H NMR δ (CDCl_3) 1.06 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.43 (d, 3H, J = 5.1 Hz), 1.55-1.72 (m, 2H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 1H), 5.52 (p, 1H, J = 5.4 Hz), 5.81 (d, 1H, J = 12.3 Hz), 6.08 (d, 1H, J = 12.3 Hz), 6.73 (dd, 1H, J = 6, 2.1 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 2.7Hz), 7.23 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.78 (q, 1H, J = 6.0 Hz), 8.12 (dd, 1H, J = 6.0, 2.1 Hz), 8.18 (s, 1H), 8.79 (s, 1H). LC-MS: (M+ 1) 369.13.

3 단계. 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-1-메틸-8-프로필-이미다조[1,5-c]피리미딘 (213)의 제조



215 (20 mg) 및 POCl_3 (2ml)의 혼합물이 3시간 동안 환류에서 가열된다. 과량의 POCl_3 는 제거된다. 에틸 아세테이트 (10 mL)가 첨가되고, 그 혼합물이 포화 NaHCO_3 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척되고, MgSO_4 로 건조된다. 용매를 건조시킨 후, 잔류물은 디클로로메탄 내의 5% MeOH로 PTLC에 의해 정제되어, 표제 화합물 (**213**)를 얻는다. ^1H NMR δ (CDCl_3) 0.99 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 1.55 (p, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.62 (s, 3H), 2.92 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 5.92 (s, 2H), 6.87 (dd, 1H, $J = 8.1, 3$ Hz), 7.15 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.85 (q, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.06 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.57 (s, 1H). LC-MS: ($M+1$) 351.12.

B. 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-1-메틸-8-프로필-이미다조[1,5-c]피리미딘 (216)

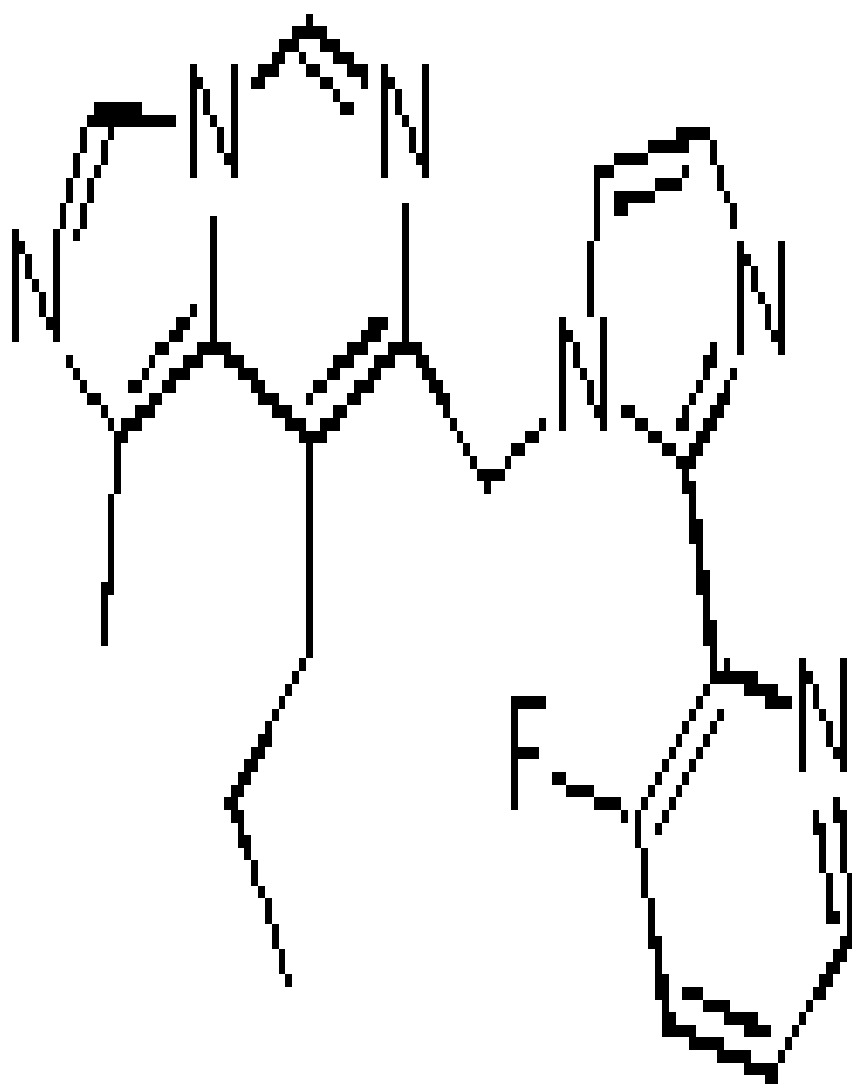


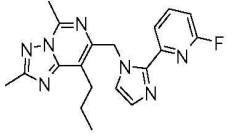
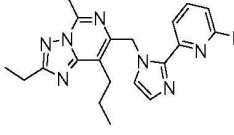
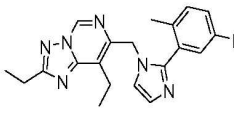
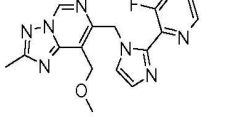
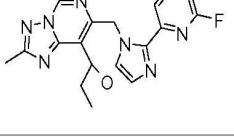
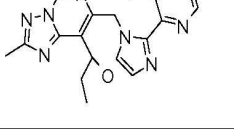
^1H NMR δ (CDCl_3) 0.94 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 1.48 (p, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.58 (s, 3H), 2.72 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 5.61 (s, 2H), 7.18 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 7.20 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.55 (t, 1H, $J = 9.6$ Hz), 8.05 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz), 8.54 (s, 1H). LC-MS: ($M+1$) 351.14.

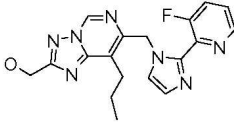
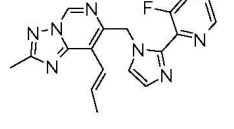
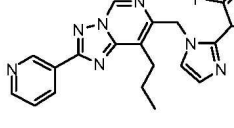
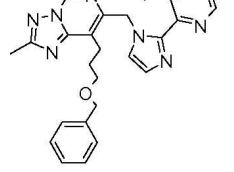
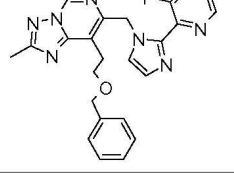
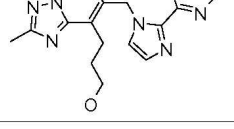
실시예 5. 추가의 이미다조피리미딘 및 트리아졸로피리미딘

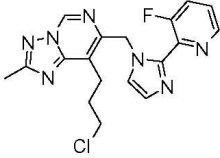
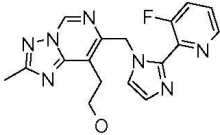
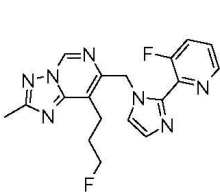
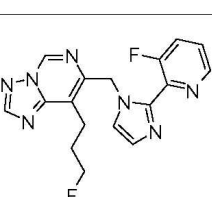
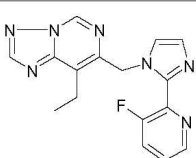
하기 표 5 및 6에 보이는 화합물들은 상기 스킴 및 이전의 실시예를 통해 합성된다. 몇몇 경우에는, 당업자에 잘 알려진 작용기 변환의 추가 단계가 화합물의 생산에 사용된다. " K_i " 표제의 단의 별표는, 화합물이 실시예 6의 리간드 결합 측정법에서 $1 \mu\text{M}$ 미만의 K_i 값을 갖는다는 것을 의미한다. 상기 화합물 213 및 216은 또한 $1 \mu\text{M}$ 미만의 K_i 값을 보인다. 표시된 LCMS 데이터는 상기 기술된 데로 얻었고 $M+1$ 로 주어진다.

