



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2012-0089190  
 (43) 공개일자 2012년08월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4427  
 (2006.01)  
 A61P 25/00 (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2011-7027026  
 (22) 출원일자(국제) 2010년04월14일  
 심사청구일자 없음  
 (85) 번역문제출일자 2011년11월14일  
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2010/054910  
 (87) 국제공개번호 WO 2010/119078  
 국제공개일자 2010년10월21일  
 (30) 우선권주장  
 61/169,742 2009년04월16일 미국(US)

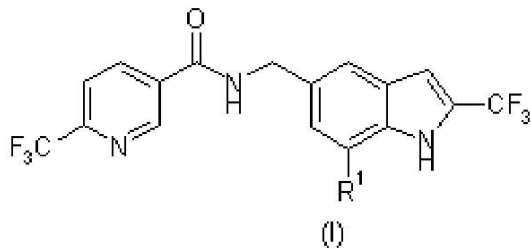
(71) 출원인  
**프록시머젠 리미티드**  
 영국 런던 이시1엠 3엘엠 패링톤 로드 91-93 서드  
 플로어  
 (72) 발명자  
**던넬 케빈**  
 영국 하아로우 에섹스 시엠19 5에이더블유 서드  
 애비뉴 뉴 프론티어스 사이언스 파크 사우스 글락  
 소스미스클라인  
 (74) 대리인  
**이훈, 이두희**

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **알파 7 니코틴 아세틸콜린 수용체(nAChR)의 인돌 유도체 조절제**

**(57) 요약**

이 발명은 다음식(I)의 화합물 또는 이들의 염에 의한 α7 니코틴 아세틸콜린 수용체(nAChR)의 조절에 관한 것이다:

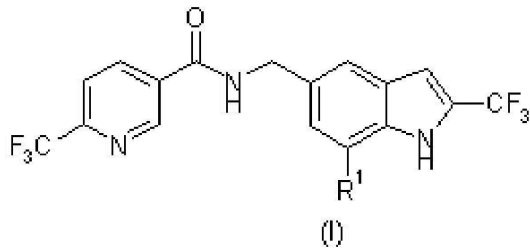


상기 식에서 R<sup>1</sup>은 이미다졸일, 피리딘일 또는 피리미딘일이고, 이들 중 어느 하나는 C<sub>1-3</sub> 알킬과 C<sub>1-3</sub> 알콕시에서 독립적으로 선택한 하나의 기에 의하여 임의로 치환된다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

다음식 (I)의 화합물 또는 이들의 염:



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 이미다졸일, 피리딘일 또는 피리미딘일이고, 이들 중 어느 하나는 C<sub>1-3</sub> 알킬과 C<sub>1-3</sub> 알콕시에서 독립적으로 선택한 한 기에 의하여 임의로 치환된다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, R<sup>1</sup>이 이미다졸일, 피리딘일 또는 피리미딘일이고, 이들 중 어느 하나는 메틸과 메톡시에서 독립적으로 선택한 하나의 기에 의하여 임의로 치환되는 화합물 또는 이들의 염.

**청구항 3**

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>이 피리딘일 또는 피리미딘일이고, 이들 중 어느 하나는 메틸과 메톡시에 서 독립적으로 선택한 하나의 기에 의하여 임의로 치환되는 화합물 또는 이들의 염.

**청구항 4**

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>이 메틸과 메톡시에서 독립적으로 선택한 하나의 기에 의하여 임의로 치환 된 피리딘일인 화합물 또는 이들의 염.

**청구항 5**

N-[[7-[2-(메톡시)-3-피리딘일]-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸]-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드;

N-[[7-(2-피리딘일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸]-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드;

N-[[7-(3-피리딘일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸]-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드;

N-[[7-(4-피리딘일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸]-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드;

N-[[7-(5-피리미딘일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸]-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드;

N-[[7-(2-메틸-3-피리딘일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸]-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드;

N-[[7-(4-메틸-3-피리딘일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸]-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드;

N-[[7-[6-(메틸옥시)-3-피리딘일]-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸]-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드;

N-[[7-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸]-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드;

또는 이들의 염에서 선택한 화합물

**청구항 6**

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서, 염이 약학적으로 허용할 수 있는 염인 염.

**청구항 7**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로 사용하는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용할 수 있는 염.

**청구항 8**

제1항 내지 5항 중 어느 한 항에 있어서, 정신 질환의 치료에 사용하는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용할 수 있는 염.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 정신 질환이 정신 분열증인 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용할 수 있는 염.

**청구항 10**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 인지 장애의 치료에 사용하는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용할 수 있는 염.

**청구항 11**

정신 질환 치료용 약제의 제조에 사용하는, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용할 수 있는 염의 용도.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 정신 질환이 정신 분열증인 용도.

**청구항 13**

인지 장애 치료용 약제의 제조에 사용하는, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용할 수 있는 염의 용도.

