



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년11월07일

(11) 등록번호 10-1916487

(24) 등록일자 2018년11월01일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 471/04* (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7012797
- (22) 출원일자(국제) 2011년11월18일  
 심사청구일자 2016년11월18일
- (85) 번역문제출일자 2013년05월16일
- (65) 공개번호 10-2014-0009192
- (43) 공개일자 2014년01월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/DK2011/000136
- (87) 국제공개번호 WO 2012/065612  
 국제공개일자 2012년05월24일
- (30) 우선권주장  
 PA 2010 01045 2010년11월19일 텐마크(DK)
- (56) 선행기술조사문현  
 WO2009152825 A1
- (73) 특허권자  
 하. 룬드벡 아크티에셀스카브  
 덴마크 디케이-2500 발뷔 오텔리아바이 9
- (72) 발명자  
 케흘러 얀  
 덴마크 디케이-2800 린뷔 누윌레바이 28  
 널센 야콥  
 덴마크 디케이-1732 코벤하븐 브이 보딜스가데 2  
 4 티에이치  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
 특허법인코리아나

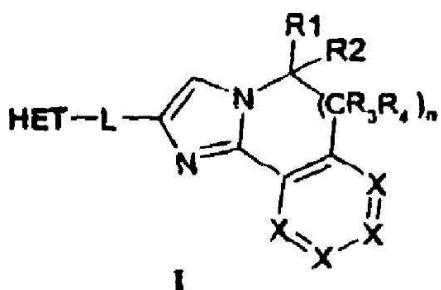
전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 P D E 1 0 A 효소 저해제로서 이미다졸 유도체

### (57) 요 약

본 발명은 PDE10A 효소 저해제인 화합물 (I)에 관한 것이다. 본 발명은 본 발명의 치료적 유효량의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 신경퇴행성 장애를 앓는 환자의 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 약물 중독을 앓는 환자의 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 정신 장애를 앓는 환자의 치료 방법을 제공한다.



(72) 발명자  
마리고 마우로  
덴마크 디케이-2740 스코블룬데 위테바이 23  
킬번 존 폴  
덴마크 디케이-4690 하슬레우 캐르스고르바이 7

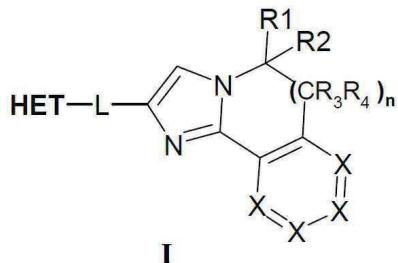
랑고르 모르텐  
덴마크 디케이-2600 글로스트롭 로게바이 20

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 구조 I 를 가지는 화합물 또는 이의 호변체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염:



[식 중,

n 은 0 또는 1 이고,

X 는 CH 이고;

R1 및 R2 는 각각 H; C1-C6 알킬; C1-C6 히드록시알킬; 할로겐; 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R3 및 R4 는 각각 H, OH, F, CH3, 및 OCH3 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L 은 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 및 -CH=CH- 로 이루어진 군으로부터 선택되는 연결기이고;

HET 는 [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페라진, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 페리딘, 이미다조[1,2-a]페리딘, 이미다조[4,5-b]페리미딘; 페라졸로[1,5-a] 페리딘, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리미딘, [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]페리미딘, 및 이미다조[1,2-a]페리미딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 혼테로방향족 기이다:

HET 는 H; C1-C6 알킬; 할로겐; 시아노; 할로(C1-C6)알킬; 아릴; 알콕시, 및 C1-C6 히드록시알킬로 이루어진 군으로부터 각각 선택되는 치환기 R5, R6 및 R7 3 개까지로 치환될 수 있음].

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서, n = 0 인 화합물.

#### 청구항 3

삭제

#### 청구항 4

제 1 항에 있어서, HET 가 5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페라진; 5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘, 5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘, 및 (5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페라진-8-일)-메탄올로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

#### 청구항 5

제 1 항에 있어서, L 이 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 인 화합물.

#### 청구항 6

제 1 항에 있어서, R1 및 R2 가 수소인 화합물.

#### 청구항 7

제 1 항에 있어서, R5, R6 및 R7 이 H, CH<sub>3</sub>, 및 OCH<sub>3</sub>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

### 청구항 8

제 1 항에 있어서, 화합물의 하나 이상의 수소 원자가 중수소로 대체되는 화합물.

### 청구항 9

제 1 항에 있어서, 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페라진-2-일)-에틸]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌; 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-2-일)-에틸]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌; 2-[2-(5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-2-일)-에틸]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌; 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페라진-2-일)-비닐]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌; {2-[2-(5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-일)-에틸]-5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페라진-8-일}-메탄올; 및 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페라진-2-일)-에틸]-7-플루오로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌, 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페라진-2-일)-에틸]-5,6-디히드로-이미다조[2,1-a]이소퀴놀린 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

### 청구항 10

제 1 항, 제 2 항 및 제 4 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서의 화합물.

### 청구항 11

제 1 항, 제 2 항 및 제 4 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 단독 또는 하나 이상의 신경 이완제와 조합하여 신경퇴행성 또는 정신 장애의 치료에 사용하기 위한 것이고, 신경퇴행성 장애는 헌팅턴병이고, 정신 장애는 정신분열증; 정신분열형 장애; 분열정동 장애; 망상 장애; 양극성 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

### 청구항 12

제 1 항, 제 2 항 및 제 4 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 신경퇴행성 또는 정신 장애의 치료용 약제의 제조를 위한 것이고, 신경퇴행성 장애는 헌팅턴병이고, 정신 장애는 정신분열증; 정신분열형 장애; 분열정동 장애; 망상 장애; 양극성 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

### 청구항 13

약제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 PDE10A 효소 저해제로서 신경퇴행성 및 정신 장애를 치료하는데 유용한 화합물을 제공한다. 특히, 본 발명은 다른 PDE 아형들에 비해 PDE10A 효소에 대한 선택성이 높은 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 본 발명의 화합물을 사용하는 장애의 치료 방법을 제공한다.

### 배경 기술

[0002] 본 출원서 도처에, 다양한 공개문이 전부 참조된다. 이로써 이를 공개문의 내용은 본 발명이 적용되는 기술 상태를 매우 충분히 기술하기 위해 참조인용된다.

[0003] 시클릭 뉴클레오티드 시클릭-아데노신 1인산 (cAMP) 및 시클릭-구아노신 1인산 (cGMP)은 뉴런에서 무수한 돌기의 배열을 조절하는 세포내 제 2 전달자로서 기능한다. 세포내 cAMP 및 cGMP는 아데닐 및 구아닐 시클라아제에 의해 발생하고, 시클릭 뉴클레오티드의 이의 각각의 뉴클레오티드 1인산으로의 가수분해를 통한 시클릭 뉴클레오티드 포스포디에스테라아제 (PDE)에 의해 분해된다.

[0004] 포스포디에스테라아제 10 A (PDE10A)는 cAMP를 AMP로 전환하고, cGMP를 GMP로 전환할 수 있는 이중-특이성 포스포디에스테라아제이다 (Soderling, S. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 7071-7076). PDE10A

는 선조체, 뇌의 측핵 및 후각 결절에서의 뉴런에서 일차 발현된다 (Kotera, J. et al. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1999, 261, 551-557 및 Seeger, T.F. et al. *Brain Research*, 2003, 985, 113-126).

[0005] 연구는 뇌에서 PDE10 발현이 미상핵, 측중격핵의 중형 가시 뉴런 (MSN), 및 상응하는 후각 결절의 뉴런에 의해 고수준으로 발현된다는 것을 나타낸다. MSN은 두 가지 가능성 부류의 뉴런을 발현한다: D<sub>1</sub> 도파민 수용체를 발현하는 D<sub>1</sub> 부류 및 D<sub>2</sub> 도파민 수용체를 발현하는 D<sub>2</sub> 부류. 뉴런의 D<sub>1</sub> 부류는 '직접적' 선조체 출력 경로의 일부이고, 이는 행동 반응을 가능하게 하는 기능을 광범위하게 한다. 뉴런의 D<sub>2</sub> 부류는 '간접적' 선조체 출력 경로의 일부이고, 이는 '직접적' 경로에 의해 가능하게 되는 것과 경쟁하는 행동 반응을 억제하는 기능을 한다.

[0006] 도파민 D<sub>2</sub> 수용체 길항작용은 정신분열증 치료에서 잘 확립되어 있다. 1950년대 이후로, 도파민 D<sub>2</sub> 수용체 길항작용은 정신병 치료에 중심이 되어왔고, 효과적인 모든 항정신병 약물은 D<sub>2</sub> 수용체를 길항한다. D<sub>2</sub>의 효과는 선조체, 뇌의 측핵 및 후각 결절에서 뉴런을 통해 일차적으로 중재되기 쉬운데, 이는 이러한 부분이 가장 밀집된 도파민 돌기를 수용하고, D<sub>2</sub> 수용체의 가장 강한 발현을 갖기 때문이다 (Konradi, C. and Heckers, S. *Society of Biological Psychiatry*, 2001, 50, 729-742).

[0007] 본 문맥에서 PDE10A는 선조체, 뇌의 측핵 및 후각 결절에서 높고 비교적 특정 발현을 갖는 원하는 발현 프로파일을 갖기 때문에, PDE10A 저해는 D<sub>2</sub> 수용체 길항작용과 유사한 효과를 갖기 쉬우므로, 항정신병 효과를 갖는다.

[0008] PDE10A 저해가 D<sub>2</sub> 수용체 길항작용을 부분적으로 모방할 것으로 예상되는 반면, 상이한 프로파일을 갖는 것으로 예상될 수 있다. D<sub>2</sub> 수용체는 cAMP 외에 신호 전달 성분을 갖고 (Neve, K. A. et al. *Journal of Receptors and Signal Transduction* 2004, 24, 165-205), 그런 이유로 PDE10A 저해를 통한 cAMP 방해는 강한 D<sub>2</sub> 길항작용으로 보이는 주체외로 부작용의 위험성을 줄일 수 있다. 반대로, PDE10A 저해는 D<sub>2</sub> 수용체 길항작용으로 보이지 않는 몇몇 효과를 가질 수 있다. PDE10A는 또한 선조 뉴런을 발현하는 D<sub>1</sub> 수용체에서 발현된다 (Seeger, T. F. et al. *Brain Research*, 2003, 985, 113-126).

[0009] 또한, D<sub>1</sub> 수용체 상승작용이 아데닐레이트 시클라아제의 자극을 유도하고, 그 결과 cAMP 수준이 증가하기 때문에, PDE10A 저해는 D<sub>1</sub> 수용체 상승작용을 모방하는 효과를 갖기 쉽다.

[0010] 최종적으로, PDE10A가 이중 특이성 포스포디에스테라아제이기 때문에, PDE10A 저해는 세포에서 cAMP를 증가시킬 뿐만 아니라, cGMP 수준을 증가시키는 것으로 예상될 수 있다. cGMP는 cAMP와 같은 세포에서 다수의 표적 단백질을 활성화시키고, 또한 cAMP 신호 경로와 상호작용한다.

[0011] 결과적으로, PDE10A 저해는 D<sub>2</sub> 수용체 길항작용을 부분적으로 모방하기 쉬우므로, 항정신병 효과를 갖지만, 프로파일은 고전적 D<sub>2</sub> 수용체 길항물질을 이용하여 관찰된 바와 상이할 수 있다.

[0012] PDE10A 저해제 파파베린은 몇몇 항정신병 모델에서 활성인 것으로 보여진다. 파파베린은 랫트에서 D<sub>2</sub> 수용체 길항물질 할로페리돌의 강경 (cataleptic) 효과를 증가시켰지만, 혼자서 강경증을 일으키지 못했다 (WO 03/093499). 파파베린은 PCP에 의해 유도되는 랫트에서의 과다활성을 감소시켰지만, 암페타민 유도 과다활성의 감소는 미미했다 (WO 03/093499). 이러한 모델은 PDE10A 저해가 이론적 고찰로부터 예상되는 고전적 항정신병 잠재력을 갖는 것을 제시한다. WO 03/093499에는 추가로, 관련된 신경 및 정신 질환 치료를 위한 선택적 PDE10 저해제의 용도가 개시되어 있다. 게다가, PDE10A 저해는 랫트의 주의 갖춤새-전환 (attentional set-shifting)에서 아만성의 PCP-유도 저하를 역전시킨다 (Rodefer et al. *Eur. J. Neurosci.* 2005, 4, 1070-1076). 이러한 모델은 PDE10A 저해가 정신분열증과 관련된 인지기능 저하를 완화시킬 수 있음을 제시한다.

[0013] PDE10A의 조직 분포는 PDE10A 저해제가, PDE10 효소를 발현하는 세포, 특히 기저핵을 포함하는 뉴런에서 cAMP 및/또는 cGMP의 수준을 높이는데 사용될 수 있는 것을 나타내므로, 본 발명의 PDE10A 저해제가 신경 및 정신 장애, 정신분열증, 양극성 장애, 편집 강박 장애 등과 같은 기저핵을 수반하는 다양한 관련 신경정신병학적 병태를 치료하는데 유용할 것이고, 시중의 현 치료법과 관련된 원하지 않는 부작용이 없는 이점이 있을 수 있다.