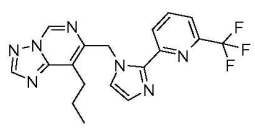
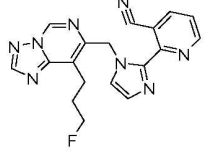
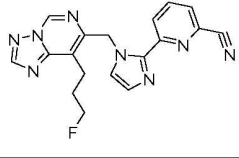
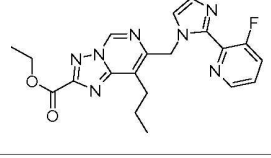
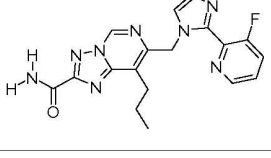
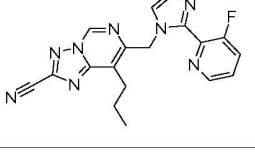
[표 5]

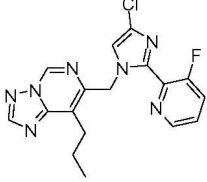
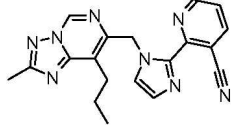
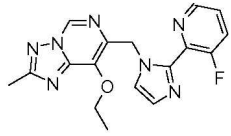
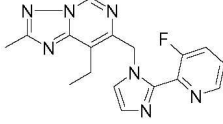
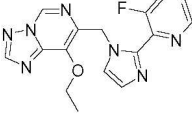
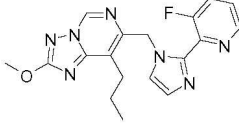


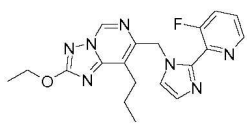
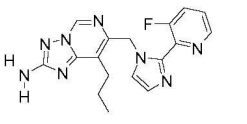
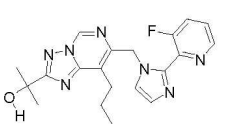
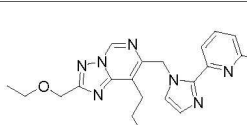
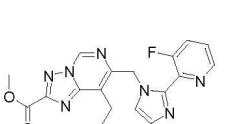
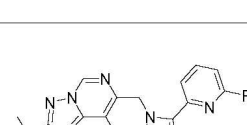
화합물	이름	K _i	LCMS
217	 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-2,5-디메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	*	366.27
218	 2-에틸-7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-5-메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	*	380.29
219	 2,8-디에틸-7-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-이미다졸-1-일에틸]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	*	364.18
220	 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-8-메톡시메틸-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	*	354.14
221	 1-{7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-8-일}-프로판-1-올	*	368.16
222	 1-{7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-8-일}-프로판-1-올		368.16

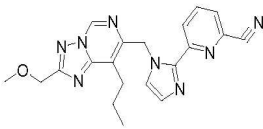
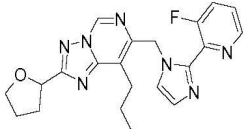
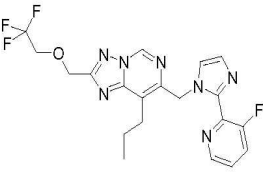
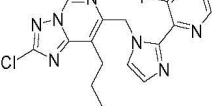
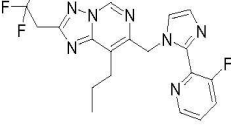
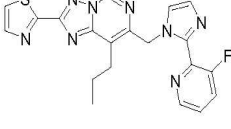
화합물	이름	K _i	LCMS
223	 {7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-8-프로필- [1,2,4]트리아졸로[1,5- c]피리미딘-2-일}-메탄올	*	368.16
224	 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-2- 메틸-8-프로페닐- [1,2,4]트리아졸로[1,5- c]피리미딘	*	350.15
225	 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일에틸]-8- 프로필-2-피리딘-3-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5- c]피리미딘	*	415.22
226	 8-(3-벤질옥시-프로필)-7-[2- (3-플루오로-피리딘-2-일)- 이미다졸-1-일에틸]-2- 메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5- c]피리미딘	*	458.27
227	 8-(2-벤질옥시-에틸)-7-[2-(3- 플루오로-피리딘-2-일)- 이미다졸-1-일에틸]-2-메틸- [1,2,4]트리아졸로[1,5- c]피리미딘	*	444.25
228	 3-{7-[2-(3-플루오로-피리딘- 2-일)-이미다졸-1-일에틸]-2- 메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5- c]피리미딘-8-일}-프로판-1- 올	*	368.17

화합물	이름	K _i	LCMS
229		*	356.14
230		*	386.83
231		*	354.14
232		*	370.17
233		*	356.15
234		*	324.22

화합물	이름	K _i	LCMS
235		*	388.18
236		*	363.17
237		*	363.17
238		*	410.4
239		*	381.3
240		*	363.12

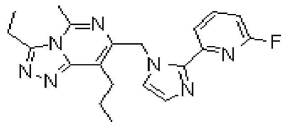
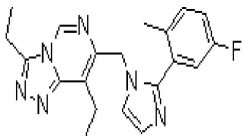
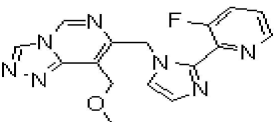
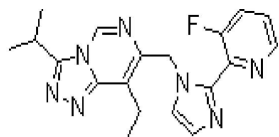
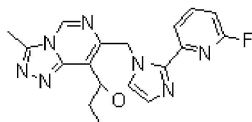
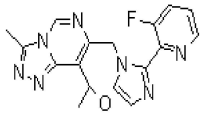
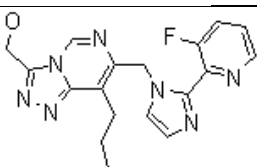
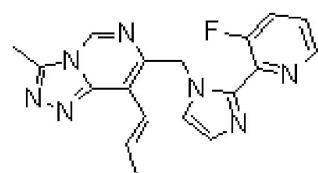
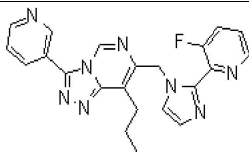
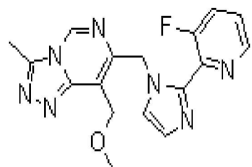
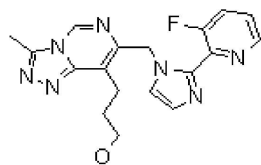
화합물	이름	K _i	LCMS
241		*	372.14
242		*	359.4
243		*	354.24
244		*	338.23
245		*	340.20
246		*	368.26

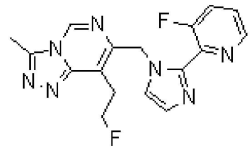
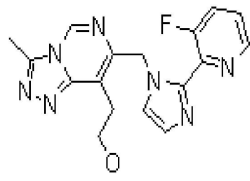
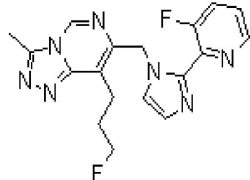
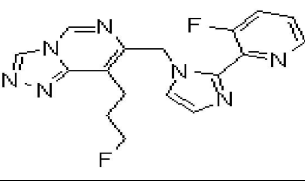
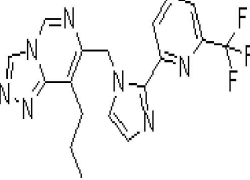
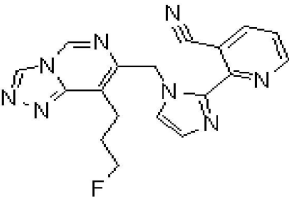
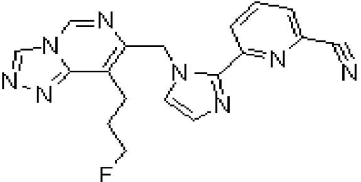
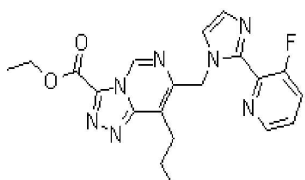
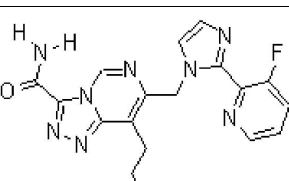
화합물	이름	K _i	LCMS
247	 2-(에톡시-7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	*	382.28
248	 7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-아민	*	353.19
249	 2-(7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-일)프로판-2-올	*	396.22
250	 2-(에톡시메틸)-7-{[2-(6-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	*	396.22
251	 메틸 7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-카르복실레이트	*	396.19
252	 2-(7-{[2-(6-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-일)프로판-2-올	*	396.22