**청구항 14**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용할 수 있는 염을 유효량으로 사람에게 투여하여서 하는 정신 질환의 치료방법.

**청구항 15**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용할 수 있는 염을 유효량으로 사람에게 투여하여서 하는 정신 분열증의 치료방법.

**청구항 16**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용할 수 있는 염을 유효량으로 사람에게 투여하여서 하는 인지 장애의 치료방법.

**청구항 17**

a) 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용할 수 있는 염과, b) 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용할 수 있는 담체 또는 부형제로 이루어지는 약학적 조성물.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 이 발명은  $\alpha 7$  니코틴 아세틸콜린 수용체(nAChR)의 조절에서 활성을 갖는 새로운 인돌 유도체에 관한 것이다. 또한 이 발명은  $\alpha 7$  nAChR의 조절에 의하여 매개되는 질병과 증상을 치료하는데 유도체를 사용하는 용도에 관한 것이다. 더불어, 이 발명은 유도체를 함유하는 조성물과 이들의 제조 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 콜린 효능성 수용체에 결합한 신경전달물질 아세틸콜린(ACh)는 포유류계 내에서 이온채널의 개방을 일으킨다. 중추신경계(CNS)는 두가지 형의 ACh 수용체, 무스칼린 수용체와 nAChRs를 함유한다. nAChRs는 다섯개의 소단위를 함유하는 리간드-반응성 이온 채널이다.(논문 참조, Colquhon 등, (1997) Advances in Pharmacology 39, 191-220; Williams 등, (1994) Drug News & Perspectives 7, 205-223; Doherty 등, (1995), Annual reports in Medicinal Chemistry 30, 41-50). nAChR 유전자계는 두 그룹으로 분할될 수 있다:  $\beta$  소단위를 코드화하는 것과  $\alpha$  소단위를 코드화하는 것.(논문 참조, Karlin & Akabas, (1995) Neuron 15, 1231-1244; Sargent, (1993) Annu. Rev. Neurosci. 16, 403-443).  $\alpha$  소단위,  $\alpha 7$ ,  $\alpha 8$ 과  $\alpha 9$  중 세가지는 단독으로 발현했을때 기능성 수용체를 형성할 수 있고 동질소중합체 수용체를 형성할 수 있다.

[0003] 연구에서 뉴런 니코틴 수용체는 신경전달, 인지, 감각관문과 불안을 조절하는데 중요한 역할을 함을 나타내고 있다.(Zarei 등, Neuroscience 1999, 88, 755-764, Frazier 등, J. Neurosci. 1998, 18, 8228-8235, Radcliffe 등, J. Neurosci. 1998, 18, 7075-7083, Minana 등, Neuropharmacology 1998, 37, 847-857, Albuquerque 등, Toxicol. Lett. 1998, 102-103, 211-218, Neubauer, 등, Neurology 1998, 51, 1608-1612, Stevens 등, Psychopharmacology 1998, 136, 320-327, Adler 등, Schizophrenia Bull. 1998, 24, 189-202.); 따라서, CNS 질병을 치료하는 이들 수용체를 조절하는 화합물의 사용에 관심이 있다.

[0004] 정신분열증의 병인학에서  $\alpha 7$  수용체의 역할은 주 정신분열증 내표현형을 나타내는 감각 관문 결핍과  $\alpha 7$  유전자좌 사이의 연관을 입증하는데는 연쇄 연구에 의하는 것으로 예상된다(Freedman 등, Psychopharmacology (2004), 174(1), 54-64). 이러한 환자의 관문 결핍은  $\alpha 7$ 을 통한 활동과 일치하는 약리학으로 니코틴에 의하여 일시적으로 전환된다. 더불어, 동물 모델에서 전뇌 콜린 효능 도입성의 장애 또는  $\alpha 7$  수용체의 약리적 차단은 감소된 수준의  $\alpha 7$  수용체를 발현하는 근친교 마우스에서도 나타나는 유사한 감각 관문 결핍을 유발시킨다. 니코틴은  $\alpha 7$  수용체에서 활성과 양립하는 약리학에 있어, 두 상해를 입은 동물과 근친교 마우스 주의 결핍을 정상화시키는 것으로 보고되어 있다.  $\alpha 7$  수용체의 약리적 차단은 설치류의 단기 작업 기억에 손상을 주는 것으로 보고되어 있고, 반면에 수용체 활성화는 동일한 패러다임에서 실행을 증가시키는 것으로 보고되어 있고, 따라서, 인지 증강을 위한 표적으로서  $\alpha 7$  수용체가 관련이 있는 것이다.

[0005]  $\alpha 7$  nAChRs 는 다른 아형에 비하여  $Ca^{2+}$  에 대하여 그들의 신속한 활성화 운동학과 높은 투과성에 의한 특징을 나타내며(Delbono 등, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997, 280, 428-438). 작동체에 노출에 따른 신속한 탈감각을 나타낸다(Castro 등, Neurosci. Lett. 1993, 164, 137-140, Couturier 등, Neuron 1990, 5, 847-856, Alkondon 등, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994, 271, 494-506).  $\alpha 7$  작동체로서의 처리는 두 아세틸콜린과 니코틴이 활성화 다음 수용체의 차단 과/또는 탈감각을 나타내기 때문에 문제점이 있으며 그러므로 작동체로의 만성 처리는 분명한 길항 작용을 잘 가져올 수 있다. 더불어, 작동체는 수용체의 탈감각된 상태의 최고 친화력을 나타내므로서, 수용체 활성화의 한계치 이하의 농도에서 수용체 탈감각을 매개할 수 있는 것으로 나타내고 있다 (Briggs and McKenna, Neuropharmacology 1998 37,1095-1102).