- [0014] 게다가, 최근 공개문 (WO 2005/120514, WO 2005012485, Cantin et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 2869-2873) 에는 PDE10A 저해제가 비만 및 비-인슐린 의존성 당뇨병의 치료에 유용할 수 있다고 언급되어 있다.
- [0015] 게다가, 최근 공개문은 PDE10A 저해제가 헌팅턴 질병의 치료에 유용할 것임을 제안한다 (Giampa et al. PLoS One 2010, 5(10), Giampa et al. Neurobiology of Disease (2009), 34(3), 450-456, Hebb et al. Current Opinion in Pharmacology 2007, 7(1), 86-92.)
- [0016] PDE10A 저해제에 대해, EP 1250923 은 특히 특정 신경 및 정신 장애의 치료를 위한 일반적인 선택적인 PDE10 저해제 및 파파베린의 용도를 개시하고 있다.
- [0017] 피롤로디히드로이소퀴놀린 및 이의 변형체는 WO 05/03129 및 WO 05/02579 에 PDE10 의 저해제로서 개시되어 있다. PDE10 저해제로서 제공되는 피페리디닐-치환 퀴나졸린 및 이소퀴놀린은 WO 05/82883 에 개시되어 있다. WO 06/11040 에는 PDE10 의 저해제로서 제공되는 치환된 퀴나졸린 및 이소퀴놀린 화합물이 개시되어 있다. US 20050182079 에는 효과적인 포스포디에스테라아제 (PDE) 저해제로서 제공하는 퀴나졸린 및 이소퀴놀린의 치환된 테트라히드로이소퀴놀리닐 유도체가 개시되어 있다. 특히, US 20050182079 는 PDE10 의 선택적 저해제인 상기 화합물에 관한 것이다. 유사하게는, US 20060019975 에는 효과적인 포스포디에스테라아제 (PDE) 저해제로서 제공되는 퀴나졸린 및 이소퀴놀린의 피페리딘 유도체가 개시되어 있다. US 20060019975 는 또한 PDE10 의 선택적 저해제인 화합물에 관한 것이다. WO 06/028957 에는 정신의학적 및 신경학적 증후군의 치료를 위한 PDE10 의 저해제로서 신놀린 유도체가 개시되어 있다. WO09/152825 에는 PDE10 의 저해제로서 역할을 하는 화합물로서 폐닐이미다졸 유도체를 개시되어 있다.
- [0018] 그러나, 상기 내용은, 임의의 공지된 PDE10 저해제 (Kehler, J. et al. Expert Opin. Ther. Patents 2007, 17, 147-158) 와 구조적으로 연관되지 않고, 본 발명자들에 의해 고활성이면서 선택적 PDE10A 효소 저해제인 것으로 밝혀진 본 발명의 화합물에 적용되지 않는다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

- [0019] 본 발명은 PDE10A 효소 저해제이고, 모든 환자에 효험이 있지 않으나 신경퇴행성 및/또는 정신 장애의 치료에 유용한 화합물을 제공한다. 따라서, 대안적인 치료 방법에 대한 요구가 남아있다.

#### 과제의 해결 수단

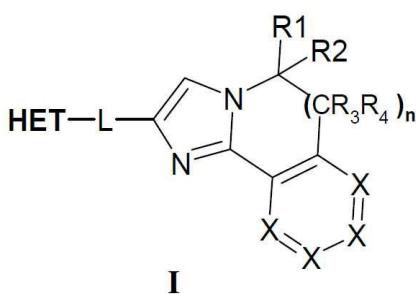
##### 발명의 개요

- [0021] 본 발명의 목적은 선택적인 PDE10A 효소 저해제인 화합물을 제공하기 위한 것이다.

- [0022] 본 발명의 다른 목적은 신경 및 정신 장애에 대한 현 치료법에 전형적으로 수반되는 부작용을 야기하는 일 없이 인간 환자의 효과적인 치료, 특히 장기간 치료를 제공하는 것이다.

- [0023] 본 발명의 또 다른 목적은 본 명세서의 숙지시 분명해질 것이다.

- [0024] 따라서, 일 구현예에 있어서 본 발명은 하기 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다:



- [0025]

- [식 중,

- [0027]

- n 은 0 또는 1 이고,

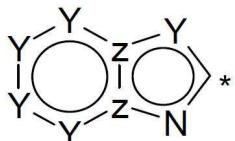
[0028] X 는 CH, CF, COCH<sub>3</sub>, COH, 및 N 으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 하나 초과의 X 가 N 인 것으로 한정되고;

[0029] R1 및 R2 는 각각 H; C1-C6 알킬 예컨대 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 이소부틸; C1-C6 알킬(C3-C8)시클로알킬 예컨대 시클로프로필메틸; C1-C6 히드록시알킬 예컨대 히드록시에틸; C1-C6 알콕시 예컨대 메톡시 및 에톡시; CH<sub>2</sub>CN; CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>; C1-C6 아릴알킬 예컨대 벤질 및 4-클로로벤질; 및 C1-C6 알킬-헵테로시클로알킬 예컨대 테트라히드로파란-4-일-메틸 및 2-모르폴린-4-일-에틸; 할로겐 예컨대 F; 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0030] R3 및 R4 는 각각 H, OH, F, CH<sub>3</sub>, 및 OCH<sub>3</sub> 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨].

[0031] 또한, L 은 -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 및 -S-CH<sub>2</sub>- 로 이루어진 군으로부터 선택되는 연결기이고;

[0032] HET 는 2 내지 4 개의 질소 원자를 함유하는 화학식 II 의 헤테로방향족 기이다:



II

[0033]

[식 중,

[0035] Y 는 N 또는 CH 일 수 있고, Z 는 N 또는 C 일 수 있고;

[0036] HET 는 H; C1-C6 알킬 예컨대 메틸; 할로겐 예컨대 염소, 불소 또는 브롬; 시아노; 할로(C1-C6)알킬 예컨대 트리플루오로메틸; 아릴 예컨대 페닐; 알콕시, 바람직하게는 C1-C6 알콕시, 예컨대 메톡시, 디메톡시, 에톡시, 메톡시-에톡시 및 에톡시-메톡시, 및 C1-C6 히드록시알킬 예컨대 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH 로 이루어진 군으로부터 각각 선택되는 치환기 R5, R6 및 R7 3 개까지로 치환될 수 있고;

[0037] "\*" 는 부착점을 나타냄].

[0038] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, R1 및 R2 는 H, OH, F, CH<sub>3</sub>, 및 OCH<sub>3</sub> 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0039] 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 있어서, R5, R6 및 R7 은 H, CH<sub>3</sub>, 및 OCH<sub>3</sub> 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0040] 다른 바람직한 구현예에 있어서, R1 및 R2 는 H, OH, F, CH<sub>3</sub>, 및 OCH<sub>3</sub> 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 동시에 R5, R6 및 R7 은 H, CH<sub>3</sub>, 및 OCH<sub>3</sub> 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0041] 또한, 본 발명은 화학식 I 또는 II 의 화합물의 호변체 및 약학적으로 허용가능한 산 부가염, 및 이의 다형체에 관한 것이다.

[0042] 특별한 구현예에 있어서, 본 발명은 단일 호변체 또는 다형체의 형태의 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다.

[0043] 본 발명의 별개의 구현예에 있어서, 화학식 I 의 화합물은 상기 출원의 예에서 개시된 특정 화합물 중에서 선택된다.

[0044] 또한, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 화학식 I 의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염을 제공한다.

[0045] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0046] 또한, 본 발명은 신경퇴행성 및 정신 장애의 치료용 약제의 제조를 위한 화학식 I 의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염의 용도를 제공한다.

[0047] 또한, 다른 양태에 있어서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I 의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 신경퇴행성 장애를 앓는 환자의 치료 방법을 제공한다. 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I 의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 정신 장애를 앓는 환자의 치료 방법을 제공한다. 다른 구현예에 있어

서, 본 발명은 약물 중독, 예컨대 알코올, 암페타민, 코카인, 또는 아이편 중독을 앓는 환자의 치료 방법을 제공한다.

[0048] **발명의 상세한 설명**

[0049] **치환기의 정의**

본 발명의 문맥에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로" 및 "할로겐"은 상호교환적으로 사용되며, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭한다.

[0051] R1-R7은 R1, R2, R3, R4, R5, R6, 및 R7으로 이루어지는 군을 위한 간단한 표기법이다.

[0052] R1-R7의 하위집합은 유사하게 정의되고, 예를 들어 R5-R7은 R5, R6, 및 R7으로 이루어진 군을 의미한다.

[0053] 치환기 R1-R7의 부호는 또한 하첨자, 즉, R<sub>1</sub>-R<sub>7</sub>로 명시될 수 있다. 유사하게는 원자(예를 들어 탄소 원자)의 수는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 즉 1 내지 6 개의 탄소 원자로 표시될 수 있다.

[0054] 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬"은 1 내지 6 개(상하한 포함)의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소를 지칭한다. 이러한 기의 예는 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-부틸, 2-부틸, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 및 n-헥실을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 표현 "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 히드록시알킬"은 하나의 히드록시기로 치환되는 상기 정의된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 지칭한다. 용어 "할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬"은 3 개 이하의 할로겐 원자로 치환되는 상기 정의된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기, 예컨대 트리플루오로메틸을 지칭한다.

[0055] 표현 "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시"는 산소 상에 열린 원자가를 갖는, 1 내지 6 개(상하한 포함)의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 알콕시기를 지칭한다. 이러한 기의 예는 메톡시, 에톡시, n-부톡시, 2-메틸-펜톡시 및 n-헥실옥시를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0056] 용어 "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬"은 전형적으로 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸을 지칭한다. 표현 "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬"은 직쇄 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 치환되는 상기 정의된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬을 지칭한다. 이러한 기의 예는 시클로프로필메틸을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0057] 용어 "헤테로시클로알킬"은 탄소 원자 및 3 개 이하의 N, O 또는 S 원자를 함유하는 4 내지 8 원 고리를 지칭한다. 열린 원자가는 헤테로원자 또는 탄소 원자 상에 있다. 이러한 기의 예는 아제티디닐, 옥세타닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 및 [1,4]디아제파닐을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 용어 "히드록시헤테로시클로알킬"은 하나의 히드록시기로 치환되는 상기 정의된 헤테로시클로알킬을 지칭한다. 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-헤테로시클로알킬"은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기로 치환되는 상기 정의된 헤테로시클로알킬을 지칭한다. 이러한 기의 예는 테트라히드로피란-4-일-메틸 및 2-모르폴린-4-일-에틸을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0058] 용어 "아릴"은 상기 정의된 바와 같은 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 또는 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬로 임의로 치환되는 페닐 고리를 지칭한다. 이러한 기의 예는 페닐 및 4-클로로페닐을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

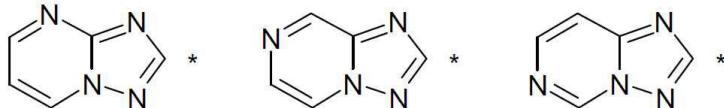
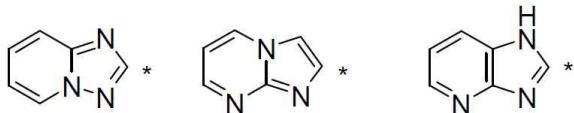
[0059] 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 아릴알킬"은 직쇄 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 치환되는 상기 정의된 아릴을 지칭한다. 이러한 기의 예는 벤질 및 4-클로로벤질을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0060] 추가적으로, 본 발명은 또한 후술하는 바와 같은 본 발명의 특정 구현예를 제공한다.

[0061] 본 발명의 하나의 구현예에 있어서, HET는 2 개의 질소 원자를 함유하는 화학식 II의 헤테로방향족기이다. 본 발명의 다른 구현예에 있어서, HET는 HET는 3 개의 질소 원자를 함유하는 화학식 II의 헤테로방향족기이다. 본 발명의 다른 구현예에 있어서, HET는 4 개의 질소 원자를 함유하는 화학식 II의 헤테로방향족기이다.

[0062]

HET 는 바람직하게는 하기 헤테로방향족 기 (이에서 "\*" 는 부착점을 나타냄) 중에서 선택된다:



[0063]

특정 구현예에 있어서, HET 는 [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진이다. 제 2 특정 구현예에 있어서, HET 는 [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘이다. 제 3 특정 구현예에 있어서, HET 는 이미다조[1,2-a]피리딘이다. 제 4 특정 구현예에 있어서, HET 는 이미다조 [4,5-b]피리미딘이다. 제 5 특정 구현예에 있어서, HET 는 피라졸로[1,5-a] 피리딘이다. 제 6 특정 구현예에 있어서, HET 는 [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘이다. 제 7 특정 구현예에 있어서, HET 는 [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘이다. 제 8 특정 구현예에 있어서, HET 는 이미다조[1,2-a]피리미딘이다.