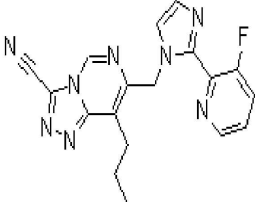
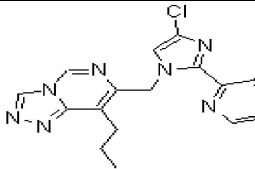
화합물	이름	K _i	LCMS
253	 6-(1-{[2-(메톡시메틸)-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일]메틸}-1H-이미다졸-2-일)피리딘-2-카르보니트릴	*	389.21
254	 7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필-2-(테트라하이드로퓨란-2-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	*	408.21
255	 7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필-2-[(2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	*	450.23
256	 2-클로로-7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	*	372.14
257	 7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	*	420.18
258	 7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필-2-(1,3-티아졸-2-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘	*	421.16

【표 6】

화합물	Name
266	7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일 에틸]-3,5-디메틸-8-프로필-[1,2,4] 트리아졸로 [4,3-c] 피리미딘
267	3-에틸-7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일 에틸]-5-메틸-8-프로필-[1,2,4] 트리아졸로 [4,3-c] 피리미딘

268		3,8-디에틸-7-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-이미다졸-1-일 에틸]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘
269		7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일 에틸]-8-메톡시메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘
270		7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일 에틸]-3-이소프로필-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘
271		1-{7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일 에틸]-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일}-프로판-1-올
272		1-{7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일 에틸]-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일}-프로판-1-올
273		{7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일 에틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-3-일}-메탄올
274		7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일 에틸]-3-메틸-8-프로페닐-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘
275		7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일 에틸]-8-프로필-3-피리딘-3-일-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘
276		7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일 에틸]-8-메톡시메틸-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘
277		3-{7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일 에틸]-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일}-프로판-1-올
278		8-(2-플루오로-에틸)-7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일 에틸]-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘

279		2-{7-[2-(3-플루오로-프로필)-이미다졸-1-일 에틸]-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일}-에탄올
280		8-(3-플루오로-프로필)-7-[2-(3-플루오로-프로필)-이미다졸-1-일 에틸]-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘
281		8-(3-플루오로-프로필)-7-[2-(3-플루오로-프로필)-이미다졸-1-일 에틸]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘
282		8-프로필-7-[2-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일 에틸]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘
283		2-{1-[8-(3-플루오로-프로필)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-7-일 에틸]-1H-이미다졸-2-일}-니코티노니트릴
284		6-{1-[8-(3-플루오로-프로필)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-7-일 에틸]-1H-이미다졸-2-일}-피리딘-2-카르보니트릴
285		7-[2-(3-플루오로-프로필)-이미다졸-1-일 에틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-3-카르복실산 에틸 에스테르
286		7-[2-(3-플루오로-프로필)-이미다졸-1-일 에틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-3-카르복실산 아마이드
287		7-[2-(3-플루오로-프로필)-이미다졸-1-일 에틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-3-카르보니트릴

288		7-[4-클로로-2-(3-플루오로-피리딘-2일)-이미다졸-1-일에틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘
289		2-{메틸렌아미노-[1-(3-메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-7-일에틸)-1H-이미다졸-2-일]-메틸렌}-펜트3-에네니트릴

실시에 6. 리간드 결합 측정법

A. 래트 겔질막(Rat Cortical Membranes)의 정제

정제된 래트 겔질막은 절차 1 또는 절차 2에 의해 제조된다:

절차 1: 냉동된 래트(rat) 겔질(cortex)은 얼음 냉각된 50 mM 트리스 7.4 (1g 겔질/150 ml 완충액)에서 폴리트론 (POLYTRON) 호모저나이저(homogenizer) (30초 동안 셋팅 5)를 사용하여 균질화된다. 그 현탁액은 원심분리기 튜브에 부어넣고, SS34 로터 (48,000 x g)에서 20,000 rpm으로 15분간 원심분리된다. 상층액은 버려지고 펠릿은 동일한 완충액 및 원심분리 속도로 세척된다. 마지막 펠릿은 -80 °C 에서, 뚜껑달린 원심분리기 튜브에 보관된다. 사용하기 전에, 세척된 래트 겔질막은 해동되고, 얼음 냉각된 50 mM 트리스 7.4 (6.7 mg 냉동된 겔질 무게/ml 완충액)에 다시 현탁된다.

절차 2: 래트 겔질 조직(Rat cortical tissue) 이 절단되고, 25 볼륨 (w/v)의 완충액 A (0.05 M 트리스 HCl 완충액, 4 °C 에서 pH 7.4)에서 균질화된다. 조직 균질액은 차가운 데에서 (4 °C) 20,000 x g 로 20분간 원심분리된다. 현탁액을 가만히 따르고, 펠릿은 동일 볼륨의 완충액에서 다시 균질화되고 20,000 x g 에서 원심분리를 다시 수행한다. 원심 분리 단계의 현탁액을 가만히 따르고 펠릿은 하루밤 동안 -20 °C 에서 보관한다. 펠릿은 그 후 해동되고 25 볼륨의 완충액 A (원래의 wt/vol)에 다시 현탁되고, 20,000 x g 에서 원심분리하고 현탁액은 따른다. 이 세척과정은 한번 반복된다. 펠릿은 최종적으로 50 볼륨의 완충액 A에 다시 현탁된다.

B. 방사성리간드 결합 측정법(radioligand binding assay)

여기에 제공된 화합물의, GABA_A 수용체의 벤조디아제핀 부위에 대한 친화도는 Thomas 및 Tallman (*J. Bio. Chem.* (1981) 156:9838-9842, 및 *J. Neurosci.* (1983) 3:433-440)에 본질적으로 기술된 결합 측정법을 사용하여 확인된다. 절차 1에 의해 제조된 막은 방법 1에 의해 측정되고, 절차 2에 의해 제조된 막은 방법 2에 의해 측정된다.

방법 1: 항온 보관이 1.2 mg 막/웰(well) 에서 수행된다. DMSO 내에 180 μ L의 막 현탁액, 20 μ L의 ³H-Ro15-1788 (³H-플루마제닐 (PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA) 및 2 μ L의 테스트 화합물 또는 대조군이 들어 있는 두벌의 샘플 (총 부피 202 μ L)이 60 분간 4 °C에서 항온 보관된다. 이 항온 보관은 토타 여과 다양체(Tomtec filtration manifold) (Hamden, CT)의 처리되지 않은 102x258 mm 필터 매트를 통한 급속 여과에 의해 종료되고, 필터는 얼음 냉각된 50 mM 트리스 7.4 로 3번 행구어진다. 필터는 공기에 의해 건조되고, 왈락 1205 베타플레이트(Wallac 1205 Betaplate) 액체 섬광 계수기 (Liquid Scintillation Counter) 로 계수된다. 비특이성 결합 (대조군)은 10⁻⁶ M 4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복실산 [4-(2-프로필아미노-에톡시)-페닐]-아미드에 의한 ³H-RO15-1788의 전위 (displacement)에 의해 측정된다. 총 특이 결합 (총 특이 결합 = 총계 - 비 특이성)의 억제 백분율은 각각의 화합물에 대해 계산된다.