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

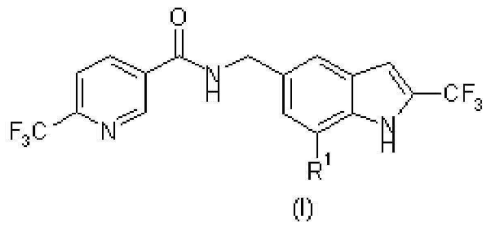
[0006] 이 문제는 양성 다른자리입체적 조절체(PAM)로 처리하여 극복할 수 있다. PAM은 그들 자신에서 수용체를 활성화 하지 않고, 즉 작동체 없이, 내인성 또는 외인성 작동체에 의하여 매개되는  $\alpha 7$  nAChR 활성화를 증강시킨다. 여러가지 PAMs가 보고되어 있다(Lightfoot 등, Progress in Medicinal Chemistry 46:131-71, 2008).

**과제의 해결 수단**

[0007] 이 발명은  $\alpha 7$  니코틴 아세틸콜린 수용체의 조절에서 활성을 갖는 새로운 인돌 유도체를 제공한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0008] 이 발명의 첫번째 특징에 따라, 다음식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 제공한다:



[0009]

[0010] 상기 식에서,

[0011] R<sup>1</sup>은 이미다졸일, 피리딘일, 또는 피리미딘일을 뜻하고, 이들은 C<sub>1-3</sub> 알킬과 C<sub>1-3</sub> 알콕시에서 각각 선택한 하나의 기에 의하여 임의로 치환된다.

[0012] 여기에서 사용된 C<sub>1-3</sub> 알킬 치환기는 비고리 C<sub>1-3</sub> 알칸에서 수소원자를 제거하여 유도된 1가기이다. 이러한 C<sub>1-3</sub> 알킬 치환기에는 메틸과 에틸이 있고, 직쇄(즉, n-프로필) 또는 분지쇄(예를들어, 이소프로필)를 갖는다.

[0013] 여기에서 사용된 C<sub>1-3</sub> 알콕시 치환기는 식 "R-O-"의 기이고, 여기서 R은 상기한 C<sub>1-3</sub> 알킬을 뜻한다. 이러한 알콕시에는 메톡시와 에톡시가 있고 직쇄(즉, n-프로폭시) 또는 분지쇄(예를들어, 이소프로폭시)를 갖는다.

[0014] 한 구성에 있어, R<sup>1</sup>은 이미다졸일, 피리딘일 또는 피리미딘일이고, 이들은 메틸과 메톡시에서 독립적으로 선택한 하나의 기에 의하여 임의로 치환된다.

[0015] 다른 구성에 있어, R<sup>1</sup>은 피리딘일 또는 피리미딘일이고, 이들은 메틸과 메톡시에서 독립적으로 선택한 하나의 기에 의하여 임의로 치환된다

[0016] 또 다른 구성에 있어, R<sup>1</sup>은 메틸과 메톡시에서 독립적으로 선택한 하나의 기에 의하여 임의로 치환된 피리딘일이다.

[0017] 한 구성에 있어, 화합물은 다음에서 선택한다:

[0018] N-{{7-[2-(메틸옥시)-3-피리딘일]-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸}-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드;

[0019] N-{{7-(2-피리딘일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸}-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드;

[0020] N-{{7-(3-피리딘일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸}-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드;

[0021] N-{{7-(4-피리딘일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸}-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드;

[0022] N-{{7-(5-피리미딘일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸}-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드;

[0023] N-{{7-(2-메틸-3-피리딘일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸}-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드;

[0024] N-{{7-(4-메틸-3-피리딘일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸}-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드;

[0025] N-{{7-[6-(메틸옥시)-3-피리딘일]-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸}-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드; 및

[0026] N-{{7-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸}-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드;

[0027] 또는 이들의 염

[0028] 이 발명에 전술한 구성의 어떠한 조합을 갖는 화합물이 포함됨을 알 수 있을 것이다.