[0065]

다른 특정 구현예에 있어서, HET 는 [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카르보니트릴이다. 다른 특정 구현예에 있어서, HET 는 1-메틸-1H-벤조이미다졸이다. 다른 특정 구현예에 있어서, HET 는 1-페닐-1H-벤조이미다졸이다. 다른 특정 구현예에 있어서, HET 는 2-(6-클로로-벤조이미다졸-1-일)-에탄올이다. 다른 특정 구현예에 있어서, HET 는 5,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘이다. 다른 특정 구현예에 있어서, HET 는 5,7-디메틸-이미다조[1,2-a]피리딘이다. 다른 특정 구현예에 있어서, HET 는 5-메틸-이미다조 [1,2-a]피리딘이다. 다른 특정 구현예에 있어서, HET 는 5-트리플루오로메틸-이미다조 [1,2-a]피리딘이다. 다른 특정 구현예에 있어서, HET 는 6-브로모-5,7-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a] 피리딘이다. 다른 특정 구현예에 있어서, HET 는 6-브로모-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘이다. 다른 특정 구현예에 있어서, HET 는 6-클로로-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘이다. 다른 특정 구현예에 있어서, HET 는 6-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘이다. 다른 특정 구현예에 있어서, HET 는 7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘이다. 다른 특정 구현예에 있어서, HET 는 8-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘이다. 다른 특정 구현예에 있어서, HET 는 이미다조[1,2-a] 피리딘-7-카르보니트릴이다. 다른 특정 구현예에 있어서, HET 는 5,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘이다.

[0066]

전형적으로, HET 는 [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진 또는 5,7-디메틸-이미다조[1,2-a]피리미딘 또는 [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘이다.

[0067]

본 발명의 다른 구현예에 있어서, L 은  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  이다. 또 다른 구현예에서, L 은  $-\text{CH}_2-\text{S}-$  이다. 다른 구현예에서, L 은  $-\text{CH}=\text{CH}-$  이다. 또 다른 구현예에서, L 은  $-\text{S}-\text{CH}_2-$  이다.

[0068]

본 발명의 다른 구현예에 있어서, R1 및 R2 는 H, OH, F, CH<sub>3</sub>, 및 OCH<sub>3</sub> 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; R5, R6 및 R7 은 H, CH<sub>3</sub>, 및 OCH<sub>3</sub> 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0069]

특정 구현예에 있어서, HET 는 5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피라진이고; L 은  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  이고; R1 및 R2 는 H, OH, F, CH<sub>3</sub>, 및 OCH<sub>3</sub> 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 특히 R1 및 R2 는 H 이고; n=0 이고 R3 및 R4 는 따라서 부재이고; R5, R6 및 R7 은 H, CH<sub>3</sub>, 및 OCH<sub>3</sub> 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 특히 R5 는 CH<sub>3</sub> 이고, R6 는 H 이고, R7 은 CH<sub>3</sub> 이다.

[0070]

본 발명의 별개의 구현예에 있어서, 화학식 I 의 화합물은 유리 염기, 이의 하나 이상의 호변체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염의 형태로 하기 특정 화합물 중에서 선택된다.

[0071] 상술한 임의의 구현예 중 특정 구현예에 있어서, 화합물의 하나 이상의 수소 원자는 중수소로 대체된다.

[0072] 표 1에는 본 발명의 화합물 및 "PDE10A 저해 어세이" 부문에서 기재된 바와 같이 측정된 상응하는  $IC_{50}$  값이 나열되어 있다. 각 화합물은 본 발명의 각각의 구현예를 구성한다:

[0073] 표 1: 본 발명의 화합물 및  $IC_{50}$  값

화합물	PDE10 IC50 (nM)
2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌	0.4
2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)-에틸]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌	0.69
2-[2-(5-M에틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)-에틸]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌	6.1
2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-비닐]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌	4.4
{2-[2-(5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-일)-에틸]-5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-8-일}-페탄올	6.9
2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-7-플루오로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌	0.18
2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-5,6-디히드로-이미다조[2,1-a]이소퀴놀린	0.81
2-[2-(5,8-디메틸-7-옥시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌	2.4
2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-8-플루오로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌	3.1
2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-7-메톡시-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌	0.29
2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-5-일)-프로판-2-올	21
2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-6-플루오로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌	1.2
2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-9-플루오로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌	0.79
2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-8-메톡시-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌	6.9
2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-6-메톡시-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌	0.44
2-[2-(5,8-비스(트리아졸로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-5,5-디듀테로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌	0.4
2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-9-메톡시-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌	0.44
2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-5H-이미다조[1',2':1,2]피롤로[3,4-b]피리딘	46
2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-5H-이미다조[1',2':1,5]피롤로[3,4-b]피리딘	3.8
2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일술파닐메틸)-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌	5300
2-[(5,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)술파닐메틸]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌	260
2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일술파닐메틸)-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌	n.d.

[0074]

[0075] 본 발명의 특정 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 20 nM 미만, 예컨대 0.1 – 20 nM 범위, 특히 0.1 – 10 nM 범위, 예컨대 0.1 – 5 nM 범위 또는 0.1 – 1 nM 범위의  $IC_{50}$  값을 갖는다.

[0076]

#### 약학적으로 허용가능한 염

[0077]

본 발명은 또한 화합물의 염, 전형적으로, 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 이러한 염은 약학적으로 허용가능한 산 부가염을 포함한다. 산 부가염은 무기산 및 유기산의 염을 포함한다.

[0078]

적합한 무기산의 대표적인 예로는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 인산, 황산, 술파산, 질산 등을 포함한다. 적합한 유기산의 대표적인 예로는 포름산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로

피온산, 벤조산, 신남산, 시트르산, 푸마르산, 글리콜산, 이타콘산, 락트산, 메탄술폰산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 옥살산, 피크르산, 피루브산, 살리실산, 숙신산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 타르타르산, 아스코르브산, 파모산, 비스메틸렌 살리실산, 에탄디술폰산, 글루콘산, 시트라콘산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, EDTA, 글리콜산, p-아미노벤조산, 글루탐산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 테오필린 아세트산, 및 8-할로테오필린, 예를 들어 8-브로모테오필린 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 무기산 또는 유기산 부가염의 추가 예는 [Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2]에 열거된 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 이의 내용은 참조에 의해 본원에 포함된다.

[0079] 게다가, 본 발명의 화합물은 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용가능한 용매에 의해 용매화된 형태뿐만 아니라 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본 발명의 목적에 있어서 용매화되지 않은 형태와 동등한 것으로 여겨진다.

#### 약학적 조성물

[0081] 본 발명은 추가로 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 치료적 유효량의 본원의 실험 부문에 개시된 특정 화합물들 중 하나 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0082] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 조합하여 단일 또는 다중 투여로 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995]에 개시된 바와 같은 통상적인 기술에 따라 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제 뿐만 아니라 임의의 기타 공지된 보조제 및 부형제와 제형화될 수 있다.

[0083] 약학적 조성물은 구체적으로 경구, 직장, 비강, 폐, 국부 (구강 및 설하 포함), 경피, 낭내, 복강내, 질 및 비경구 (폐하, 근육내, 척추 강내, 정맥내 및 피내 포함) 경로와 같은 임의의 적합한 경로에 의한 투여를 위해 제형화될 수 있다. 경로는 치료 대상의 일반적 병태 및 나이, 치료될 병태의 특성 및 활성 성분에 따라 달라질 것으로 이해될 것이다.

[0084] 경구 투여용 약학적 조성물은 캡슐, 정제, 당의정, 알약, 로젠지, 분말 및 과립과 같은 고체 투여 형태를 포함한다. 경우에 따라, 상기 조성물은 장용 코팅과 같은 코팅물로 제조될 수 있거나, 당업계에 잘 알려진 방법에 따라 서방 또는 지속 방출과 같이 활성 성분의 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 경구 투여용 액체 투여 형태는 용액, 에멀전, 혼탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다.

[0085] 비경구 투여용 약학적 조성물은 멸균 수성 및 비수성 주사용액, 분산액, 혼탁액 또는 에멀전 뿐만 아니라 사용전에 멸균 주사가능 용액 또는 분산액 중에 재구성되는 멸균 분말을 포함한다. 기타 적합한 투여 형태는 좌약, 스프레이, 연고, 크림, 젤, 흡입제, 피부용 패치 및 임플란트를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0086] 전형적인 경구 투여량은 1 일 체중 1 kg 당 약 0.001 내지 약 100 mg 범위이다. 전형적인 경구 투여량은 또한 1 일 체중 1 kg 당 약 0.01 내지 약 50 mg 범위이다. 전형적인 경구 투여량은 또한 1 일 체중 1 kg 당 약 0.05 내지 약 10 mg 범위이다. 경구 투여량은 통상 1 일 1 회 이상의 투여량으로, 전형적으로는 1 회 내지 3 회 투여량으로 투여된다. 정확한 투여량은 투여 횟수 및 방식, 치료 대상의 성별, 연령, 체중 및 일반적인 상태, 치료되는 병태의 특성 및 중증도 및 치료될 임의의 동반 질환 및 당업자에게 명백한 기타 요인에 따라 달라질 것이다.

[0087] 제형물은 또한 당업자에게 공지된 방법에 의해 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 예시를 위해, 전형적인 경구 투여용 단위 투여 형태는 약 0.01 내지 약 1000 mg, 약 0.05 내지 약 500 mg, 또는 약 0.5 mg 내지 약 200 mg 을 함유할 수 있다.

[0088] 정맥내, 척추 강내, 근육내 및 유사 투여와 같은 비경구 경로에 있어, 전형적인 투여량은 경구 투여에 사용된 투여량의 절반 정도이다.

[0089] 본 발명은 또한 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 혼합하는 것을 포함하는 약학적 조성물의 제조 방법을 제공한다. 본 발명의 하나의 구현예에서, 상술된 방법에서 이용되는 화합물은 본원의 실험 부문에 개시된 특정 화합물 중 하나이다.

[0090] 본 발명의 화합물은 일반적으로 유리 물질로서 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서 이용된다. 일례

로 유리 염기의 유용성을 갖는 화합물의 산 부가염이 있다. 화학식 I의 화합물이 유리 염기를 함유하는 경우, 상기 염은 화학식 I의 유리 염기의 용액 또는 혼탁액을 물 당량의 약학적으로 허용가능한 산으로 처리함으로써의 통상적인 방식으로 제조된다. 적합한 유기산 및 무기산의 대표적인 예는 상기 기재되어 있다.

[0091] 비경구 투여에 있어서, 멀균 수용액, 수성 프로필렌 글리콜, 수성 비타민 E 또는 참기름 또는 땅콩유 등의 화학식 I의 화합물 용액이 사용될 수 있다. 이러한 수용액은 필요하다면 적절하게 완충되어야 하고, 액체 희석제는 우선 충분한 화학식염수 또는 글루코오스로 등장성이 되게 해야 한다. 수용액은 특히 정맥내, 근육내, 피하 및 복강내 투여에 적합하다. 화학식 I의 화합물은 당업자에게 공지된 표준 기술을 사용하는 공지된 멀균 수성 매질에 쉽게 혼입될 수 있다.

[0092] 적합한 약학적 담체로는 비활성 고형 희석제 또는 충전제, 멀균 수성 용액 및 다양한 유기 용매를 포함한다. 고형 담체의 예로는 락토오스, 백토, 수크로오스, 시클로덱스트린, 탈크, 젤라틴, 아가, 펙틴, 아카시아, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 및 셀룰로오스의 저급 알킬 에테르를 포함한다. 액체 담체의 예로는 시럽, 땅콩유, 올리브유, 인지질, 지방산, 지방산 아민, 폴리옥시에틸렌 및 물을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 유사하게, 담체 또는 희석제는 당업계에 공지된 임의의 서방형 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 혼합하여 포함할 수 있다. 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 조합함으로써 형성되는 약학적 조성물은 이후 개시된 투여 경로에 적합한 다양한 투여 형태로 쉽게 투여된다. 제형은 편의상 약학 업계에서 공지된 방법에 의한 단위 투여 형태로 제공될 수 있다.

[0093] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은, 각각 소정량의 활성 성분 및 임의로 적합한 부형제를 함유하는, 캡슐 또는 정제와 같은 별개의 단위로서 제공될 수 있다. 게다가, 경구적으로 이용가능한 제형은 분말 또는 과립, 수성 또는 비수성 액체 등의 용액 또는 혼탁액, 또는 수중유 또는 유중수 액체에 멀전의 형태일 수 있다.

[0094] 고형 담체가 경구 투여용으로 사용되는 경우, 제제는 분말 또는 펠릿 형태로 경질 젤라틴 캡슐 안에 타정하여 넣을 수 있거나, 트로키 또는 로젠지 형태일 수 있다. 고형 담체의 양은 매우 다양하지만, 투여 단위당 약 25 mg 내지 약 1 g의 범위일 것이다. 액체 담체가 사용되는 경우, 제제는 시럽, 에멀전, 연질 젤라틴 캡슐, 또는 수성 또는 비수성 액체 혼탁액 또는 용액과 같은 멀균 주사용액 형태일 수 있다.

[0095] 본 발명의 약학적 조성물은 당업계에서 통상적인 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 정제는, 활성 성분과 통상의 보조제 및/또는 희석제를 혼합하고, 이어서 정제를 제조하는 통상적인 타정기에서 혼합물을 압착하여 제조할 수 있다. 보조제 또는 희석제의 예는 옥수수 전분, 감자 전분, 탈크, 스테아르산 마그네슘, 젤라틴, 락토오스, 견 등을 포함한다. 착색, 풍미, 보존 등과 같은 목적을 위해 통상 사용되는 임의의 다른 보조제 또는 첨가제를 사용할 수 있는데, 단 이들은 활성 성분과 혼화가능한 것이다.

## 장애의 치료

[0097] 상기 언급한 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 PDE10A 효소 저해제로서 연관된 신경 및 정신 장애를 치료하는데 유용한 것이다.