방법 2: 항온 보관은 100 μ L의 조직 균일체, 100 μ L의 방사성리간드 (0.5 nM ³H-RO15-1788, 특이 활성 80 Ci/mmol) 및 테스트 화합물 또는 대조군 (하기 참조)을 포함하고, 완충액 A 의 총 부피 500 μ L에 넣는다. 항온 보관은 30분 동안 4 °C 에서 수행되고, 이어서 곧 Whatman GFB 필터를 통해서 별개의 유리 및 결합 리간드를 얻는다. 필터는 신선한 완충

액 A로 두번 세척되고 액체 섬광 계수기로 계수된다. 비특이성 결합 (대조군) 은 10 μ M 디아제팜 (Research Biochemicals International, Natick, MA)에 의한 ^3H RO15-1788의 전위에 의해 측정된다. 데이터는 3중으로 수집되고, 평균되고, 총 특이 결합의 억제율 (총 특이 결합 = 총합 - 비 특이) 이 각각의 화합물에 대해 계산된다.

분석: 경쟁 결합 커브는 11 지점 이하의 (예를들면, 7 지점) 10^{-12}M 또는 10^{-11}M 내지 10^{-5}M 범위의 테스트 화합물 농도에 걸쳐서 얻어진다. IC_{50} 및 힐 계수(Hill coefficient)("nH")는 변위 결합 데이터를 SIGMAPLOT 소프트웨어 (SPSS Inc., Chicago, IL)의 도움으로 맞춤으로써 측정된다. K_i 는 Cheng-Prusoff 방정식 (*Biochemical Pharmacology* 22:3099-3108 (1973)): $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + [\text{L}] / K_d)$ 을 사용하여 계산되는데, 이때 IC_{50} 은 화합물 농도로서 SIGMAPLOT에 의해 측정되고, 이것은 최대 ^3H -Ro15-1788 결합의 1/2 를 대치하고, $[\text{L}]$ 은 목표를 표지시키는데 사용되는 ^3H -Ro15-1788 농도이고, K_d 은 이전에 1.0nM 로 측정된 ^3H -Ro15-1788 의 결합 해리 상수이다. 본 발명의 바람직한 화합물은 100 nM 미만의 K_i 값을 나타내고, 본 발명의 더욱 바람직한 화합물은 10 nM 미만의 K_i 값을 나타낸다.

실시예 7. 전기생리학

하기 측정은 본 발명의 화합물이 세포의 전기적 속성을 바꾸었는지 및 그것이 GABA_A 수용체의 벤조디아제핀 부위에서 작용제(agonist), 길항제, 또는 역 작용제로 작용하는지 여부를 결정하는 데 사용된다.

측정은 본질적으로 White and Gurley (NeuroReport 6:1313-1316, 1995) 및 White, Gurley, Hartnett, Stirling and Gregory (Receptors and Channels 3:1-5, 1995)의 기술된 대로 약간의 변경과 함께 수행된다. 전기생리학적 기록은 두 개의 전극 전압-고정 (voltage-clamp) 기법을 사용하여 -70 mV 의 막 지지 전위에서 수행된다. *제노푸스 라비스* (*Xenopus laevis*) 난자(oocyte)는 효소적으로 분리되고 α , β , 및 γ 서브유닛들을 각각 4:1:4의 비율로 혼합한 비-폴리아테닐레이티드 cRNA를 주사한다. 화이트 등에 공개에 기술된, α , β , 및 γ 서브유닛들의 9개 조합중에서, 바람직한 조합은 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$, $\alpha_2\beta_3\gamma_2$, $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ 및 $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ 이다. 바람직하게는 각각의 조합에서의 모든 서브유닛 cRNA 들은 인간의 클론이거나 또는 모두가 래트의 클론이다. 이들 클론된 서브유닛들의 각각은 젠뱅크(GENBANK)에 기술되어 있는데, 예를 들면, 인간 α_1 , 젠뱅크(GENBANK) 접근 번호 X14766, 인간 α_2 , 젠뱅크 접근 번호 A28100; 인간 α_3 , 젠뱅크 접근 번호 A28102; 인간 α_5 , 젠뱅크 접근 번호 A28104; 인간 β_2 , 젠뱅크 접근 번호 M82919; 인간 β_3 , 젠뱅크 접근 번호 Z20136; 인간 γ_2 , 젠뱅크 접근 번호 X15376; 래트 α_1 , 젠뱅크 접근 번호 L08490, 래트 α_2 , 젠뱅크 접근 번호 L08491; 래트 α_3 , 젠뱅크 접근 번호 L08492; 래트 α_5 , 젠뱅크 접근 번호 L08494; 래트 β_2 , 젠뱅크 접근 번호 X15467; 래트 β_3 , 젠뱅크 접근 번호 X15468; 및 래트 γ_2 , 젠뱅크 접근 번호 L08497 이다. 각각의 서브유닛 조합에 대해, 각각의 구성 서브유닛에 대한 정보가 주입되어, 1 μ M GABA 가 적용될때, > 10 nA 의 전류 폭을 제공한다.

화합물은 <10% 의 최대의 유발가능 GABA 전류 (예를 들면, 1 μ M - 9 μ M)를 유발하는 GABA 농도에 대해 평가된다. 각각의 난자는, 농도/영향 상관관계를 평가하기 위해, 평가되는 화합물 (테스트 화합물)의 증가하는 농도에 노출된다. 테스트 화합물 효능은 전류 진폭의 비율-변화로서 계산된다: $100 * ((I_c/I) - 1)$, 이때 I_c 는 테스트 화합물의 존재하에서 관찰된 GABA 에 의해 유발된 전류 진폭 및 I 은 테스트 화합물의 존재하에서 관찰된 GABA에 의해 유발된 전류 진폭이다.

벤조디아제핀 부위에 대한 테스트 화합물의 특이성은 하기의 농도/효과 커브의 완성을 따라서 결정한다. 이전에 적용된 테스트 화합물을 제거하기 위해 난자를 충분히 세척한다음, 난자는 $\text{GABA} + 1\text{ }\mu\text{M RO15-1788}$ 에 노출되고, 이어서, $\text{GABA} + 1\text{ }\mu\text{M RO15-1788} +$ 테스트 화합물에 노출된다. 화합물의 첨가에 의한 비율 변화는 상기 기술한 대로 계산된다. RO15-1788 의 존재하에서 관찰된 어떠한 비율 변화는 1 μ M RO15-1788 가 존재하지 않을때에 관찰된 전류 진폭의 비율 변화로부터 감해진다. 이들 순 값은 표준 방법에 의한 평균 효율 및 EC_{50} 값의 계산에 사용된다. 평균 효능 및 EC_{50} 값을 평가하기 위해, 농도/효과 데이터는 세포들 간에 평균되고, 논리 방정식에 맞추어진다.

실시예 8. MDCK 독성 측정법

이 실시예는 마딘 다르비(Madin Darby) 개 신장 (MDCK) 세포 독성 측정법을 사용하여 화합물 독성을 평가하는 것을 설명한다.

1 μM 의 테스트 화합물이, 깨끗한 바닥의 96-웰 플레이트 (PACKARD, Meriden, CT)의 각각의 웰에 첨가되어, 측정에서의 최종 농도가, 10 μM , 100 μM 또는 200 μM 가 되도록 한다. 테스트 화합물이 없는 용매가 대조군 웰에 첨가된다.

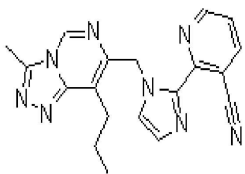
MDCK 세포, ATCC 번호 CCL-34 (American Type Culture Collection, Manassas, VA)는 ATCC 생산 정보지의 지시에 따른 멸균 조건으로 유지된다. 융합된(Confluent) MDCK 세포는 트립신 처리되고, 수확되고, 따뜻한 (37 °C) 배지 (비타셀 최소 필수 배지 이글(VITACELL Essential Medium Eagle), ATCC 카탈로그 # 30-2003)로 0.1 x 10⁶ 세포수/ml로 희석된다. 세포가 없는 100 μl 의 따뜻한 배지를 포함하는 5개의 표준 커브 대조군 웰을 제외하고, 100 μl 의 희석된 세포가 각각의 웰에 첨가된다. 그리고 나서, 플레이트는 95% O₂, 5% CO₂하에서 37 °C로 일정하게 흔들려 주면서 2시간 동안 항온 보관된다. 항온 보관후에, 50 μl 의 포유류의 세포 용해 용액이 각각의 웰에 첨가되고, 그 웰은 PACKARD TOPSEAL 스티커로 덮히고, 플레이트는 약 700rpm으로 적합한 셰이커에서 2분간 흔들려진다.