- [0029] 오해를 피하기위하여, 다른 언급이 없는 한, "치환된"이란 용어는 하나 또는 그 이상의 정의된 기에 의하여 치환됨을 뜻한다. 기를 여러가지 선택적 기에서 선택할 경우, 선택된 기는 같거나 다를 수 있다.
- [0030] 오해를 피하기 위하여, "독립적으로"란 용어는 하나 이상의 치환기를 여러가지의 가능한 치환기에서 선택할때, 이들 치환기가 같거나 다를 수 있음을 뜻한다.
- [0031] 식(I)의 화합물은 약학적으로 허용할 수 있는 염, 예를들어, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산과 인산과 같은 무기산과, 카르복실산과 또는 유기-술폰산과 형성되는 비-독성 산부가염을 형성할 수 있다. 예를들면 HCl, HBr, HI, 황산 또는 중황산, 질산, 인산 또는 인산 수소, 초산, 벤조산, 석신산, 사카르산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 시트르산, 타르타르산, 캄실산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산과 파모산 염이 있다. 적당한 약학적 염에 관한 논문으로는 Berge, 등, J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977; P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; Bighley 등, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, New York 1996, Volume 13, page 453-497.
- [0032] 한 구성에 있어, 식(I)의 화합물의 염은 약학적으로 허용할 수 있는 염을 뜻한다.
- [0033] 이후, 식(I)의 화합물과 그들의 약학적으로 허용할 수 염이란, "이 발명의 화합물"이라 칭한다.
- [0034] 최종 탈보호 단계전에 이루어지는 어떠한 발명의 화합물의 보호된 유도체는 약리학적 활성을 갖지는 않지만, 어떠한 경우에, 경구 또는 비경구적으로 투여한 후 몸체에서 대사하여 약리적 활성을 갖는 첫번째 특징에서 정의된 화합물을 형성함을 이 분야의 전문가가 알 수 있을 것이다. 그러므로 이와같은 유도체는 "프로드러그"로서 기술한다. 첫번째 특징에서 정의한 화합물의 모든 보호된 유도체와 프로드러그는 이 발명의 범위에 포함된다. 이 발명의 화합물에 적합한 프로드러그의 예를들면 Drugs of Today, Volume 19, Number 9, 1983, p499 - 538과 Topics in Chemistry, Chapter 31, p306 - 316과 "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1에 기술되어 있다(이 문헌의 설명은 참고적으로 여기에 입되어 있다). 예를들어, H. Bundgaard in "Design of Prodrugs"에 의하여 기술되어 있는 "프로-부분"(이 문헌의 설명은 참고적으로 이에 혼입되어 있다)으로서 이 분야의 전문가에게 알려져 있는 어떠한 부분은 이와같은 기능성이 첫번째 특징에 정의된 화합물내에 존재할때 적당한 기능성으로 위치한다.
- [0035] 이 발명의 화합물은 용매화 또는 수화 형태로 존재할 수 있다.
- [0036] 이 발명의 화합물 또는 화합물의 용매화물/수화물 또는 염은 하나 또는 그 이상의 다형태로 존재할 수 있다.
- [0037] 그러므로, 이 발명은 다른 특징에 따라, 이 발명 화합물의 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 제공한다.
- [0038] 이 발명의 어떠한 화합물은 하나 또는 그 이상의 호변형으로 존재할 수 있다. 모든 호변이성체와 이들의 혼합물은 이 발명의 범위에 포함된다.
- [0039] 이 발명의 어떠한 화합물은 하나 또는 그 이상의 입체중심을 가지므로서 여러가지 입체 이성질체형으로 존재한다. 하나의 입체중심을 갖는 화합물은 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체를 함유하는 라세미 혼합물로 존재할 수 있다. 둘 또는 그 이상의 입체중심을 갖는 화합물은 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체로 존재할 수 있다. 모든 입체이성질체(예를들어 거울상 이성질체와 부분 입체 이성질체)와 이들의 혼합물은 이 발명의 범위에 포함된다. 라세미 혼합물은 키랄 정지기를 갖는 컬럼을 사용한 정제 HPLC를 사용하여 그들의 개개의 거울상 이성질체를 얻기위하여 분리하거나 용해시켜서 이 분야의 전문가에게 알려져 있는 방법을 사용하여 개개의 거울상 이성질체를 생성시킬 수 있다. 더불어, 키랄 중간체 화합물을 용해시키고 사용하여 개개의 거울상 이성질체를 제조할 수 있다.
- [0040] 또한 이 발명은 이 발명 화합물의 적당한 모든 동위 변이체를 포함한다. 이 발명 화합물의 동위 변이체는 동일한 원자번호를 갖지만 통상적으로 성질에서 발견되는 원자량과 다른 원자량을 갖는 원자로 치환한 것으로 정의된다. 이 발명의 화합물에 혼합될 수 있는 동위체의 예를들면 각각  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ 와  $^{36}\text{Cl}$ 과 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 황, 플루오르와 염소의 동위체가 있다. 예를들어,  $^3\text{H}$  또는  $^{14}\text{C}$ 와 같은 방사성 동위체가 혼합되는, 이 발명의 어떠한 동위 변이체가 약제 와/또는 기질 조직분배 연구에 유용하다. 특히, 삼중수소표지, 즉  $^3\text{H}$ 와 탄소-14, 즉  $^{14}\text{C}$  동위체가 이들의 제조와 검출감도를 용이하게하는데 바람직하다. 더우기, 중수소, 즉  $^2\text{H}$ 와 같은 동위체로 치환은 예를들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투약요구량와 같은 더 큰 대사 안정성에서 나오는 어떠한 치료적 장점을 나타내므로 몇몇 환경에서 바람직하다. 일반적으로 이 발명 화합물의 동위 변이체는 적당한 시약의 적합한 동위 변이체를 사용한 하기의 실시예와 제조에 기술된 예시

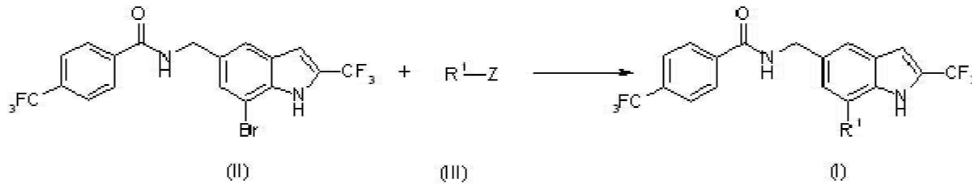
방법에 의하여 또는 제조에 의하여서와 같은, 통상적 공정에 의하여 제조할 수 있다.

[0041] 이 발명의 화합물은 여러가지 방법으로 제조할 수 있다. 다음 반응식에서, 이후 다른 언급이 없는 한 R<sup>1</sup> 내지 R<sup>3</sup>는 첫번째 특징에서 정의한 바와 같다. 이들 방법은 이 발명의 다른 특징을 형성한다.

[0042] 전체 명세서에서, 일반식은 로마숫자 (I), (II), (III), (IV)등으로 표시한다. 이들 일반식의 부분 집합은 (Ia), (Ib), (Ic)등,...(IVa), (IVb), (IVc)등으로 정의 된다.

[0043] 일반식 (I)의 화합물은 식(II)의 화합물을 식(III)의 화합물과 결합시켜서 반응식1에 따라 제조하고, 여기서 Z는 붕산 또는 에스테르 또는 트리알킬틴 유도체이다. 대표적 조건은 톨루엔과 같은 적당한 용매에서 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0)과 같은 적당한 촉매를 사용하는 것이다.