[0098] 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염 뿐만 아니라 인간의 신경퇴행성 장애, 정신 장애 또는 약물 중독 치료에 사용하기 위한 상기 화합물을 함유하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0099] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 신경퇴행성 장애 또는 병태는 인간에서의 선조체 스피니 뉴런의 신경퇴행과 관련된다. 본 발명의 특정 구현예에 있어서, 신경퇴행성 장애 또는 병태는 헌팅턴병이다. 다른 구현예에 있어서, 장애는 도파민 아고니스트 치료와 관련된 운동 장애이다.

[0100] 하나의 구현예에 있어서, 정신 장애는 정신분열증, 예를 들어 편집형, 해체형, 긴장형, 감별불능형, 또는 잔재형; 정신분열형 장애; 분열정동 장애, 예를 들어 망상 유형 또는 우울성 유형; 망상 장애; 물질-유발성 정신병적 장애, 예를 들어 알코올, 암페타민, 대마초, 코카인, 환각제, 흡입제, 오피오이드, 또는 펜시클리딘에 의해 유발된 정신병; 편집형의 인격 장애; 및 정신 분열성 유형의 인격 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0101] 본 발명은 또한 인간의 약물 중독, 예를 들어 알코올, 암페타민, 코카인, 또는 아편 중독의 치료 방법으로서, 약물 중독을 치료하는데 효과적인 화학식 I의 화합물의 양을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0102] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "약물 중독"은 약물에 대한 비정상적 욕망을 의미하고, 일반적으로 강한 약물

갈망의 삽화 및 원하는 약물을 섭취하기 위한 충동과 같은 동기유발 장애를 특징으로 한다.

- [0103] 약물 중독은 폭넓게는 병리학적 상태로 여겨진다. 중독 장애는 약물-탐색 행동의 발전, 재발에 대한 취약성, 및 자연적 보상 자극에 대해 감소되고 느린 반응 능력에 대한 급성 약물 사용의 진행을 포함한다. 예를 들어, "The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)"에는 중독의 3 단계가 분류되어 있다: 집착/기대, 폭음/만취, 및 금단/부정적인 정서. 이러한 단계는 각각, 어떠한 상황에서든 약물 수득을 위한 끊임없는 갈망 및 집착; 중독 효과를 경험하기 위한 필요 이상의 약물 사용; 및 내성, 금단 증상, 및 일상 생활에 대한 동기부여 감소의 경험을 특징으로 한다.
- [0104] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 다른 장애는 강박 장애, 비-인슐린 의존성 당뇨병 (NIDDM), 및 뚜렷 증후군 및 기타 틱 장애 및 주의력 결핍/과잉행동 장애 (ADHD) 이다.
- [0105] 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 본 발명의 화합물이 이용되고, 약물과의 조합이 약물 단독보다 안정하고 효과적인 질병 또는 병태의 치료에서 하나 이상의 약물 (전형적인 및 이례적인 항정신병제를 포함) 과 조합되어 사용될 수 있다. 부가적으로, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 부작용 및 독성의 위험을 치료, 예방, 제어, 개선, 또는 감소시키는 하나 이상의 다른 약물과 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명의 조합물, 용도 및 치료 방법은 또한 기타 공지된 치료에 충분히 반응하지 않거나, 내성을 보이는 환자를 치료하는데 이점을 제공할 수 있다.
- [0106] 따라서 이러한 기타 약물은 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로 본 발명의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 화합물에 추가하여 하나 이상의 기타 활성 성분을 함유하는 조성물을 포함한다. 상기 조합물은 단위 제형 조합 생성물, 또는 키트 또는 치료 프로토콜의 부분으로서 투여될 수 있다 (여기서 하나 이상의 추가 약물은 치료 계획의 부분으로서 별개의 제형으로 투여됨).
- [0107] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "신경 이완제"는 정신병을 앓는 환자에서 혼란, 망상, 환각 및 정신운동 초조를 감소시키는 항정신병제 약물의 인지 및 행동에 미치는 효과를 갖는 약물을 지칭한다. 또한 대정온제 및 항정신병 약물로서 공지된 신경 이완제는 하기를 포함하나 이에 한정되지 않는다: 페노티아진을 포함하는 전형적인 항정신병 약물, 추가로 지방족 화합물, 피페리딘, 및 피페라진, 티옥산텐 (예, 시소르디놀), 부티로페논 (예, 할로페리돌), 디벤족사제핀 (예, 록사핀), 디히드로인돌론 (예, 몰린돈), 디페닐부틸피페리딘 (예, 피모지드), 및 벤즈이속사졸을 포함하는 비정형 항정신병 약물 (예, 리스페리돈), 세르틴돌, 올란자핀, 케티아핀, 오사네탄트 및 지프라시돈으로 분류됨.
- [0108] 본 발명에 사용되기에 특히 바람직한 신경 이완제는 세르틴돌, 올란자핀, 리스페리돈, 케티아핀, 아리피프라졸, 할로페리돌, 클로자핀, 지프라시돈 및 오사네탄트이다.
- [0109] 본원에 사용되는 바와 같이, 달리 지시되지 않는 한, "신경퇴행성 장애 또는 병태"는 중추신경계에서 뉴런의 기능장애 및/또는 사멸에 의해 야기되는 장애 또는 병태를 지칭한다. 이러한 장애 및 병태의 치료는 상기 장애 또는 병태에 있어서 위험이 있는 뉴런의 기능장애 또는 사멸을 예방하고/하거나, 위험 상태의 뉴런의 기능장애 또는 사멸에 의해 야기되는 기능 손실을 보상하는 방식으로 손상 또는 건강한 뉴런의 기능을 향상시키는 약제의 투여에 의해 촉진될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "향신경제"는 이러한 성질을 일부 또는 모두 갖는 물질 또는 약제를 지칭한다.
- [0110] 본원에 인용된 간행물, 특히출원 및 특허를 포함한 모든 참고문헌은, 각 참고문헌이 참조에 의해 포함되는 것으로 개별적으로 및 구체적으로 지시되었으며 전체 내용 (법에 허용되는 최대 범위) 이 개시되어 있었다는 것과 동일한 정도로 전체 내용이 참조에 의해 포함되어 있다.
- [0111] 표제 및 부제는 본원에서 단지 편의를 위해 사용되며, 어떠한 방식으로든 본 발명을 한정하는 것으로 이해되어서는 안 된다.
- [0112] 본 명세서에서 임의의 및 모든 예, 또는 예시적인 언어 ("예를 들어", "예" 및 "예컨대" 포함)의 사용은 단지 본 발명을 보다 잘 설명하기 위한 것으로만 의도되고, 달리 지시되지 않는 한 본 발명의 범위를 제한하지 않는 것이다.
- [0113] 본원에서 특히 문헌의 언급 및 인용은 단지 편의상 이루어진 것이며, 이러한 특히 문헌의 가치성, 특허성 및/또는 시행가능성의 어떠한 견해도 반영하지 않는 것이다.
- [0114] 본 발명의 다양한 양태, 구현예, 실시 및 특징은 하기 비-제한적인 실시예에 의의 예시되는 바와 같이 별도로

또는 조합하여 청구될 수 있음을 이해될 수 있는 것이다.

[0115] 본 발명은 적용가능한 법에 의해 허용되는 바와 같이, 본원에 첨부된 특허청구범위에 인용된 주제의 모든 변형 및 균등물을 포함한다.

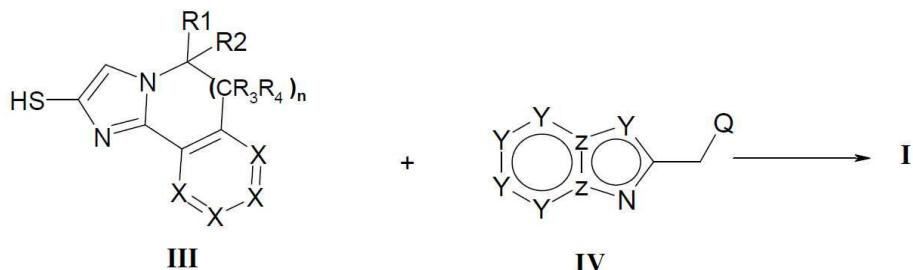
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0116] 실험 부문

[0117] 본 발명의 화합물의 제조

[0118] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 하기 반응식에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0119] L 이 -CH<sub>2</sub>-S- 인 화학식 III의 화합물은 도식 1에 보여지는 바와 같이 화학식 IV의 친전자체의 커플링에 의해 제조되고, 이에서 Q는 이탈기이고, 예를 들어 Cl, Br, I, 메탄솔포닐, 4-톨루엔솔포닐이다.



[0120]

[0121] 도식 1.

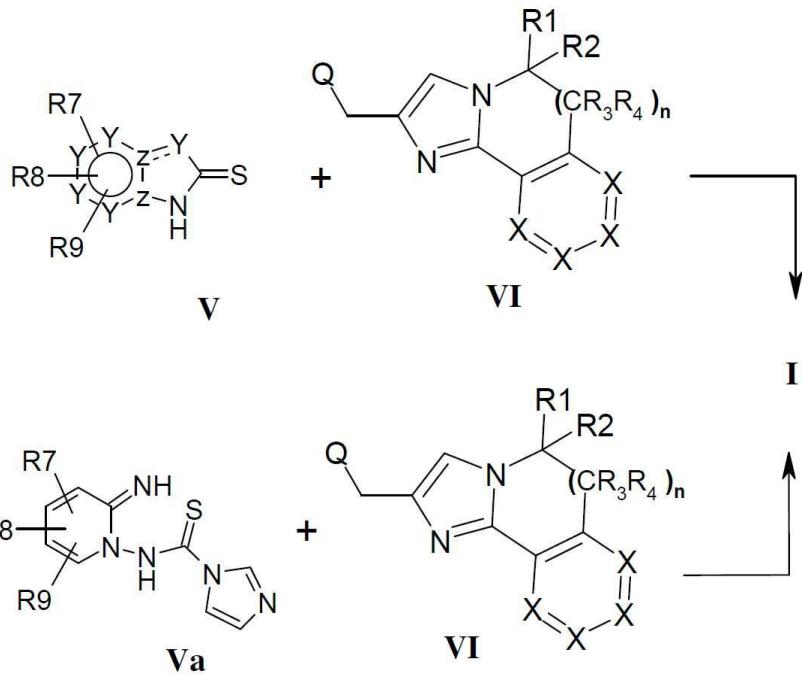
[0122] 이러한 반응은 전형적으로 용매, 예컨대 1-프로판올, 톨루엔, DMF, 또는 아세토니트릴에서, 임의로 카르보네이트 염기, 예컨대 탄산칼륨 또는 3차 아민 염기 예컨대 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민 (DIPEA)의 존재 하에 임의로 밀폐된 용기에서의 압력 하에 약 0 °C 내지 약 200 °C 범위의 온도에서 실시된다. 다른 적합한 용매는 벤젠, 클로로포름, 디옥산, 에틸 아세테이트, 2-프로판올 및 자일렌을 포함한다. 대안적으로, 용매 혼합물 예컨대 톨루엔/2-프로판올이 사용될 수 있다.

[0123] 화학식 III의 티올-화합물이 문헌, 예를 들어 *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1977, 14(5), 889-92, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* 1979, 5, 1132-6, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* 1997, 20, 2983-2988, *Organic & Biomolecular Chemistry* 2009, 7, 128-134에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0124] 화학식 IV의 일부 친전자체는 시판되는 것이고, 많은 다른 것들이 선행기술에 공지되어 있고, 예를 들어 JP 59176277 및 US 2010016303을 참조한다. 친전자체 IV (Q는 이탈기, 예를 들어 Cl, Br, I, 메탄솔포닐, 4-톨루엔솔포닐임)는 또한 당업계의 화학자에게 공지된 방법에 의해 해당하는 1차 알코올을 상기 이탈기로 전화시킴으로써 제조될 수 있다. 상기 방법은 예를 들어 임의로 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄 또는 1,2-디클로로에탄의 존재 하에 임의로 염기, 예컨대 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 또는 피리딘의 존재 하에 해당하는 1차 알코올의 화합물과 염화티오닐, 삼염화인, 삼브롬화인, 염화메탄솔포닐, 또는 염화 4-톨루엔솔포닐과의 반응으로부터 선택될 수 있다. 대안적으로, 화학식 IV의 친전자체는 시판되는 헤테로방향족 아민과 1,3-디할로아세톤, 예를 들어 1,3-디클로로아세톤을 적합한 용매, 예컨대 1,2-디메톡시에탄 또는 에탄올 중 적합한 온도, 예컨대 실온 또는 환류 하에 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 화학식 IV의 일부 친전자체는 시판되고, 많은 다른 것이 선행기술에 공지되어 있고, 예를 들어 Tsuchiya, T.; Sashida, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1980, 1109-1110; Tsuchiya, T.; Sashida, H.; Konoshita, A. *Chem. Pharm. Bull.* 1983, 31, 4568-4572를 참조한다.

[0125] L 이 -S-CH<sub>2</sub>-인 화학식 I의 화합물은 도식 2에 보여지는 바와 같이 화학식 V 또는 Va의 친핵체와 화학식 VI (Q는 이탈기, 예를 들어 Cl, Br, I, 메탄솔포닐, 4-톨루엔솔포닐임)의 친전자체와 커플링시킴으로써 제조될 수 있다. V 및 Va와 VI의 반응에서 VI를 사용한 V 또는 Va의 황 원자의 알킬화 및 트리아졸 고리를

형성하기 위한 고리 닫힘 모두는 원-포트 과정에서 동일한 반응 조건 하에 일어난다.