독성을 일으키는 화합물은, 처리되지 않은 세포에 비해 ATP 생산을 감소시킬 것이다. PACKARD, (Meriden, CT) ATP-LITE-M 발광 ATP 탐지 키트, 생산 번호 6016941은 일반적으로 제작자의 지시에 따라 사용되어 처리된 것 및 처리되지 않은 MKCK 세포에서의 ATP 생산을 측정하는데 사용된다. PACKARD ATP LITE-M 시약은 실온으로 평형화된다. 평형화되면, 냉동 건조된 기질 용액은 5.5 ml의 (키트로부터의) 기질 완충 용액에서 재구성된다. 냉동 건조된 ATP 표준 용액은 탈이온된 물에서 재구성되어 10mM 스톡을 생성한다. 각각의 5개 대조군 웰에 대해, 10 μM 의 순차적으로 희석된 PACKARD 표준이 각각의 표준 커브 대조군 웰에 첨가되어 각각의 뒤이은 웰의 최종농도 200 nM, 100 nM, 50 nM, 25 nM 및 12.5 nM를 얻었다. PACKARD 기질 용액 (50 μM)은 모든 웰에 첨가되고, 그것은 그 다음에 덮여지고, 그 플레이트는 약 700 rpm에서 적합한 셰이커에서 2분간 흔들려진다. 하얀색 PACKARD 스티커는 각각의 플레이트의 바닥에 부착되고, 샘플은 포일내에서 플레이트를 랩핑함에 의해 어두운 것에 적용되고 10분간 어둠속에 둔다. 이어서 발광은 22 °C에서 발광 계수기 (예를들면, PACKARD TOPCOUNT Microplate Scintillation and Luminescence Counter 또는 TECAN SPECTRAFLUOR PLUS)를 사용하여 측정되고, ATP 수준은 표준 커브로부터 계산된다. 테스트 화합물로 처리된 세포내의 ATP 수준은 처리하지 않은 세포에 대해 측정된 수준과 비교된다. 10 μM 의 바람직한 테스트 화합물로 처리된 세포는, 처리되지 않은 세포의 80 % 이상, 바람직하게는 90 % 이상의 ATP 수준을 보인다. 100 μM 의 농도의 테스트 화합물이 사용된 경우, 바람직한 테스트 화합물로 처리된 세포는 처리되지 않은 세포에서 탐지된 ATP 수준의 50%이상, 바람직하게는 80% 이상을 보인다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 식의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염:



상기식에서:

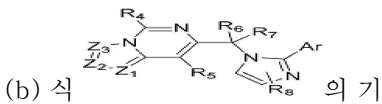
Z₁은 질소 또는 CR₁,

Z₂는 질소 또는 CR₂, 및

Z₃는 질소 또는 CR₃로서, 이때, Z₁, Z₂ 및 Z₃의 하나 또는 두개가 질소이고;

R₁, R₂, R₃ 및 R₄는:

(a) 수소, 할로젠, 니트로 및 시아노; 및



로부터 각각 독립적으로 선택되고;

여기서,

L 은 결합 또는 C₁-C₈알킬렌이고;

G 는 결합, N(R_B), O, C(=O), C(=O)O, C(=O)N(R_B), N(R_B)C(=O), S(O)_m, CH₂C(=O), S(O)_mN(R_B) 또는 N(R_B)S(O)_m 이며; 이때 m 은 0, 1 또는 2; 및

R_A 및 각각의 R_B 은:

(i) 수소; 및

(ii) C₁-C₈알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알키닐, (C₃-C₈시클로알킬)C₀-C₄알킬, (3- 내지 7-구성원의 헤테로시클로알킬)C₀-C₄알킬, (C₆-C₁₀아릴)C₀-C₂알킬 또는 (5- 내지 10-구성원의 헤테로아릴)C₀-C₂알킬, 이들의 각각은 할로젠, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₁-C₄알카노일, 모노- 및 디(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₄할로알킬 및 C₁-C₄할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 치환체로 치환됨;

로부터 독립적으로 선택되고;

R₅ 는:

(a) 수소, 할로젠 또는 시아노; 또는

(b) C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₄알콕시 또는 모노- 또는 디-(C₁-C₄알킬)아미노 이고, 이들의 각각은 할로젠, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, C₁-C₄알콕시, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₃-C₈시클로알킬, 페닐, 페닐C₁-C₄알콕시 및 5- 또는 6-구성원의 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 5 치환체로 치환된다;

R₆ 및 R₇ 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 할로젠 이고;

R₈ 는 할로젠, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 모노- 및 디(C₁-C₄알킬)아미노, C₃-C₇시클로알킬, C₁-C₂할로알킬 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2 치환체를 나타내고; 및

Ar 은 페닐, 나프틸 또는 5- 내지 10-구성원의 헤테로아릴을 나타내고, 이들의 각각은 할로젠, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, C₁-C₈알킬, C₁-C₈알케닐, C₁-C₈알키닐, C₁-C₈알콕시, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₄알킬, (C₃-C₇시클로알킬)C₁-C₄알콕시, C₁-C₈알킬 에테르, C₁-C₈알카논, C₁-C₈알카노일, (3- 내지 7-구성원의 헤테로시클로알킬)C₀-C₄알킬, C₁-C₈할로알킬, C₁-C₈할로알콕시, 옥소, C₁-C₈히드록시알킬, C₁-C₈아미노알킬, 및 모노- 및 디-(C₁-C₈알킬)아미노C₀-C₈알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4 치환체로 치환된다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R_8 는 할로젠, C_1-C_2 알킬 및 C_1-C_2 알콕시로부터 선택되는 0 치환체 또는 1 치환체인 것인 화합물 또는 염.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, Ar 은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 모노- 또는 디-(C_1-C_4 알킬)아미노, C_2-C_4 알카노일, (C_3-C_7 시클로알킬) C_0-C_2 알킬, C_1-C_2 할로알킬 및 C_1-C_2 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3 치환체로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서, Ar 은 페닐, 피리딜, 티아졸릴, 티에닐, 피리다지닐 또는 피리미디닐이고, 이들의 각각은 0 내지 4 치환체로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 5.

제4항에 있어서, Ar 은 페닐, 피리딜, 티아졸릴, 티에닐 또는 피리다지닐이고, 이들의 각각은 클로로, 플루오로, 히드록시, 시아노, 아미노, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 모노- 또는 디-(C_1-C_2 알킬)아미노, C_1-C_2 할로알킬 및 C_1-C_2 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 치환체로 치환된 것인 화합물 또는 염.

청구항 6.

제5항에 있어서, Ar 은 페닐, 피리딘-2-일, 1,3-티아졸-2-일, 티엔-2-일 또는 피리다진-3-일, 이들의 각각은 플루오로, 클로로, 히드록시, C_1-C_2 알킬, 시아노 및 C_1-C_2 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 치환체로 치환된 것인 화합물 또는 염.

청구항 7.

제5항에 있어서, Ar 은 2,6-디플루오로-페닐, 2,5-디플루오로-페닐, 5-플루오로-2-메틸-페닐, 피리딘-2-일, 3-플루오로-피리딘-2-일, 3-시아노-피리딘-2-일, 3-트리플루오로메틸-피리딘-2-일, 3-히드록시-피리딘-2-일, 3-메톡시-피리딘-2-일, 6-플루오로-피리딘-2-일, 6-시아노-피리딘-2-일, 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일, 6-히드록시-피리딘-2-일 또는 6-메톡시-피리딘-2-일 인 것인 화합물 또는 염.