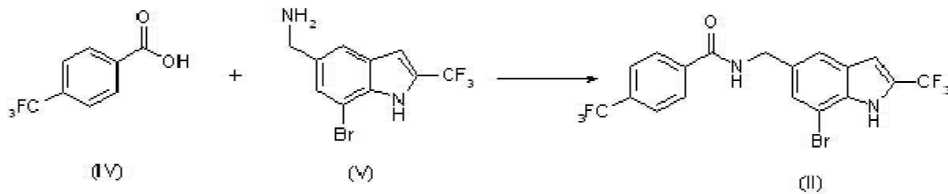
[0044] 반응식 1



[0045]

[0046] 식(II)의 화합물은 식(IV)의 화합물을 식(V)의 화합물과 결합시켜서 반응식2에 따라 제조한다. 대표적 조건은 DCM 또는 DMF와 같은 적당한 용매를 사용하여 HATU, HOBt, DCC와 같은 적당한 결합제로 처리하는 것이다. 선택적 조건은 적당한 염기(트리에틸아민 같은것)와 적당한 용매(THF 또는 DCM 같은것)에서 염화 옥살일을 사용하여 카르복실산(IV)을 대응하는 염화 아실으로 변환시키는 것이다.

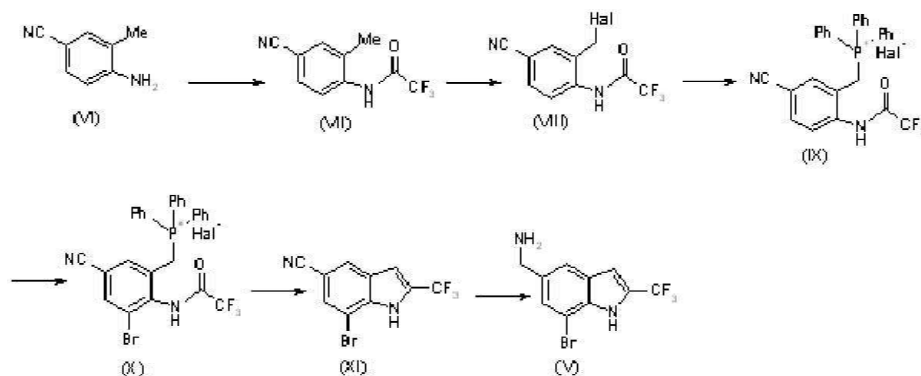
[0047] 반응식 2



[0048]

[0049] 식(V)의 화합물은 반응식 3에 따라 제조한다. 적당한 용매(예를들어 DCM)에서 염기(예를들어 트리에틸아민)의 존재하에 트리플루오로초산 무수물로 식(VI)의 화합물을 처리하여 식(VII)의 화합물을 얻는다. 적당한 용매(예를들어, 사염화 탄소)에서 염화 술폰릴 또는 N-브로모석신이미드와 같은 적당한 할로겐기 급원으로 식(VII)의 화합물을 할로겐화하여 식(VIII)의 화합물을 얻는다. 포스핀 유도체(예를들어 트리페닐포스핀)로 식(VIII)의 화합물을 처리하여 식(IX)의 화합물을 얻고 다음, 이를 브로모 유도체(예를들어 N-브로모석신이미드)로 처리하여 식(X)의 화합물을 얻는다. 식(X)의 화합물을 환화하여 식(XI)의 화합물을 얻는다. 대표적인 환화 조건은 100℃ 이상의 온도로 적당한 용매(예를들어 DMF)에서 가열하는 것이다. 식(V)의 화합물은 보란 또는 붕수소화 니켈로 식(XI)의 화합물을 환원하여 얻는다.

[0050] 반응식 3



[0051]

[0052] 일반적으로 염은 적당한 산 또는 산 유도체와 반응시켜서 제조한다.