[0126]

## 도식 2.

[0127] 이러한 반응은 전형적으로 용매, 예컨대 1-프로판올, 톨루엔, DMF, 또는 아세토니트릴에서, 임의로 카르보네이트 염기, 예컨대 탄산칼륨 또는 3차 아민 염기 예컨대 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민 (DIPEA)의 존재 하에 임의로 밀폐된 용기에서의 압력 하에 약 0 °C 내지 약 200 °C 범위의 온도에서 실시된다. 다른 적합한 용매는 벤젠, 클로로포름, 디옥산, 에틸 아세테이트, 2-프로판올 및 자일렌을 포함한다. 대안적으로, 용매 혼합물 예컨대 톨루엔/2-프로판올이 사용될 수 있다.

[0128]

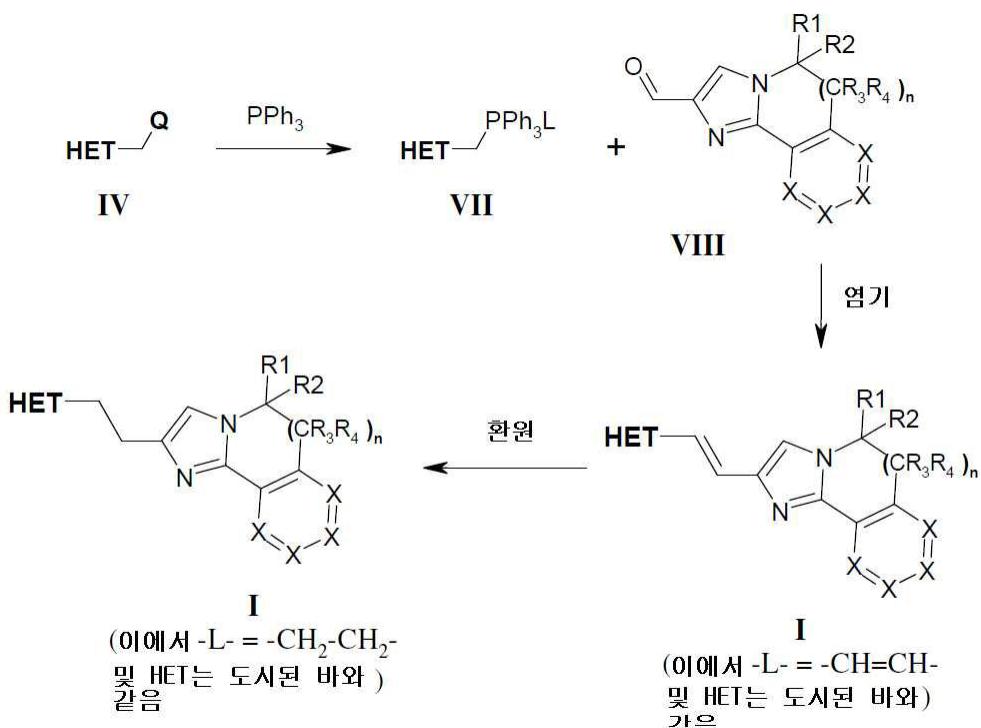
화학식 V의 화합물은 시판되는 것이거나 문헌에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 예를 들어 Brown *et al.* *Aust. J. Chem.* 1978, 31, 397-404; Yutilov *et al.* *Khim. Geter. Soedin.* 1988, 799-804; Wilde *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1995, 5, 167-172; Kidwai *et al.* *J. Korean Chem. Soc.* 2005, 49, 288-291 을 참조한다. 화학식 Va의 화합물은 WO 96/01826에 기재된 바와 같이 적합한 용매, 예컨대 클로로포름 중 적합한 온도, 예컨대 실온 또는 +40 °C에서의 티오카르보닐디이미다졸과의 반응에 의해 해당하는 1,2-디아미노파리딘로부터 제조될 수 있다. 필요한 1,2-디아미노파리딘은 적합한 용매, 예컨대 클로로포름 중 적합한 온도, 예컨대 0 °C 내지 실온에서 적합한 N-아민화 시약, 예컨대 O-(메시틸술포닐)히드록시아민을 사용한 반응에 의해 해당하는 시판되는 2-아미노파리딘으로부터 용이하게 얻을 수 있다 (WO 96/01826 참조).

[0129]

화학식 VI의 화합물은 예를 들어 Venkatesan, A. *et al.* *ChemMedChem* 2008, 3, 1658-1661에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0130]

L 이 -CH=CH- 또는 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-인 화학식 I의 화합물은 도식 3에 보여지는 바와 같은 순차적 반응에 의해 제조될 수 있다.



[0132]

[0133] 도식 3.

상세하게는, L 이  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  인 화학식 I 의 화합물은 수소 공급원, 예컨대 수소 기체, 탄산수소암모늄, 또는 시클로헥사디엔과 함께 전이 금속 촉매, 예컨대 팔라듐 금속을 사용하는 수소화에 의해 L 이  $-\text{CH}=\text{CH}-$  인 화학식 I 의 알켄의 환원에 의해 제조될 수 있다. L 이  $-\text{CH}=\text{CH}-$  인 화학식 I 의 상기 알켄은 적합한 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 하에, 적합한 염기, 예컨대 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔의 존재 하에 화학식 VII 의 포스포늄염 및 화학식 VIII 의 알데히드 사이의 위팅 반응에 의해 제조될 수 있다. 화학식 VII 의 포스포늄염은 당업계의 화학자에게 공지된 방법에 의해 화학식 IV 의 화합물과 트리페닐포스핀과의 반응 (상기 도식 1 참조)에 의해 용이하게 얻을 수 있다. 화학식 VIII 의 알데히드는 문헌, 예를 들어 Venkatesan, A. et al. *ChemMedChem* 2008, 3, 1658-1661 에 기재된 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0135] 일반적인 방법

[0136] LC-MS 분석 데이터를 하기 방법을 사용하여 구하였다:

대기압 광이온화 및 Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC 시스템이 장착된 PE Sciex API 150EX 기기를 사용하였다. 컬럼: 4.6 x 30 mm Waters Symmetry C18 컬럼 (입자 크기 3.5  $\mu\text{m}$  임); 컬럼 온도: 60 °C; 용매 시스템: A = 물 /트리플루오로아세트산 (99.95:0.05) 및 B = 메탄올/트리플루오로아세트산 (99.965:0.035); 방법: 선형 구배 용리 2.4 분 이내 A:B = 83:17 내지 0:100 및 유속 3.0 mL/분.

대기압 화학적 이온화가 장착된 PE Sciex API 150EX 기기로 분취 LC-MS-정제를 수행하였다. 컬럼: 50 X 20 mm YMC ODS-A (입자 크기 5  $\mu\text{m}$ ); 방법: 선형 구배 용리 7 분 이내 A:B = 80:20 내지 0:100 및 유속 22.7 mL/분. 스플릿-플로우 MS 검출로 분획 수집을 수행하였다.

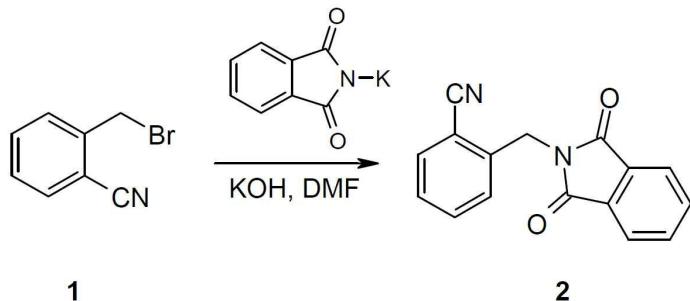
Bruker Avance AV500 기기로 500.13 MHz 에서 또는 Bruker Avance Ultrashield plus 기기로 600.16 MHz 에서  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 기록하였다. 내부 참조 표준으로서 TMS 를 사용하였다. 화학적 이동값은 ppm 로 표현하였다. NMR 신호의 다중도에는 하기 축약형이 사용된다: s = 단일항, d = 이중항, t = 삼중항, q = 사중항, qui = 오중항, h = 육중항, dd = 더블 이중항, dt = 더블 삼중항, dq = 더블 사중항, td = 이중항의 삼중함, tt = 삼중항의 삼중항, m = 다중항, br s = 광대역 단일항 및 Br = 광대역 신호.

축약형은 [ACS Style Guide: "The ACS Styleguide - A manual for authors and editors" Janet S. Dodd, Ed. 1997, ISBN: 0841234620] 에 따른다.

[0141] 중간체의 제조

[0142]

### 5H-이미다조[2,1-a]-2-카르발데히드



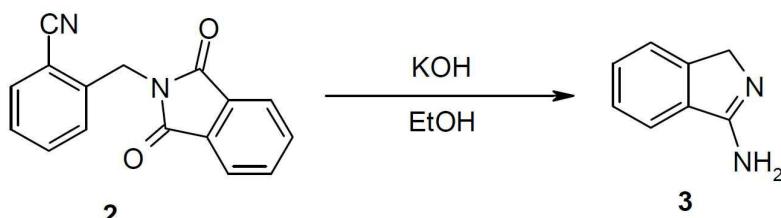
1

2

[0143]

[0144]

DMF (100 mL) 중 화합물 **1** (19 g, 0.097 mol) 및 칼륨 프탈이미드 (18 g, 0.097 mol)의 용액을 100 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물 (500 mL)에 붓고, 고체를 여과시키고 물로 세척하였다. 고체를 진공 하에 건조시켜 화합물 **2**를 백색 고체로서 얻었다 (21 g, 수율: 65 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.89–7.87 (m, 2H), 7.76–7.74 (m, 2H), 7.67 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 7.51 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H).



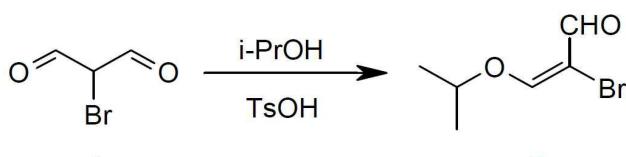
2

3

[0145]

[0146]

EtOH (150 mL) 중 화합물 **2** (21 g, 0.080 mol) 및 KOH (13 g, 0.230 mol)의 혼합물을 80 °C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 점성질의 혼합물을 냉각시키고 여과시켰다. 여과물을 물 (1 L)로 희석시키고 EtOAc (200 mL × 2)로 추출하였다. 조합된 유기상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고 농축시켜 미정제 화합물 **3** (8.05 g, 63 %)를 갈색 고체로서 얻었다.



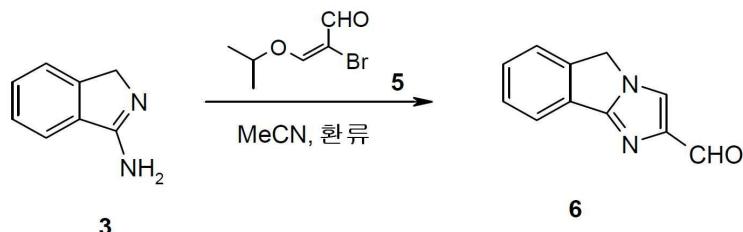
4

5

[0147]

[0148]

화합물 **4** (3.9 g, 26.9 mmol), *i*-PrOH (7.8 mL), TsOH·H<sub>2</sub>O (73 mg, 0.38 mmol) 및 헥산 (49 mL)의 혼합물을 중류시켜 (대기압, 반응 온도 67 °C) 용매를 제거하였고, 잔류된 27 mL의 용액을 추가로 진공 (~8.5 kPa, 반응 온도 25 °C) 중에서 중류시켜 미정제 생성물 **5** (5.0 g)를 갈색 고체로서 얻었고, 이는 불안정하였고 다음 단계에서 직접 사용하였다.



3

6

[0149]

[0150]

미정제 화합물 3 (8.05 g, 0.061 mol) 및 미정제 화합물 5 (11.8 g, 0.061)의 용액을 실온에서 20 시간 동안 교반하였고, 탄산 칼륨 (16.8 g, 122 mmol)을 혼합물에 첨가하고 2 시간 동안 환류하여 가열하였다. 반응 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 (n-헵탄/EtOAc, 1:1 내지 100 % EtOAc)에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6 (2.00 g, 수율: 6.95 %)을 노란색 고체로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.89

(s, 1H), 7.88–7.83 (m, 2H), 7.45–7.43 (m, 2H), 7.39–7.37 (m, 1H), 4.93 (s, 2H).

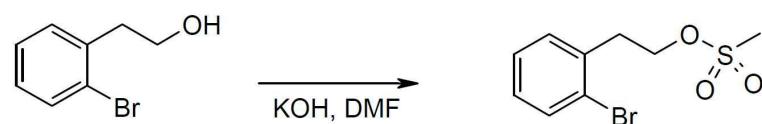
[0151] 하기 중간체를 유사한 방법으로 제조하였다:

7-플루오로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-카르발테히드,  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.93 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.91–7.89 (m, 1H), 7.26–7.21 (m, 2H), 5.03 (s, 2H). LC-MS ( $\text{MH}^+$ ):  $m/z$  = 203.0,  $t_{\text{R}}$  (분) = 0.53.

8-플루오로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-카르발테히드,  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.94 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (dd,  $J$  = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J$  = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.16 (td,  $J$  = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H). LC-MS ( $\text{MH}^+$ ):  $m/z$  = 203.1,  $t_{\text{R}}$  (분) = 0.64.