청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 은:

(a) 수소, 할로젠 또는 시아노; 및

(b) 식 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---L---G---R}_A \end{array}$ 의 그룹

으로부터 독립적으로 선택되고,

여기서:

(i) L 은 결합이고;

(ii) G 는 결합, NH, N(R_B), O, C(=O)O 또는 C(=O)이고; 및

(iii) R_A 및 R_B 는 (1) 수소 및 (2) C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₂알킬, (3- 내지 7-구성원의 헤테로 시클로알킬)C₀-C₂알킬, 페닐, 티에닐, 피리딜, 피리미디닐, 티아졸릴 및 피라지닐로부터 독립적으로 선택되고, 이들의 각각은 히드록시, 할로젠, 시아노, 아미노, C₁-C₂알킬 및 C₁-C₂알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 치환체로 치환되는 것인,

화합물 또는 염.

청구항 9.

제8항에 있어서, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 는, 수소, 히드록시, 할로젠, 시아노, 카르복사미도, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, C₂-C₆알킬 에테르, C₃-C₇시클로알킬, C₁-C₄히드록시알킬, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₁-C₆알콕시카르보닐, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, 페닐 및 피리딜로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 10.

제9항에 있어서, R₁ 및 R₄ 는 수소, 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 11.

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Z₁ 및 Z₃ 은 질소이고, Z₂ 은 CR₂인 것인 화합물 또는 염.

청구항 12.

제11항에 있어서, R₂ 는 수소, 시아노, 카르복사미도, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₁-C₄알콕시카르보닐, C₂-C₄알킬 에테르, C₃-C₇시클로알킬, C₁-C₂히드록시알킬, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 페닐 및 피리딜로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 13.

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Z₁ 은 질소, Z₂ 는 CR₂ 및 Z₃ 은 CR₃인 것인 화합물 또는 염.

청구항 14.

제13항에 있어서, R₂ 및 R₃ 은 수소, 시아노, 카르복사미도, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 트리플루오로메틸, 페닐, 피리딜, 메틸카르복실레이트 및 에틸카르복실레이트로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 15.

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Z_1 은 CR_1 , Z_2 은 질소 및 Z_3 은 CR_3 인 것인 화합물 또는 염.

청구항 16.

제15항에 있어서, R_3 는 수소 또는 메틸인 것인 화합물 또는 염.

청구항 17.

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Z_1 및 Z_2 은 질소이고 Z_3 은 CR_3 인 것인 화합물 또는 염.

청구항 18.

제15항에 있어서, R_3 는 수소, 시아노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, C_2 - C_6 알킬에테르, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알카노일, 피리딜 또는 카르복사미도 인 것인 화합물 또는 염.

청구항 19.

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R_6 및 R_7 는 둘 다 수소인 것인 화합물 또는 염.

청구항 20.

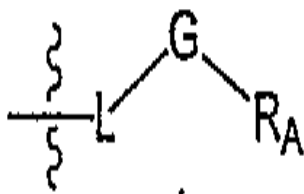
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R_5 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_1 - C_4 알콕시, 또는 모노- 또는 디- C_1 - C_4 알킬아미노 이고, 이들의 각각은 할로젠, 히드록시, C_1 - C_2 알콕시, C_3 - C_8 시클로알킬, 페닐 및 페닐 C_1 - C_2 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 치환체로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 21.

제20항에 있어서, R_5 은 에틸, 프로필, 부틸, 에톡시 또는 메톡시메틸인 것인 화합물 또는 염.

청구항 22.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기 식을 갖는 화합물 또는 염:



여기서:

R_2 및 R_3 는 수소, 히드록시, 할로젠, 시아노, 카르복사미도, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_3 - C_7 시클로알킬, C_2 - C_6 알킬 에테르, C_1 - C_4 히드록시알킬, C_1 - C_2 할로알킬, C_1 - C_2 할로알콕시, C_1 - C_4 알콕시카르보닐, 모노- 및 디-(C_1 - C_4 알킬)아미노, 페닐 및 피리딜로부터 독립적으로 선택되고;

R_4 는 수소 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

R_5 는 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_1 - C_4 알콕시, 또는 모노- 또는 디- C_1 - C_4 알킬아미노 이고, 이들의 각각은 할로젠, 히드록시, C_1 - C_2 알콕시, C_3 - C_8 시클로알킬, 페닐 및 페닐 C_1 - C_2 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 치환체로 치환되고;

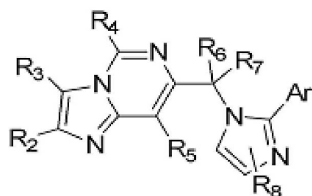
R_6 및 R_7 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 할로젠이고;

R_8 은 할로젠, C_1 - C_2 알킬 및 C_1 - C_2 알콕시로부터 선택되는 0 또는 1 치환체를 나타내고;

Ar 은 페닐, 2-피리딜, 1,3-티아졸-2-일, 2-티에닐 또는 3-피리다지닐이고, 이들의 각각은 플루오로, 클로로, 히드록시, C_1 - C_2 알킬, C_1 - C_2 할로알킬, 시아노 및 C_1 - C_2 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 치환체로 치환된다.

청구항 23.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기 식을 갖는 화합물 또는 염:



여기서:

R_2 은 수소, 히드록시, 할로젠, 시아노, 카르복사미도, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_3 - C_7 시클로알킬, C_2 - C_6 알킬 에테르, C_1 - C_4 히드록시알킬, C_1 - C_2 할로알킬, C_1 - C_2 할로알콕시, C_1 - C_4 알콕시카르보닐, 모노- 및 디-(C_1 - C_4 알킬)아미노, 페닐 및 피리딜로부터 선택되고;

R_4 은 수소 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

R_5 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_1 - C_4 알콕시, 또는 모노- 또는 디- C_1 - C_4 알킬아미노이고, 이들의 각각은 할로젠, 히드록시, C_1 - C_2 알콕시, C_3 - C_8 시클로알킬, 페닐 및 페닐 C_1 - C_2 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 치환체로 치환되고;

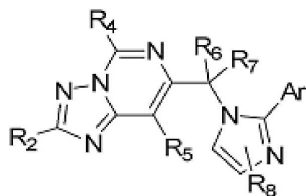
R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 할로젠이고;

R_8 는 할로젠, C_1 - C_2 알킬 및 C_1 - C_2 알콕시로부터 선택되는 0 또는 1 치환체를 나타내고;

Ar 은 페닐, 2-피리딜, 1,3-티아졸-2-일, 2-티에닐 또는 3-피리다지닐 이고, 이들의 각각은 플루오로, 클로로, 히드록시, C₁-C₂알킬, C₁-C₂할로알킬, 시아노 및 C₁-C₂알콕시 로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 치환체로 치환된다.

청구항 24.

제1항에 있어서 상기 화합물이 하기 식을 갖는 것인 화합물 또는 염:



여기서:

R₁ 은 수소, 할로젠 또는 C₁-C₆알킬;

R₃ 은 수소, 히드록시, 할로젠, 시아노, 카르복사미도, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, C₃-C₇시클로알킬, C₂-C₆알킬 에테르, C₁-C₄히드록시알킬, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₁-C₄알콕시카르보닐, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, 페닐 및 피리딜 로부터 선택되고;

R₄ 은 수소 또는 C₁-C₄알킬이고;

R₅ 은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₁-C₄ 알콕시, 또는 모노- 또는 디-C₁-C₄알킬아미노 이고, 이들의 각각은 할로젠, 히드록시, C₁-C₂알콕시, C₃-C₈시클로알킬, 페닐 및 페닐C₁-C₂알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 치환체로 치환되고;

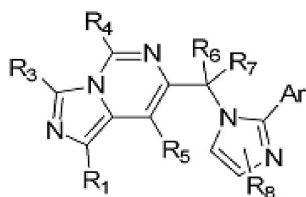
R₆ 및 R₇ 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 할로젠이고;

R₈ 는 할로젠, C₁-C₂알킬 및 C₁-C₂알콕시로부터 선택되는 0 또는 1 치환체를 나타내고; 및

Ar 은 페닐, 2-피리딜, 1,3-티아졸-2-일, 2-티에닐 또는 3-피리다지닐 이고, 이들의 각각은 플루오로, 클로로, 히드록시, C₁-C₂알킬, C₁-C₂할로알킬, 시아노 및 C₁-C₂알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 치환체로 치환된다.