- [0053] 이 발명의 화합물은 α7 nAChR의 양성 다른자리 입체적 조절에 의하여 매개되는 질병과 증상과 α7 nAChR의 조절과 연관되는 질병과 증상을 치료하는데 유용하다. α7 nAChR의 양성 다른자리 입체적 조절에 의하여 매개되는 질병과 증상, 또는 α7 nAChR의 조절과 연관되는 질병과 증상에는 다음과 같은 것이 있다. 하기 질병 리스트 뒤의 괄호속 번호는 미국 정신 연합회에 의하여 발행된 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4판(DSM-IV)의 분류 코드 와/또는 국제 질병 분류, 10판(ICD-10)을 뜻한다:
- [0054] i) 정신병, 예를들어 정신분열증(아형 편집증형(295.30)포함), 혼란형(295.10), 긴장형(295.20), 미분화형(295.90)과 잔류형(295.60); 정신분열형 장애(295.40); 정동성 정신분열증(295.70)(아형 양극형과 우울형 포함); 망상증(297.1)(아형 색정광형, 과대망상형, 질투형, 박해형, 체성형, 혼합형과 비특정형 포함); 주요 정신병(298.8); 공유 정신병(297.3); 일반 의료조건(망상과 환각을 갖는 아형 포함)으로 인한 정신병; 물질-유발 정신병(망상(293.81)과 환각(293.82)을 갖는 아형 포함); 다른 언급이 없는 정신병(298.9).
- [0055] ii) 예를들어 주의, 지향, 학습병, 기억(즉, 기억장애, 건망증, 건망장애, 일시적 전체 건망증후군과 나이-연관 기억장애)과 언어기능을 포함한 인지 기능장애 치료를 포함한 인지장애; 뇌졸중, 알츠하이머병, 헌팅턴 병, 픽 질병, 에이즈-관련 치매 또는 다경색 치매, 알코올성 치매, 갑상선 기능저하증-관련 치매와 소뇌 위축증과 근위축성 측삭 경화증과 같은 기타 퇴행성 질병과 연관되는 치매와 같은 기타 치매 상태의 결과로서의 인지장애; 섬망 또는 우울(유사 치매상태) 트라우마병과 같은 인지 쇠퇴증, 머리 트라우마병, 나이 관련 인지 쇠퇴증, 뇌졸중, 신경변성, 약물 유발상태, 신경독성제, 운순한 인지장애, 나이 관련 인지장애, 자폐 관련 인지장애, 다운증후군, 정신불열증, 양극 장애, 우울과 기타 정신장애와 같은 기타 질병에 관련되는 인지결핍과 기타 정신질환과 전기치료 후 관련되는 인지장애와 같은 인지 쇠퇴를 일으키는 기타 급성 또는 아급성 증상; 파킨슨병, 신경이완 유발 파킨슨병과 만성 이상운동증과 같은 운동장애증.
- [0056] iii) 예를들어 우울성 에피소드(주 우울성 에피소드, 조울 에피소드, 혼합 에피소드와 경조증 에피소드 포함)와 같은 우울증과 기분장애; 우울증(주 우울증, 정서장애(300.4), 기타 언급되지 않은 우울증(311)포함); 양극성 장애(양극성 I 장애, 양극성 II 장애(즉, 경조증 에피소드를 갖는 반복 주 우울 에피소드(296.89), 순환성 장애(301.13)와 기타 언급되지 않은 양극성 장애(298.80)포함); 기타 기분장애(우울특징, 주 우울유사 에피소드, 조울 특징과 혼합된 특징을 갖는 아형을 포함한 일반의료 증상으로 인한 기분장애 포함); 물질-유발 기분장애(우울특징, 조울특징과 혼합된 특징을 갖는 아형 포함)과 기타 언급되지 않은 기분장애(296.90)
- [0057] iv) 공포증 예를들어 사회 공포증; 공황 발작; 광장 공포증, 공황 장애; 공황 장애의 이력이 없는 공장 공포증(300.22); 특수 공포증(아형 동물형, 자연환경형, 혈액-주사-상해형, 상황형과 기타형 포함); 사회 공포증(300.23); 강박 장애(300.3); 외상 후 스트레스 장애(309.81); 급성 스트레스 장애(308.3); 일반 불안장애(300.02); 일반 의료조건으로 인한 공포장애(294.84); 물질-유발성 불안장애; 기타 언급되지 않은 불안장애(300.00)
- [0058] V) 물질-관련장애 예를들어 물질 사용장애(물질중독, 물질갈망과 물질남용 포함); 물질-유발성 장애(물질 독소중독, 물질금단, 물질-유발성 섬망, 물질-유발 지속성 치매, 물질-유발 지속성 건망증, 물질-유발성 정신장애, 물질-유발성 기분장애, 물질-유발성 불안장애, 물질-유발성 성기능 장애, 물질-유발성 수면장애와 환각 지속성 지각장애(플래시백 포함); 알코올-관련장애(알코올 중독(303.90), 알코올 남용(305.00), 알코올 독소중독(303.00), 알코올 금단(291.81), 알코올 독소중독 섬망, 알코올 금단 섬망, 알코올-유발 지속성 치매, 알코올-유발 지속성 건망증, 알코올-유발성 정신장애, 알코올-유발성 기분장애, 알코올-유발성 불안장애, 알코올-유발성 성기능 장애, 알코올-유발성 수면장애와 기타 언급되지 않은 알코올-관련장애(291.9)포함); 암페타민(또는 유사 암페타민)-관련 장애(예를들어, 암페타민 중독(304.40), 암페타민 남용(305.70), 암페타민 독소중독(292.89), 암페타민 금단(292.0), 암페타민 독소중독 섬망, 암페타민 유발성 정신장애, 암페타민-유발성 기분장애, 암페타민-유발성 불안장애, 암페타민-유발성 성기능 장애, 암페타민-유발성 수면장애와 기타 언급되지 않은 암페타민-관련장애(292.9)); 카페인-관련장애(카페인 독소중독(305.90), 카페인-유발성 불안장애, 카페인-유발성 수면장애와 기타 언급 되지 않은 카페인-관련장애(292.9)포함); 칸나비스-관련장애(칸나비스 장애(304.30), 칸나비스 남용(305.20), 칸나비스 독소중독(292.89), 칸나비스 독소중독 섬망, 칸나비스-유발성 정신장애, 칸나비스-유발성 불안장애와 기타 언급되지 않은 칸나비스-관련장애(292.9)포함); 코카인-관련장애(코카인 중독(304.20), 코카인 남용(305.60), 코카인 독소중독(292.89), 코카인 금단(292.0), 코카인 독소중독 섬망, 코카인-유발성 정신장애, 코카인-유발성 기분장애, 코카인-유발성 불안장애, 코카인-유발성 성기능 장애, 코카인-유발성 수면장애와 기타 언급되지 않은 코카인-관련장애(292.9)포함); 환각제-관련장애(환각제 중독(304.50), 환각제 남용(305.30), 환각제 독소중독(292.89), 환각제 지속성 지각장애(플래시백)(292.89), 환각제 독소중독 섬망, 환각제-유발성 정신장애, 환각제-유발성 기분장애, 환각제-유발성 불안장애와 기타 언급되지 않은 환각제-