7-메톡시-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-카르발테히드,  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 1H), 7.05 – 7.02 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.89 (s, 3H). LC-MS ( $\text{MH}^+$ ):  $m/z$  = 215.0,  $t_{\text{R}}$  (분) = 0.47.

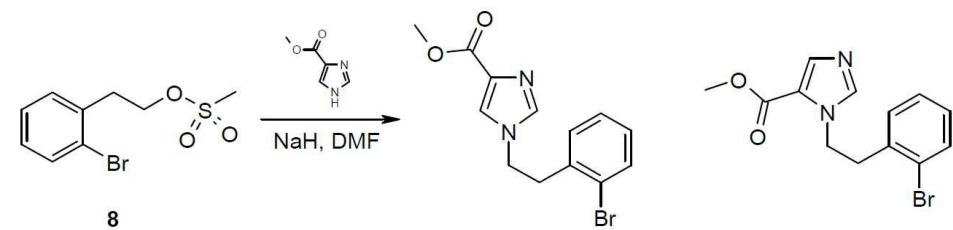
[0155] 5,6-디히드로-이미다조[2,1-a]이소퀴놀린-2-카르발테히드



[0156] 7

8

[0157] 툴루엔 (100 mL) 중의 화합물 7 (4.92 g, 0.037 mol)의 용액을 트리에틸아민 (10.2 mL, 0.073 mol)으로 처리하였고, 용액을 0 °C로 냉각시켰다. 실온에서 10 분 동안 교반한 후 염화 메탄술포닐 (2.87 mL, 0.037 mol)을 첨가하였고, 용액을 실온으로 증온시키고, 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (250 mL)에 붓고, DCM (250 mL  $\times$  2)로 추출하였다. 조합된 유기상을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 농축시켜 미정제 화합물 8 (7.05 g)을 갈색 고체로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (5  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.59 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.44 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 4.43 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.14 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H).



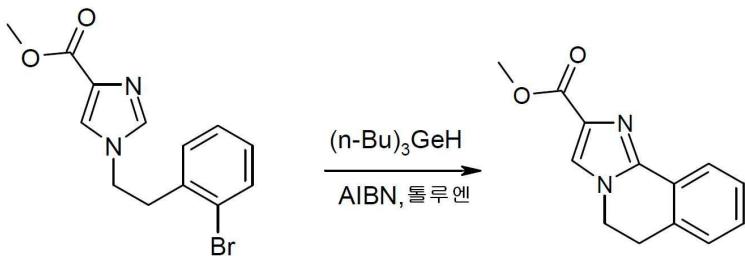
9

10

[0158]

[0159] 메틸 4-이미다졸카르복실레이트 (1.09 g, 8.62 mmol)를 DMF (40 mL) 중 수소화나트륨의 혼탁액 (60 % 오일 중 분산액, 0.52 g, 13 mmol)에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 80 °C로 가열하고, 상기 온도로 1 시간 동안 교반하였다. DMF (20 mL) 중 화합물 8 (3.61 g, 12.90 mmol)의 용액을 상기 온도에서 반응 혼합물에 적가하고, 반응 혼합물을 80 °C에서 추가 12 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 여과시키고, 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 (100% n-헵탄 내지 100 % EtOAc)에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 노란색 반고체 (LC-MS ( $\text{MH}^+$ ):  $m/z$  = 311.3,  $t_{\text{R}}$  (분) = 1.15)로서 우선 화합물 10 (0.91 g, 34 %)을 이후 노란색 고체 (LC-MS ( $\text{MH}^+$ ):  $m/z$  = 311.3,  $t_{\text{R}}$  (분) = 1.16.)로서 화합물 9 (1.38 g, 수율: 51 %)를 산출하

였다.



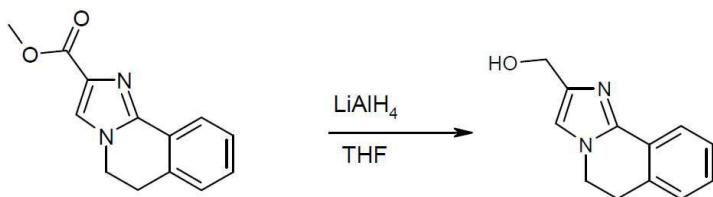
9

11

[0160]

[0161]

아르곤으로 탈기된 톨루엔 (10 mL) 중 트리부틸게르마늄 수소화물의 용액을 아르곤으로 탈기되고 100 °C로 가열된 톨루엔 (20 mL) 중 1-[2-(2-브로모페닐)에틸]-1H-이미다졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (1.38 g, 4.46 mmol)의 용액에 첨가하였다. 2,2'-아조-비스-이소부티로니트릴 (0.88 g, 5.36 mmol)을 첨가하고, 반응물을 110 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 추가의 2'-아조-비스-이소부티로니트릴 (0.88 g, 5.36 mmol)을 첨가하고 110 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 1M HCl 용액 (100 mL)에 부어 켄칭시키고, 2개의 상을 분리하고 처리된 수상을 n-헵탄 (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 수상을 포화된 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, DCM (3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과시키고 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 (100% n-헵탄 내지 100% EtOAc)에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 11 (124 mg, 13%)을 산출하였다 (LC-MS (MH<sup>+</sup>): m/z = 229.2, t<sub>R</sub> (분) = 0.86).



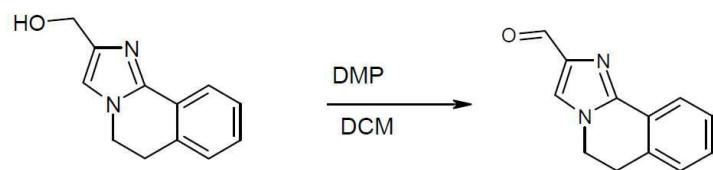
11

12

[0162]

[0163]

THF (9.6 mL) 중 5,6-디하드로이미다조[2,1-a]이소퀴놀린-2-카르복실산 메틸 에스테르 (210 mg, 0.92 mmol)의 용액에 THF (1.1 mL) 중 LiAlH<sub>4</sub>의 1M 용액을 질소 분위기 하에 첨가하고, 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (0.5 mL) 및 이후 EtOAc (50 mL)를 첨가하고, 용액을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과시키고, 휘발물을 진공 중에서 제거하여 화합물 12 (177 mg, 96%)를 산출하였다 (LC-MS (MH<sup>+</sup>): m/z = 201.2, t<sub>R</sub> (분) = 0.29).



12

13

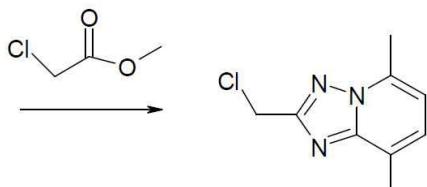
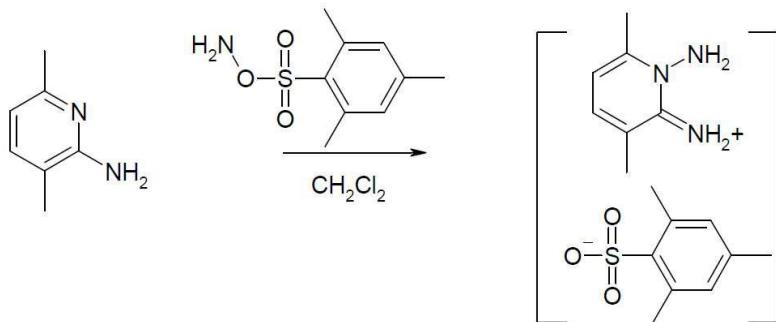
[0164]

[0165]

DCM (10 mL) 중 (5,6-디하드로이미다조[2,1-a]이소퀴놀린-2-일)-메탄올 (177 mg, 0.88 mmol)의 용액에 테스마틴 폐리오디난 (41 mg, 0.97 mmol)을 아르곤 분위기 하에 첨가하였고, 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 포화된 중탄산나트륨 용액 (3 x 50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 이후 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 휘발물을 진공 중에서 제거하여 미정제 화합물 13 (165 mg,

94 %) 을 산출하였다 (LC-MS ( $\text{MH}^+$ ):  $m/z = 199.0$ ,  $t_{\text{R}}$  (분) = 0.55).

[0166] 2-클로로메틸-5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘



[0167]

[0168] 50 mL 의 DCM 중 3,6-디메틸-2-파리딘아민 (2.00 g, 16.4 mmol) 의 용액에 50 mL 의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 히드록실아민-2,4,6-트리메틸-벤젠솔포네이트 (4.22 g, 19.6 mmol) 의 용액을 0 °C에서 적가하였고, 혼합물을 교반하고 실온으로 증온시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 80 mL의 MeOH에 용해시킨 후 DBU (3.43 mL, 22.9 mmol)로 처리하고, 용액을 5 분 동안 교반하였다. 클로로아세트산 메틸 에스테르 1.44 mL, 16.4 mmol)를 첨가한 후, 수득된 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 감압 하에 농축시킨 후, 잔류물을 물 (100 mL)로 회석시키고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기상을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (석유 에테르/EtOAc = 2/1)에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2.65 g의 2-클로로메틸-5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘을 82 % 수율로 얻었다. LC-MS ( $\text{MH}^+$ ):  $m/z = 195.9$ ,  $t_{\text{R}}$  (분) = 1.14

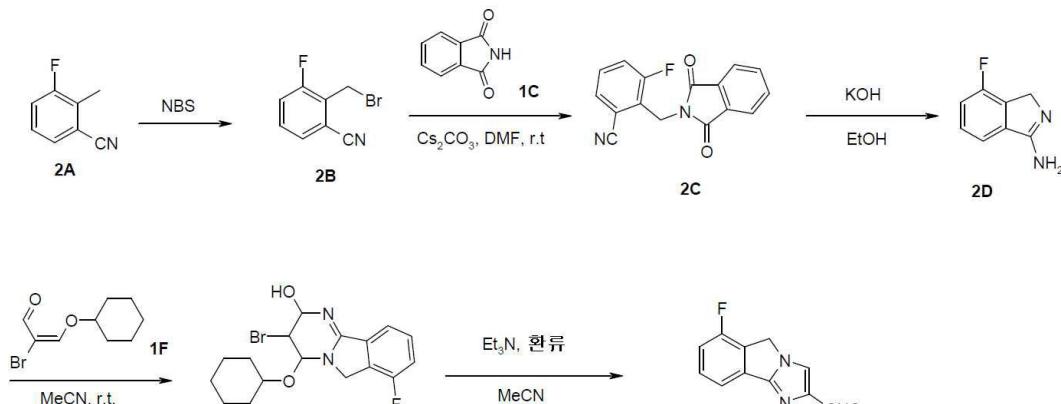
[0169] 하기 중간체를 유사하게 제조하였다:

[0170] 2-아미노-6-메틸파라진으로부터의 2-클로로메틸-5-메틸-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-a]파라진. 28 % 수율, LC-MS:  $m/z = 181.8$  ( $\text{MH}^+$ ),  $t_{\text{R}} = 0.64$  분

[0171] 2-아미노-3,6-디메틸파라진으로부터의 2-클로로메틸-5,8-디메틸-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-a]파라진. 60 % 수율,  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.91 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), LC-MS:  $m/z = 196.9$  ( $\text{MH}^+$ ),  $t_{\text{R}} = 0.64$  분

[0172]

## 6-플루오로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-카르발데히드



[0173]

[0174]

CCl<sub>4</sub> (500 mL) 중 화합물 **2A** (50 g, 0.37 mol)의 용액에 NBS (72.5 g, 0.408 mol) 및 AIBN (1.2 g, 0.037 mol)을 첨가하고, 반응 용액을 하룻밤 환류시키고, TLC로 나타낸 반응을 종료시키고, 반응 용액을 여과시키고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 얻었고, 이를 석유 에테르/EtOAc (500:1)로 용리시키는 플래쉬 실리카 크로마토그래피에 의해 정제시켜 백색 고체로서 원하는 화합물 **2B** (30 g, 수율: 40 %)을 얻었다.

[0175]

DMF (500 mL) 중 화합물 **2B** (60 g, 0.28 mol) 및 화합물 **1C** (78 g, 0.44 mol)의 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 g, 0.46 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t (12 °C)에서 2시간 동안 교반하였다. TLC는 모든 출발 물질 **2B**가 완전하게 소모되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (2 L)에 붓고, 침전된 생성물을 여과시키고, 물 (500 mL) 및 메탄올 (500 mL)로 세척하여 백색 고체로서 생성물 **2C** (85 g, 수율: 92 %)를 얻었다.