청구항 25.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기 식을 갖는 것인 화합물 또는 염:



여기서:

R_3 는 수소, 히드록시, 할로젠, 시아노, 카르복사미도, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_7 시클로알킬, C_2-C_6 알킬 에테르, C_1-C_4 히드록시알킬, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시, C_1-C_4 알콕시카르보닐, 모노- 및 디-(C_1-C_4 알킬)아미노, 페닐 및 피리딜로부터 선택되고;

R_4 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

R_5 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_4 알콕시, 또는 모노- 또는 디- C_1-C_4 알킬아미노 이고, 이들의 각각은 할로젠, 히드록시, C_1-C_2 알콕시, C_3-C_8 시클로알킬, 페닐 및 페닐 C_1-C_2 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 치환체로 치환되고;

R_6 및 R_7 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 할로젠이고;

R_8 는 할로젠, C_1-C_2 알킬 및 C_1-C_2 알콕시로부터 선택되는 0 또는 1 치환체를 나타내고;

Ar 은 페닐, 2-피리딜, 1,3-티아졸-2-일, 2-티에닐 또는 3-피리다지닐 이고, 이들의 각각은 플루오로, 클로로, 히드록시, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 할로알킬, 시아노 및 C_1-C_2 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 치환체로 치환된다.

청구항 26.

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 $GABA_A$ 수용체 결합의 측정에서 $1 \mu M$ 이하의 K_i 를 보이는 것인 화합물 또는 염.

청구항 27.

제26항에 있어서, 상기 화합물은 $GABA_A$ 수용체 결합의 측정에서 100 nM 이하의 K_i 를 보이는 것인 화합물 또는 염.

청구항 28.

제27항에 있어서, 상기 화합물은 $GABA_A$ 수용체 결합의 측정에서 10 nM 이하의 K_i 를 보이는 것인 화합물 또는 염.

청구항 29.

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 염을, 생리적으로 허용가능한 운반체 또는 부형제(excipient)와의 조합으로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 30.

제29항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 주입액, 에어로졸(aerosol), 크림, 젤, 알약(pill), 캡슐, 시럽 또는 경피 패치로서 조제되는 것인 약학적 조성물.

청구항 31.

제1항 내지 제25항의 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 염의 치료적으로 유효한 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 불안(anxiety), 우울증(depression), 수면 장애(sleep disorder), 주의력결핍 장애(attention deficit disorder), 또는 알츠하이머성 치매(Alzheimer's dementia)의 치료 방법.

청구항 32.

중추신경계 약제 및 제1항 내지 제25항의 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 중추신경계 약제의 치료효과를 강화하는 방법.

청구항 33.

제1항 내지 제25항의 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 염의 치료적으로 유효한 양을, 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 단기 기억(short term memory)을 향상시키는 방법.

청구항 34.

GABA_A 수용체를 발현하는 세포를, 세포의 전기생리를 변경시키는 것을 탐지하는데 충분한 양의 제1항 내지 제25항의 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 염에 접촉시키는 것, 및 그럼으로써 GABA_A 수용체 신호-전달 활성을 변경시키는 것을 포함하는 GABA_A 수용체의 신호-전달 활성을 변경시키는 방법.

청구항 35.

제34항에 있어서, 상기 세포가 재조합적으로 이형(heterologous) GABA_A 수용체를 발현하고, 상기 세포의 전자생리의 변경이 세포내 기록 또는 패치 클램프(patch clamp) 기록에 의해 탐지되는 것인 방법.

청구항 36.

샘플내에 GABA_A 수용체의 존재 또는 부존재를 결정하는 방법으로서,

- (a) 샘플을 제1항에 기재된 화합물과, 그 화합물이 GABA_A 수용체와 결합하는 것을 허용하는 조건하에서, 접촉시키는 단계;
- (b) GABA_A 수용체와 결합하지 않은 화합물을 제거하는 단계; 및
- (c) GABA_A 수용체와 결합된 화합물의 수준을 탐지하는 단계;

를 포함하고, 그것으로부터 샘플내에 GABA_A 수용체의 존재 또는 부존재를 결정하는 것인 방법.

청구항 37.

제36항에 있어서, 결합된 화합물의 존재 또는 부존재가 자가방사선술(autoradiography)을 사용하여 탐지되는 것인 방법.

청구항 38.

샘플내에 GABA_A 수용체의 존재 또는 부존재를 결정하는 방법으로서,

(a) 대조군 샘플을 일정 농도의 표지된(labeled) 제1항 기재 화합물 및 일정 농도의 표지되지 않은 제1항 기재 화합물과, 상기 화합물이 GABA_A 수용체에 결합하는 것을 허용하는 조건하에서, 접촉시키는 단계로서, 이때 표지되지 않은 화합물의 농도가 표지된 화합물의 농도보다 큰 것인 단계;

(b) GABA_A 수용체에 결합하지 않은 화합물이 제거되는 조건하에서 대조군 샘플을 세척하는 단계; 및

(c) 배경 결합 양으로서, 세척 후에 남아있는 표지(label)의 양에 상응하는 신호를 탐지하는 단계;

에 의해 배경 결합(background binding)을 결정하는 것; 및

(d) 테스트 샘플을 표지된 제1항에 기재된 화합물과 접촉시키는 단계로서, 상기 화합물은 (a) 단계에서의 농도로 존재하고 상기 접촉시키는 (a) 단계에서 사용된 조건하에서 수행되는 것인 단계;

(e) (b)단계에서 사용된 조건하에서 테스트 샘플을 세척하는 단계;

(f) 세척 후에 테스트 샘플내에 남아있는 표지의 양에 상응하는 신호를 탐지하는 단계; 및

(g) (f) 단계에서 결정된 신호로부터 (c) 단계에서 결정된 신호를 감하는 단계

의 순서에 의해 GABA_A 결합을 결정하는 것을 포함하고,

이때 단계 (g)에서 감한 후에 양의(positive) 량이 남으면, 테스트 샘플내의 GABA_A 수용체의 존재를 나타내는 것인 방법.

청구항 39.

제38항에 있어서, 제1샘플 및 제2샘플의 세척 후에 남아있는 표지의 양이 자가방사선술(autoradiography)을 사용하여 탐지되는 것인 방법.

청구항 40.

용기 내의 제29항에 기재된 약학적 조성물, 및 불안, 우울증, 수면 장애, 주의력결핍 장애, 알츠하이머성 치매 또는 단기 기억 상실(short-term memory loss)로 고통받는 환자를 치료하기 위한 상기 조성물의 사용에 관한 지시를 포함하는 패키지로 된 약학적 조제.

청구항 41.

불안, 우울증, 수면 장애, 주의력결핍 장애, 알츠하이머성 치매 및 단기 기억 상실로부터 선택되는 증상(condition)의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 제1항에 기재된 화합물 또는 염의 용도.

청구항 42.

제1항에 있어서, 상기 화합물이,

7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘;
 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2,3-디메틸-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘;
 2-에틸-7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘;
 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘-3-카르복실산 에틸 에스테르;
 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실산 에틸 에스테르;
 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘;
 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-2-트리플루오로메틸-이미다조[1,2-c]피리미딘;
 8-프로필-7-(2-피리딘-2-일-이미다졸-1-일메틸)-이미다조[1,2-c]피리미딘;
 8-프로필-7-(2-피리딘-2-일-이미다졸-1-일메틸)-2-트리플루오로메틸-이미다조[1,2-c]피리미딘;
 7-[2-(2,6-디플루오로-페닐)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘;
 7-[2-(2,6-디플루오로-페닐)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-2-트리플루오로메틸-이미다조[1,2-c]피리미딘;
 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘;
 7-[(피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-페닐-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘;
 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-5-메틸-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘;
 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보니트릴; 또는
 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-이미다조[1,2-c]피리미딘-3-카르보니트릴;
 인 것인 화합물 또는 염.

청구항 43.