관련장애(292.9)포함); 흡입제-관련장애(흡입제 중독(304.60), 흡입제 남용(305.90), 흡입제 독소중독(292.89), 흡입제 독소중독 섬망, 흡입제-유발 지속성 치매, 흡입제-유발성 정신장애, 흡입제-유발성 기분장애, 흡입제-유발성 불안장애와 기타 언급되지 않은 흡입제-관련장애(292.9)포함); 니코틴-관련장애(니코틴 중독(305.1), 니코틴 금단(292.0)과 기타 언급되지 않은 니코틴-관련장애(292.9)포함); 아편유사제-관련장애(아편유사제 중독(304.00), 아편유사제 남용(305.50), 아편유사제 독소중독(292.89), 아편유사제 금단(292.0), 아편유사제 독소중독 섬망, 아편유사제-유발성 정신장애, 아편유사제-유발성 기분장애, 아편유사제-유발성 성기능 장애, 아편유사제-유발성 수면장애와 기타 언급되지 않은 아편유사제-관련장애(292.9)포함); 펜시클리딘(또는 유사 펜시클리딘)-관련장애(펜시클리딘 중독(304.60), 펜시클리딘 남용(305.90), 펜시클리딘 독소중독(292.89), 펜시클리딘 독소중독 섬망, 펜시클리딘-유발성 정신장애, 펜시클리딘-유발성 기분장애, 펜시클리딘-유발성 불안장애와 기타 언급되지 않은 펜시클리딘-관련장애(292.9)포함); 진정제-, 최면제-, 또는 항불안제-관련장애(진정제, 최면제 또는 항불안제 중독(304.10), 진정제, 최면제 또는 항불안제 남용(305.40), 진정제, 최면제 또는 항불안제 독소중독(292.89), 진정제, 최면제 또는 항불안제 금단(292.0), 진정제, 최면제 또는 항불안제 독소중독 섬망, 진정제, 최면제 또는 항불안제 금단 섬망, 진정제-, 최면제- 또는 항불안제-지속성 치매, 진정제-, 최면제- 또는 항불안제-지속성 건망장애, 진정제-, 최면제- 또는 항불안제-유발성 정신장애, 진정제-, 최면제-, 또는 항불안제-유발성 기분장애, 진정제-, 최면제- 또는 항불안제-유발성 불안장애, 진정제-, 최면제-, 또는 항불안제-유발성 성기능 장애, 진정제-, 최면제-, 또는 항불안제-유발성 수면장애와 기타 언급되지 않은 진정제-, 최면제- 또는 항불안제-관련장애(292.9)포함); 다중물질-관련장애(다중물질 중독(304.80)포함); 기타(또는 알려지지 않은)물질-관련장애(생합성 스테로이드, 질산염 흡입제와 아질산 산화물 포함).

- [0059] vi) 수면장애 예를들어 불면증과 같은 일차성 수면장애(일차성 불면증(307.42), 일차성 수면과다증(307.44), 기면증(347), 호흡-관련 수면장애(780.59), 일주기성 율동 수면장애(307.45)와 기타 언급되지 않은 불면증(307.47)포함); 사건수면과 같은 일차성 수면장애(악몽 장애(307.47), 수면중 경악장애(307.46), 수면보행 장애(307.46)와 기타 언급되지 않은 사건수면(307.47)포함); 다른 정신장애와 관련되는 수면장애(다른 정신장애와 관련되는 불면증(307.42)과 다른 정신장애와 관련되는 수면과다증(307.44)포함); 일반 의료조건으로 인한 수면장애; 물질-유발성 수면장애(아형 불면증형, 수면과다증형, 사건수면형과 혼합형 포함).
- [0060] vii) 거식증과 같은 섭식장애(307.1)(아형 제한형과 폭식-섭식/제거형 포함); 폭식증(307.51)(아형 제거형과 비제거형 포함); 비만; 강박성 섭식장애; 폭식 섭식장애; 기타 언급되지 않은 섭식장애(307.50).
- [0061] viii) 자폐성 장애(299.00)를 포함한 자폐 스펙트럼 장애, 아스퍼그 장애, 레트장애, 소아기 붕괴성 장애와 기타 언급되지 않은 전반적 발달장애.
- [0062] ix) 주의력-결핍/과잉행동 장애(아형 주의력-결핍/과잉행동 장애 조합형(314.01), 주의력-결핍/과잉행동 장애 부주의형(314.00) 주의력-결핍/과잉행동 장애 과잉행동-충동형(314.01)와 기타 언급되지 않은 주의력-결핍/과잉행동 장애(314.9)포함); 과잉운동성 장애; 품행장애(아형 소아기-발병형(321.81), 청소년기-발병형(313.81)과 명시되지 않은 발병(312.89)포함)와 같은 파괴적 행동 장애, 반항성 장애와 기타 언급되지 않은 파괴적 행동 장애; 뚜렛증후군과 같은 틱장애(307.23).
- [0063] x) 아형 편집성 인격장애(301.0), 분열성 인격장애(301.20), 분열형 인격장애(301.22), 반사회성 인격장애(301.7), 경계성 인격장애(301.83), 히스테리성 인격장애(301.50), 자기애성 인격장애(301.81), 회피성 인격장애(301.82), 의존성 인격장애(301.6), 강박인격 장애(301.4)와 기타 언급되지 않은 인격장애(301.9)를 포함한 인격장애.
- [0064] xi) 성욕 장애와 같은 성기능 장애(성욕감퇴 질병(302.71)과 성교기피증(302.79)포함); 성적 흥분 장애(여성 성적 흥분 장애(302.72)와 남성 발기 장애(302.72)포함); 절정감 장애(여성 절정감 장애(302.73), 남성 절정감 장애(302.74)와 조루증(302.75)포함); 성적 통증 장애(성교통(302.76)와 질경련(306.51)포함); 기타 언급되지 않은 성기능 장애(302.70); 성 도착증(노출증(302.4), 페티시즘(302.81), 마찰 성욕 도착증, 소아기호증(302.2), 성적 매저키즘(302.83), 성적 새디즘(302.84), 의상 도착증(302.3), 관음증(302.82)과 기타 언급되지 않은 성도착증(302.9)포함); 성 정체감 장애(소아의 성 정체감 장애(302.6)와 청소년 또는 성인의 성 정체감 장애(302.85)포함); 기타 언급되지 않은 성적 장애(302.9).
- [0065] 또한 이 발명의 화합물은 염증, 염증성 통증, 류머티스성 관절염과 패혈증을 치료하는데 유용하다.
- [0066] 한 구성에 있어, 환자는 사람이다. "치료"란 용어는 이것이 관련 조건에 적합하면 예방을 포함한다.
- [0067] 하나의 특징에 따라, 이 발명은 약제로서 사용하는 상술한 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 제공한다.