[0176]

EtOH (1.8 L) 중 화합물 **2C** (130 g, 0.466 mol) 및 KOH (80 g, 1.43 mol)의 혼합물을 90 °C에서 0.5시간 동안 가열하였다. TLC는 반응이 완료된 것을 보여주었다. 혼합물을 냉각시키고 여과시키고, 노르스름한 여과액을 진공 중에서 농축시켜 갈색 고체를 얻었고, 이를 EtOAc (1 L) 및 물 (300 mL)로 희석시키고, 수성충을 EtOAc (300 mL × 5)로 추출하였고, 조합된 유기상을 염수 (300 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 갈색 고체로서 생성물 **2D** (65 g, 미정제)를 얻었고, 이는 다음 반응 단계에 충분하도록 순수하였다. 건조 CH<sub>3</sub>CN (500 mL) 중 화합물 **2D** (25 g, 미정제) 및 화합물 **1F** (43 g, 0.185 mol)의 혼합물을 r.t. (27 °C)에서 하룻밤 교반하였다. 수득된 혼합물을 여과시키고, MeCN로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 화합물 **2E** (37 g, 수율: 85 %)를 얻었다. 건조 CH<sub>3</sub>CN (400 mL) 중 화합물 **2E** (23 g, 60 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (7.27 g, 72 mmol)의 용액을 90 °C - 100 °C로 환류하여 18시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 희석시키고, 20 % 탄산수소칼륨 수용액으로 세척하였다. 셀라이트의 패트를 통한 여과 후, 유기상을 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피 (PE:EtOAc = 5:1로 용리시킴)에 의해 정제하여 노르스름한 고체로서 6-플루오로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-카르발데히드 (1.1 g, 수율: 10%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz): δ 9.9 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 5.04 (s, 2H).

[0177]

하기 중간체를 유사한 방법을 제조하였다:

[0178]

5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-카르발데히드

[0179]

7-플루오로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-카르발데히드

[0180]

8-플루오로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-카르발데히드

[0181]

9-플루오로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-카르발데히드

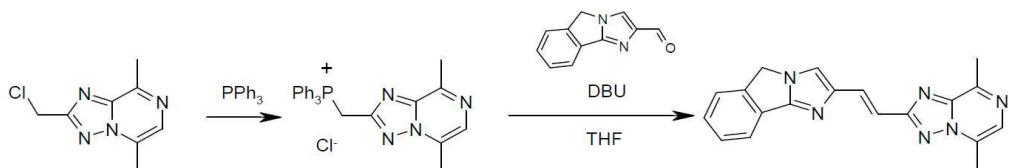
[0182]

6-메톡시-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-카르발데히드

[0183]

7-메톡시-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-카르발데히드

- [0184] 8-메톡시-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-카르발데히드
- [0185] 9-메톡시-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-카르발데히드
- [0186] 5H-이미다조[1',2':1,5]피롤로[3,4-b]피리딘-2-카르발데히드 (즉, 6-아자-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-카르발데히드)
- [0187] 8H-3,6,8a-시클로펜타[a]인덴-2-카르발데히드 (즉, 7-아자-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-카르발데히드)
- [0188] 8H-3,5,8a-트리아자-시클로펜타[a]인덴-2-카르발데히드 (즉, 8-아자-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-카르발데히드)
- [0189] 5H-이미다조[1',2':1,2]피롤로[3,4-b]피리딘-2-카르발데히드 (즉, 9-아자-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-카르발데히드)
- [0190] 2-[-2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-비닐]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌



[0191]

[0192] 아세토니트릴 150 mL 중 2-클로로메틸-5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진 (1.351 g, 6.87 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.80 g, 6.87 mmol)의 용액을 12 시간 동안 환류하며 가열하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 에테르에서 슬러리화시키고, 여과시키고, 건조하여 (5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일메틸)-트리페닐-포스포늄을 얻었다. LC-MS:  $m/z = 423.2$  ( $[M-C1]^+$ ),  $t_R = 0.86$  분, 방법 A.

[0193] 건조 THF (5.3 mL) 중 5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-카르발데히드 (150 mg, 0.81 mmol)의 용액을 아르곤 하에 (5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일메틸)-트리페닐-포스포늄 클로라이드 (374 mg, 0.81 mmol)에 첨가하고, 1,8-디아자비스클로[5.4.-]운데크-7-엔 (120 micro L, 0.81 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하고, 이후 이를 실리카겔 (2 g)에서 중발시켰다. 실리카겔 크로마토그래피 (용리 구배; A:B 100:0 내지 0:100, 이에서 A는 에틸 아세테이트이고, B는 에틸 아세테이트 중 10% MeOH 임)로 표제 화합물을 시스 및 트랜스 이성질체의 혼합물로서 얻었다 (139 mg, 52%). LC-MS:  $m/z = 329.3$  ( $MH^+$ ),  $t_R = 0.96$  분.

[0194]

하기 중간체를 유사한 방법으로 제조하였다:

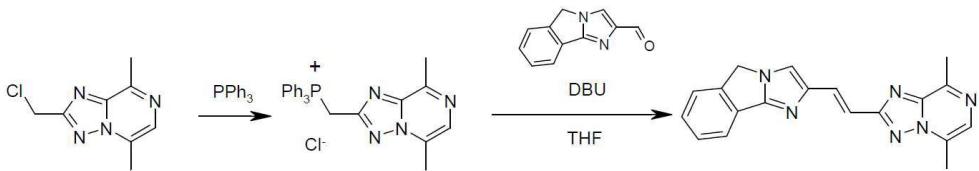
- [0195] 2-[-2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-비닐]-6-플루오로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌
- [0196] 2-[-2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-비닐]-7-플루오로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌
- [0197] 2-[-2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-비닐]-8-플루오로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌
- [0198] 2-[-2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-비닐]-9-플루오로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌
- [0199] 2-[-2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-비닐]-6-메톡시-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌
- [0200] 2-[-2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-비닐]-7-메톡시-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌
- [0201] 2-[-2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-비닐]-8-메톡시-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌
- [0202] 2-[-2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-비닐]-9-메톡시-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌
- [0203] 2-[(E)-2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-비닐]-5H-이미다조[1',2':1,2]피롤로[3,4-b]피리딘
- [0204] 2-[(E)-2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-비닐]-5H-이미다조[1',2':1,5]피롤로[3,4-b]피리딘

[0205]

본원에 개시된 발명은 하기 비-제한적인 실시예에 의해 추가로 예시된다.

[0206]

실시예 1: 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-비닐]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌



[0207]

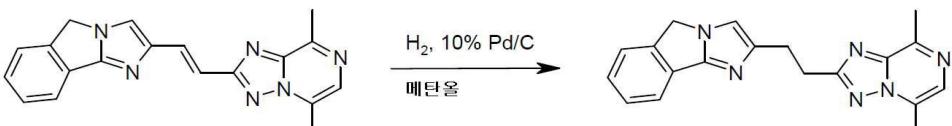
아세토니트릴 150 mL 중 2-클로로메틸-5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진 (1.351 g, 6.87 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.80 g, 6.87 mmol)의 용액을 12 시간 동안 환류하며 가열하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 에테르에서 슬러리화시키고, 여과시키고, 건조시켜 (5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일메틸)-트리페닐-포스포늄; 클로라이드를 회백색 고체 (2.412 g, 74.9 %)로서 얻었다 (2.412 g, 74.9 %). LC-MS:  $m/z = 423.2$  ( $[M-Cl]^+$ ),  $t_R = 0.86$  분, 방법 A.

[0209]

건조 THF (5.3 mL) 중 5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-카르발데히드 (150 mg, 0.81 mmol)의 용액을 아르곤 하에 (5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일메틸)-트리페닐-포스포늄 클로라이드 (374 mg, 0.81 mmol)에 첨가하고, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (120 micro L, 0.81 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하고, 이를 이후 실리카겔 (2 g)에서 증발시켰다. 실리카겔 크로마토그래피 (용리 구배; A:B 100:0 내지 0:100, 이에서 A는 에틸 아세테이트이고, B는 에틸 아세테이트 중 10 % MeOH 임)로 표제 화합물을 시스 및 트랜스 이성질체의 혼합물로서 얻었다 (139 mg, 52 %). LC-MS:  $m/z = 329.3$  ( $MH^+$ ),  $t_R = 0.96$  분.

[0210]

실시예 2: 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌의 합성



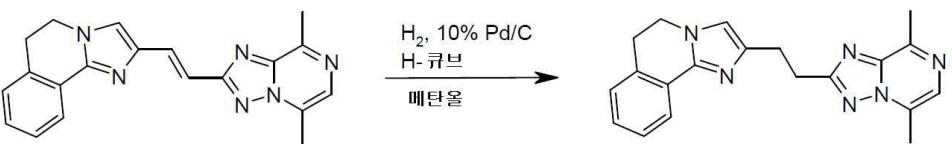
[0211]

메탄올 (100 mL) 중 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-비닐]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌 (139 mg, 0.423 mmol)의 용액에 탄소에의 10 % 팔라듐 (27 mg)을 첨가하였다. 유동하는 수소 기체를 기포화시키고, 반응물을 교반하면서 수소의 분위기 하에 하룻밤 유지시켰다. 여과 후, 유기물을 실리카겔 (2 g)에서 증발시켰다. 크로마토그래피 (용리 구배; A:B 100:0 내지 0:100, 이에서 A는 에틸 아세테이트이고, B는 에틸 아세테이트 중 10 % MeOH 임)로 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (50.6 mg, 36 %).

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.86–7.82 (m, 2H), 7.46–7.42 (m, 2H), 7.33 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.44 (dd,  $J = 8.9, 6.6$  Hz, 2H), 3.33 (dd,  $J = 8.9, 6.6$  Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.73 (s, 3H). LC-MS:  $m/z = 331.0$  ( $MH^+$ ),  $t_R = 0.74$  분.

[0213]

실시예 3: 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-5,6-디히드로-이미다조[2,1-a]이소퀴놀린



[0214]

메탄올:DCM (2:1, v/v, 30 mL) 중 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-5,6-디히드로-이미다조[2,1-a]이소퀴놀린 (210 mg, 0.61 mmol)의 용액을 25 °C의 내부 온도 및 1 bar의 수소 압력을 가진 10% Pd/C (THS01111)의 작은 통을 통해 H-Cube<sup>®</sup> Continuous-flow Hydrogenation Reactor (ThalesNano)

를 통과시켰다. 휘발물의 증발로 표제 화합물 (75 mg, 19 %) 을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.02 (dd,  $J = 7.7, 1.0$  Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.33 (ddd,  $J = 7.7, 1.3, 0.7$  Hz, 1H), 7.26 (td,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 7.4, 0.7$  Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.10 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.41 (dd,  $J = 9.6, 6.5$  Hz, 2H), 3.28 (dd,  $J = 9.6, 6.5$  Hz, 2H), 3.13 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.72 (s, 3H). LC-MS:  $m/z = 345.1$  ( $\text{MH}^+$ ),  $t_{\text{R}} = 0.83$  분

[0216] 하기 화합물을 유사하게 제조하였다:

[0217] 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-2-일)-에틸]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌,  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO):  $\delta$  7.67 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.44 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.92 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 3.09 (dd,  $J = 9.7, 6.3$  Hz, 2H), 2.67 (s, 3H). LC-MS:  $m/z = 330.2$  ( $\text{MH}^+$ ),  $t_{\text{R}} = 0.91$  분

[0218] 2-[2-(5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-2-일)-에틸]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌,  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO):  $\delta$  7.67 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.44 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.35 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.03 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.20 (dd,  $J = 9.5, 6.4$  Hz, 2H), 3.09 (dd,  $J = 9.5, 6.4$  Hz, 2H), 2.72 (s, 3H). LC-MS:  $m/z = 315.7$  ( $\text{MH}^+$ ),  $t_{\text{R}} = 0.78$  분

[0219] 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페라진-2-일)-에틸]-7-플루오로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌,  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.82 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J = 8.3, 5.0$  Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.49 - 3.37 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). LC-MS:  $m/z = 349.1$  ( $\text{MH}^+$ ),  $t_{\text{R}} = 0.80$  분

[0220] 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페라진-2-일)-에틸]-8-플루오로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌,  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.82 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J = 8.3, 2.4$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 8.3, 4.6$  Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.41 (dd,  $J = 9.0, 6.5$  Hz, 2H), 3.31 (dd,  $J = 9.0, 6.5$  Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.71 (s, 3H). LC-MS:  $m/z = 349.1$  ( $\text{MH}^+$ ),  $t_{\text{R}} = 0.80$  분

[0221] 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페라진-2-일)-에틸]-7-메톡시-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌,  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.82 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.41 (dd,  $J = 9.0, 6.6$  Hz, 2H), 3.29 (dd,  $J = 9.0, 6.6$  Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.71 (s, 3H). LC-MS:  $m/z = 361.2$  ( $\text{MH}^+$ ),  $t_{\text{R}} = 0.87$  분

[0222] 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페라진-2-일)-에틸]-7-메톡시-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌, LC-MS:  $m/z = 361.2$  ( $\text{MH}^+$ ).  $R_t = 0.87$  분; 방법 = 131

[0223] 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페라진-2-일)-에틸]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-5-일}-프로판-2-올, LC-MS:  $m/z = 389.2$  ( $\text{MH}^+$ ).  $R_t = 0.88$  분; 방법 = 131

[0224] 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페라진-2-일)-에틸]-6-플루오로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌, LC-MS:  $m/z = 349.1$  ( $\text{MH}^+$ ).  $R_t = 0.78$  분; 방법 = 131

[0225] 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페라진-2-일)-에틸]-9-플루오로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌, LC-MS:  $m/z = 349.1$  ( $\text{MH}^+$ ).  $R_t = 0.74$  분; 방법 = 131

[0226] 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페라진-2-일)-에틸]-8-메톡시-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌, LC-MS:  $m/z = 361.2$  ( $\text{MH}^+$ ).  $R_t = 0.85$  분; 방법 = 131

[0227] 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페라진-2-일)-에틸]-6-메톡시-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌, LC-MS:

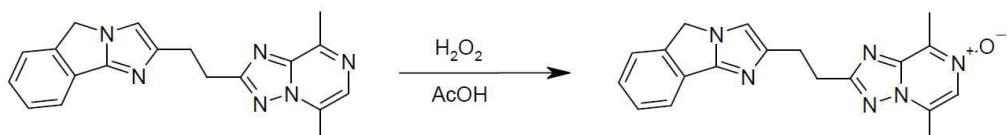
$m/z = 361,2$  ( $MH^+$ ). Rt = 0,87 분; 방법 = 131

[0228] 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-9-메톡시-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌, LC-MS:  $m/z = 361,2$  ( $MH^+$ ). Rt = 0,85 분; 방법 = 131

[0229] 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-5H-이미다조[1',2':1,2]피롤로[3,4-b]피리딘, LC-MS:  $m/z = 332,1$  ( $MH^+$ ). Rt = 0,62 분; 방법 = 131

[0230] 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-5H-이미다조[1',2':1,5]피롤로[3,4-b]피리딘, LC-MS:  $m/z = 332,2$  ( $MH^+$ ). Rt = 0,48 분; 방법 = 131

[0231] 실시예 4: 2-[2-(5,8-디메틸-7-옥시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌의 합성

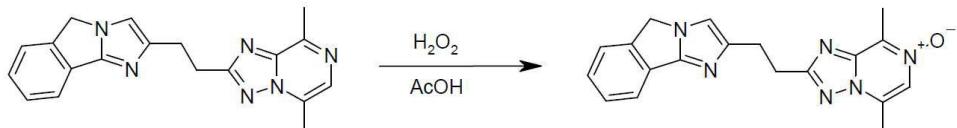


[0232]

[0233] AcOH (5 mL) 중 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌 (500 mg, 1.51 mmol)의 용액을 35 % 수성 과산화수소 (1.3 mL, 15.1 mmol)로 처리하고, 용액을 40 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 미정제 오일을 물 (10 mL)에 용해시키고, 2N NaOH 용액을 사용하여 pH 10로 염기성화시켰다. 고체를 여과시키고, 물로 세척하고 40 °C에서 건조시켜 회백색 고체 (101 mg, 20 %)로서 표제 화합물을 수득하였다.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.85 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.38 (dd,  $J = 8.8, 6.1$  Hz, 2H), 3.34 - 3.23 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). LC-MS:  $m/z = 346.9$  ( $MH^+$ ),  $t_R = 0.53$  분

[0234]

실시예 5: {2-[2-(5H-이미다조[2,1-a]이소인돌-2-일)-에틸]-5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-8-일)-메탄올의 합성

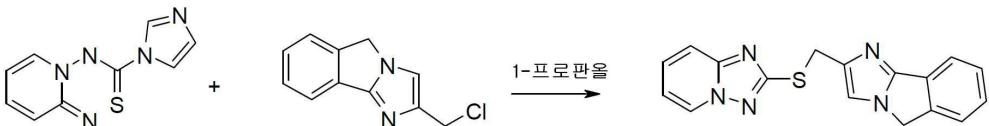


[0235]

[0236] DCM (5 mL) 중 2-[2-(5,8-디메틸-7-옥시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌 (91 mg, 0.26 mmol)의 용액을 트리플루오로아세트 무수물 (93  $\mu$ L, 0.66 mmol)로 처리하고, 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 DCM (10 mL)에 용해시키고, 포화된 탄산나트륨 용액 (10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 3 시간 동안 강하게 교반하였다. 상을 분리하고, 수성상을 DCM (2  $\times$  20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기물을 물, 염수로 세척하고,  $MgSO_4$ 로 건조시켰다. 휘발물의 증발 후, 잔류물을 분취 LCMS에 의해 정제하여 회백색 고체 (27 mg, 20 %)로서 표제 화합물을 산출하였다.  $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.22 - 8.15 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.47 (bs, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.66 (s, 1H). LC-MS:  $m/z = 346.9$  ( $MH^+$ ),  $t_R = 0.61$  분

[0237]

실시예 6: 2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일슬파닐메틸)-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌



[0238]

[0239] WO 96/01826에 기재된 방법의 적용을 사용하였다. 이미다졸-1-카르보티오산 (2-이미노-2H-피리딘-1-일)-아

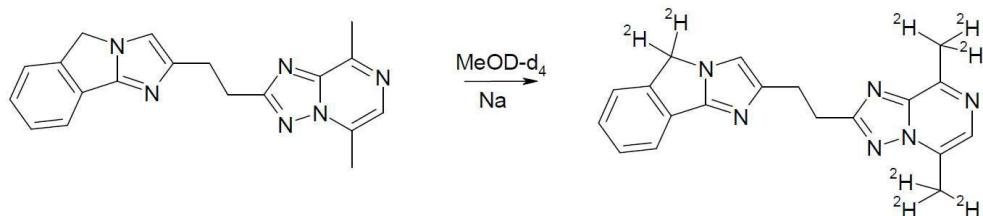
미드 (200 mg, 1.37 mmol) 및 2-클로로메틸-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌 (300 mg, 1.46 mmol) 을 1-프로판올 (25 mL) 에 용해시키고, 혼합물을 2 시간 동안 환류하며 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해시켰다. 용액을 물로 세척하고, 유기상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔에서의 크로마토그래피에 의해 정제하여 노란색 고체로서 표제 화합물 (273 mg, 62 %) 을 얻었다. LC-MS:  $m/z$  = 321.1 ( $\text{MH}^+$ ),  $t_{\text{R}}$  = 1.40 분, 방법 B.

[0240] 본 발명의 하기 화합물을 유사하게 제조하였다:

[0241] 2-[(5,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리미딘-2-일)술파닐메틸]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌; LC-MS:  $m/z$  = 349.1 ( $\text{MH}^+$ ),  $t_{\text{R}}$  = 1.59 분, 방법 B.

[0242] 2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페라진-2-일술파닐메틸)-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌

[0243] 실시예 7: 2-[-2-(5,8-비스(트리듀테로메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페라진-2-일)-에틸]-5,5-디듀테로-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌의 합성



[0244]

[0245] 듀테로-메탄올에 용해된 나트륨 (30 mg, 1.3 mmol) 의 용액에 2-[-2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페라진-2-일)-에틸]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌 (25 mg, 0.076 mmol) 를 첨가하고, 용액을 RT에서 48 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 DCM (10 mL) 에 용해시키고, 포화된 중탄산나트륨 용액, 염수로 세척하고, 유기상을 분리하였다. 유기상을 건조시키고 ( $\text{MgSO}_4$ ), 여과시키고, 휘발물을 진공에서 제거하여 회백색 고체로서 표제 화합물을 산출하였다 (14 mg, 53 %).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ ):  $\delta$  7.76 (s, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.26 (dd,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 3.13 (dd,  $J$  = 7.7 Hz, 2H). LC-MS:  $m/z$  = 338.4 ( $\text{MH}^+$ ),  $t_{\text{R}}$  = 0.71 분.

#### 야리학적 시험

#### PDE10A 효소

[0246] PDE 어세이에 사용하기 위한 활성 PDE10A 효소를 여러 방식으로 제조한다 (Loughney, K. et al. *Gene* **1999**, 234, 109-117; Fujishige, K. et al. *Eur J Biochem*. **1999**, 266, 1118-1127 및 Soderling, S. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, 96, 7071-7076). PDE10A 는 촉매 도메인을 발현하는 한, 전장 단백질 또는 단축 단백질로서 발현될 수 있다. PDE10A 는 상이한 세포 유형, 예를 들어 곤충 세포 또는 대장균에서 제조될 수 있다. 촉매적 활성 PDE10A 를 수득하는 방법의 예는 하기와 같다: 인간 PDE10A 의 촉매 도메인 (수납 번호 NP 006652 의 서열로부터의 아미노산 440-779) 을 표준 RT-PCR 에 의해 전체 인간 뇌 전체 RNA로부터 증폭시키고, pET28a 벡터 (Novagen) 의 *Bam*H1 및 *Xho*1 부위내로 클로닝한다. 표준 프로토콜에 따라 대장균에서의 발현을 수행한다. 간략하게, 발현 플라스미드를 BL21(DE3) 대장균주로 변형시켜, 상기 세포로 접종한 배양물 50 mL 를 0.4-0.6 의 OD600 으로 증식시키게 한 후 단백질 발현을 0.5 mM IPTG 로 유도한다. 유도에 이어서, 상기 세포를 밤새 실온에서 인큐베이션하고, 그 후 세포를 원심분리로 수집한다. PDE10A 를 발현하는 세포를 12 mL (50 mM TRIS-HCl-pH8.0, 1 mM  $\text{MgCl}_2$  및 프로테아제 저해제) 중에 재현탁시킨다. 세포를 초음파처리로 용해하고, 모든 세포를 용해한 후, TritonX100 을 Novagen 프로토콜에 따라 첨가한다. PDE10A 를 Q 세파로오스에서 부분 정제하고, 가장 활성인 분획들을 모았다.

#### PDE10A 저해 어세이

[0250] PDE10A 어세이를 예를 들어 하기와 같이 수행할 수 있다: (20-25 % 의 시클릭 뉴클레오티드 기질을 전환시키기

에 충분한) 일정량의 관련 PDE 효소, 완충제 (50 mM HEPES7.6; 10 mM MgCl<sub>2</sub>; 0.02 % Tween20), 0.1 mg/ml BSA, 225 pCi 의 <sup>3</sup>H-표지된 시클릭 뉴클레오티드 기질, 최종 농도 5 nM 로 삼중수소 표지된 cAMP 및 각종량의 저해제를 함유하는 60 μL 시료에서 어세이를 수행한다. 시클릭 뉴클레오티드 기질을 첨가함으로써 반응을 개시하고, 1 시간 동안 실온에서 반응을 진행시킨 후, 15 μL 8 mg/ml 이트륨 실리케이트 SPA 비드 (Amersham) 와 혼합함으로써 종결시킨다. 암실에서 1 시간 동안 비드를 가라앉힌 후 Wallac 1450 Microbeta 카운터로 플레이트를 카운팅한다. 측정된 신호를 저해되지 않은 대조군 (100 %) 에 대한 활성으로 변환할 수 있으며, IC<sub>50</sub> 값을 EXCEL 로 확장되는 Xlfit 을 사용하여 산출할 수 있다.

[0251] 본 발명의 문맥에서 어세이를 20-25 % 의 10 nM 3H-cAMP 를 전환시키기에 충분한 PDE10A 를 함유하고 저해제의 양을 변화시킨 60 μL 어세이 버퍼 (50 mM HEPES pH 7.6; 10 mM MgCl<sub>2</sub>; 0.02 % Tween20) 에서 수행하였다. 1 시간 배양 이후, 15 uL 8 mg/ml 이트륨 실리케이트 SPA 비드 (Amersham) 의 첨가에 의해 반응을 종결시켰다. 암실에서 1 시간 동안 비드를 가라앉힌 후 Wallac 1450 Microbeta 계수기로 플레이트를 계수했다. IC<sub>50</sub> 값을 Xlfit (IDBS) 를 사용하는 비선형 회귀법에 의해 계산하였다.

[0252] 실험 결과는 본 발명의 시험된 화합물이 10 nM 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 갖는 PDE10A 효소를 저해하는 것을 보여주었다.

#### 페시클리딘 (PCP) 유도된 과잉행동

[0254] 20-25 g 체중의 수컷 마우스 (NMRI, Charles River) 를 사용하였다. 시험 화합물 (5 mg/kg) + PCP (2.3 mg /kg) 을 받을 각 군을 비롯하여 시험 화합물 + PCP 또는 비히를 주입만을 받을 병행의 대조군에 8 마리의 마우스를 사용하였다. 주입 부피는 10 ml/kg 이었다. 방해받지 않는 방에서 보통의 밝은 조건에서 실험하였다. 피하 투여되는 PCP 주입 60 분 전에 경구로 시험 물질을 주입하였다.

[0255] PCP 주입 직후, 특별 설계된 시험 케이지 (20 cm x 32 cm) 에 마우스를 각각 위치시켰다. 4 cm 간격으로 광전지 및 5X8 적외선 광원으로 활성을 측정하였다. 광빔은 케이지의 바닥 위 1.8 cm 로 케이지를 통과하였다. 운동 수의 기록은 인접한 광빔의 방해를 필요로 하므로, 마우스의 자세 변화에 의해 유발되는 수는 피한다.

[0256] 1 시간 동안 5 분 간격으로 운동성을 기록하였다. 하기 방식으로 1 시간 행동 시험 기간 동안 전체 수에 미치는 약물 효과를 계산하였다:

[0257] PCP 없이 비히를 치료에 의해 유도된 평균 운동성을 기준치로 사용하였다. 따라서, 100% 의 PCP 효과를 전체 움직임 수 - 기준치로 계산하였다. 따라서, 시험 화합물을 받은 군에서의 반응은 전체 움직임 수 - 기준치로 결정하고, 병행의 PCP 대조군에서 기록된 유사한 결과를 % 로 표현하였다. 반응 % 를 저해 % 로 전환하였다.

[0258] 실험 결과는 시험된 화합물 2-[2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-에틸]-5H-이미다조[2,1-a]이소인돌이 PCP 유도된 과잉행동을 저해하는 생체 내 활성 화합물임을 보여주었다.

[0259] ED50 = 0.2 mg/kg;

[0260] 5 mg/kg 에서 저해는 100 % 이었다.