제1항에 있어서, 상기 화합물이,

7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
 1-{7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-일}-에탄올;

7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-2-트리플루오로메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메톡시메틸-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메톡시메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

2-시클로부틸-7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

8-프로필-7-(2-피리딘-2-일-이미다졸-1-일메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘

7-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

7-[2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

2-메틸-8-프로필-7-(2-티아졸-2-일-이미다졸-1-일메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

2-메틸-8-프로필-7-(2-피리딘-2-일-이미다졸-1-일메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

6-[1-(8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피리딘-2-올;

7-[2-(2,6-디플루오로-페닐)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

8-프로필-7-(2-티오펜-2-일-이미다졸-1-일메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

2-메틸-8-프로필-7-(2-피리다진-3-일-이미다졸-1-일메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

7-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-이미다졸-1-일메틸]-8-에틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

7-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-이미다졸-1-일메틸]-8-에틸-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

8-에틸-7-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-이미다졸-1-일메틸]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

8-에틸-7-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

2-에틸-7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

2-디플루오로메틸-7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-페닐-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-이소프로필-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

2-플루오로메틸-7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

8-(2,2-디플루오로-에틸)-7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

- 2-[1-(8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일메틸)-1H-이미다졸-2-일]-니코티노니트릴;
- 6-[1-(8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피리딘-2-카르보니트릴;
- 7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필-2-피롤리딘-1-일[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-이소프로폭시-8-프로필-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2,5-디메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 2-에틸-7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-5-메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 2,8-디에틸-7-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-이미다졸-1-일메틸]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-메톡시메틸-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 1-{7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-8-일}-프로판-1-올;
- 1-{7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-8-일}-프로판-1-올;
- {7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-일}-메탄올;
- 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-8-프로페닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-2-피리딘-3-일-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 8-(3-벤질옥시-프로필)-7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 8-(2-벤질옥시-에틸)-7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 3-{7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-8-일}-프로판-1-올;
- 8-(2-플루오로-에틸)-7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 8-(3-클로로-프로필)-7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 2-{7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-8-일}-에탄올;
- 8-(3-플루오로-프로필)-7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;

- 8-(3-플루오로-프로필)-7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 8-에틸-7-{{2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일}메틸}[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 8-프로필-7-[2-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 2-{1-[8-(3-플루오로-프로필)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일메틸]-1H-이미다졸-2-일}-니코티노니트릴;
- 6-{1-[8-(3-플루오로-프로필)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일메틸]-1H-이미다졸-2-일}-피리딘-2-카르보니트릴;
- 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-카르복실산에틸 에스테르;
- 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-카르복실산아미드;
- 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-카르보니트릴;
- 7-[4-클로로-2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 2-{메틸렌아미노-[1-(2-메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일메틸)-1H-이미다졸-2-일]-메틸렌}-펜트3-에네니트릴;
- {1-[1-(8-에톡시-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일메틸)-1H-이미다졸-2-일]-2-플루오로-펜타-1,3-디에닐}-메틸렌-아민;
- 8-에틸-7-{{2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일}메틸}-2-메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 8-에톡시-7-{{2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일}메틸}[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 7-{{2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일}메틸}-2-메톡시-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 2-에톡시-7-{{2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일}메틸}-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 7-{{2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일}메틸}-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-아민;
- 2-(7-{{2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일}메틸}-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-일)프로판-2-올;
- 2-(에톡시메틸)-7-{{2-(6-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일}메틸}-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 메틸 7-{{2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일}메틸}-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-카르복실레이트;
- 2-(7-{{2-(6-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일}메틸}-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-일)프로판-2-올;

- 6-(1-{[2-(메톡시메틸)-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일]메틸}-1H-이미다졸-2-일)피리딘-2-카르보니트릴;
- 7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필-2-(테트라히드로퓨란-2-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필-2-[(2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 2-클로로-7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필-2-(1,3-티아졸-2-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-N,N,8-트리프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-아민;
- 6-(1-{[2-(에톡시메틸)-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일]메틸}-1H-이미다졸-2-일)피리딘-2-카르보니트릴;
- 2-(에톡시메틸)-7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 6-{1-[2-(메틸-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)메틸]-1H-이미다졸-2-일}피리딘-2-카르보니트릴;
- 7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-2-(이소프로폭시메틸)-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 6-(1-{[2-(이소프로폭시메틸)-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일]메틸}-1H-이미다졸-2-일)피리딘-2-카르보니트릴;
- 2-[(시클로펜틸oxy)메틸]-7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 7-{[2-(5-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-2-메틸-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 3-{1-[2-(8-에틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)메틸]-1H-이미다졸-2-일}벤조니트릴;
- 8-에틸-7-{[2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1H-이미다졸-1-일]메틸}[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 8-에틸-7-{[2-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-1-일]메틸}[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 7-{[2-(6-클로로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-에틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 7-{[2-(2-클로로페닐)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-에틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘;
- 7-{[2-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일]메틸}-8-프로필[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-카르복실산; 또는

6-{1-[(8-에틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)메틸]-1H-이미다졸-2-일}피리딘-2-카르보니트릴
인 것인 화합물 및 염.

청구항 44.

제1항에 있어서, 상기 화합물이,

8-에틸-7-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-이미다졸-1-일메틸]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일-메틸]-3-메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]-피리미딘;

7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-3-페닐-8-프로필-[1,2,4]-트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

3-디플루오로메틸-7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-3-메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]-피리미딘;

7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

1-{7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-3-일}-에탄올;

7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-3-트리플루오로메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-3-메톡시-메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-3-메톡시메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

3-시클로부틸-7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

8-프로필-7-(2-피리딘-2-일-이미다졸-1-일메틸)-[1,2,4]-트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

7-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-이미다졸-1-일메틸]-3-메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

7-[2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

3-메틸-8-프로필-7-(2-티아졸-2-일-이미다졸-1-일메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

3-메틸-8-프로필-7-(2-피리딘-2-일-이미다졸-1-일메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

6-[1-(8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-7-일메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피리딘-2-올;

7-[2-(2,6-디플루오로-페닐)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

8-프로필-7-(2-티오펜-2-일-이미다졸-1-일메틸)-[1,2,4]-트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

3-메틸-8-프로필-7-(2-피리다진-3-일-이미다졸-1-일메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

7-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-이미다졸-1-일메틸]-8-에틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

7-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-이미다졸-1-일메틸]-8-에틸-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

8-에틸-7-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-이미다졸-1-일메틸]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

8-에틸-7-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-이미다졸-1-일-메틸]-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

3-에틸-7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-3,5-디메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

3-에틸-7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-5-메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

3,8-디에틸-7-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-이미다졸-1-일메틸]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-메톡시메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-3-이소프로필-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

1-{7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일}-프로판-1-올;

1-{7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일}-프로판-1-올;

{7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-3-일}-메탄올;

7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-3-메틸-8-프로페닐-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-3-피리딘-3-일-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-메톡시메틸-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

3-{7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일}-프로판-1-올;

8-(2-플루오로-에틸)-7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

2-{7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일}-에탄올;

8-(3-플루오로-프로필)-7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

8-(3-플루오로-프로필)-7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

8-프로필-7-[2-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘;

2-{1-[8-(3-플루오로-프로필)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-7-일메틸]-1H-이미다졸-2-일}-니코티노니트릴;

6-{1-[8-(3-플루오로-프로필)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-7-일메틸]-1H-이미다졸-2-일}-피리딘-2-카르보니트릴;

7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-3-카르복실산에틸 에스테르;

7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-3-카르복실산아미드;

7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-3-카르보니트릴;

7-[4-클로로-2-(3-플루오로-피리딘-2일)-이미다졸-1-일메틸]-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘; 또는

2-{메틸렌아미노-[1-(3-메틸-8-프로필-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-7-일메틸)-1H-이미다졸-2-일]-메틸렌}-펜트-3-에네니트릴;

인 것인 화합물 또는 염.

청구항 45.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 7-[2-(6-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-1-메틸-8-프로필-이미다조[1,5-c]피리미딘 또는 7-[2-(3-플루오로-피리딘-2-일)-이미다졸-1-일메틸]-1-메틸-8-프로필-이미다조[1,5-c]피리미딘 인 것인 화합물 또는 염.