- [0068] 하나의 특징으로, 이 발명은  $\alpha 7$  니코틴 아세틸콜린 수용체의 기능감소와 연관되는 질병을 치료하는데 사용하는 상술한 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 제공한다.
- [0069] 하나의 특징으로, 이 발명은  $\alpha 7$  니코틴 아세틸콜린 수용체의 양성 다른자리 입체적 조절에서 이점을 갖는 질병을 치료하는데 사용하는 상술한 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 제공한다.
- [0070] 하나의 특징으로, 이 발명은  $\alpha 7$  니코틴 아세틸 콜린 수용체의 양성 다른자리 입체적 조절체로서 사용하는 상술한 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 제공한다.
- [0071] 다른 특징으로, 이 발명은 정신장애의 치료에 사용하는 상술한 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 제공한다. 하나의 구성에서, 이 발명은 정신분열증의 치료에 사용하는 상술한 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 제공한다. 하나의 구성에 있어, 이 발명은 불안증 또는 우울증의 치료에 사용하는 상술한 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 제공한다.
- [0072] 또한, 이 발명은 인지 장애의 치료에 사용하는 상술한 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 제공한다.
- [0073] 또한, 이 발명은 알츠하이머병의 치료에 사용하는 상술한 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 제공한다.
- [0074] 다른 특징으로, 이 발명은  $\alpha 7$  니코틴 아세틸 콜린 수용체의 기능감소와 연관되는 질병을 치료하는 약제의 제조에 상술한 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 사용하는 용도를 제공한다.
- [0075] 다른 특징으로, 이 발명은  $\alpha 7$  니코틴 아세틸 콜린 수용체의 양성 다른자리 입체적 조절에서 이점을 갖는 질병의 치료에 사용하는 약제의 제조에 상술한 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 사용하는 용도를 제공한다.
- [0076] 다른 특징으로, 이 발명은  $\alpha 7$  니코틴 아세틸 콜린 수용체의 양성 다른자리 입체적 조절용 약제의 제조에 상술한 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 사용하는 용도를 제공한다.
- [0077] 다른 특징에 있어, 이 발명은 정신장애 치료용 약제의 제조에 상술한 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 사용하는 용도를 제공한다. 다른 특징으로, 이 발명은 정신분열증 치료용 약제의 제조에 상술한 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 사용하는 용도를 제공한다: 다른 특징으로, 이 발명은 불안증 또는 우울증 치료용 약제의 제조에 상술한 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 사용하는 용도를 제공한다.
- [0078] 다른 특징으로, 이 발명은 인지장애 치료용 약제의 제조에 상술한 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 사용하는 용도를 제공한다.
- [0079] 다른 특징으로, 이 발명은 알츠하이머병 치료용 약제의 제조에 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 사용하는 용도를 제공한다.
- [0080] 다른 특징으로, 이 발명은 유효량의 상기 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 이를 필요로 하는 사람에게 투여하여서 하는,  $\alpha 7$  니코틴 아세틸 콜린 수용체의 기능감소와 연관되는 질병의 치료방법을 제공한다.
- [0081] 하나의 특징으로, 이 발명은 유효량의 상기 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 이를 필요로 하는 사람에게 투여하여서 하는  $\alpha 7$  니코틴 아세틸 콜린 수용체의 양성 다른자리 입체적 조절에 이점을 갖는 질병의 치료방법을 제공한다.
- [0082] 하나의 특징으로, 이 발명은 유효량의 상기 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 사람에게 투여하여서 하는,  $\alpha 7$  니코틴 아세틸 콜린 수용체의 양성 다른자리 입체적 조절방법을 제공한다.
- [0083] 다른 특징으로, 이 발명은 유효량의 상기 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 이를 필요로 하는 사람에게 투여하여서 하는, 정신질환의 치료에 사용하는 사용방법을 제공한다.
- [0084] 하나의 구성에 있어, 이 발명은 유효량의 상기 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 이를 필요로 하는 사람에게 투여하여서 하는, 정신분열증의 치료방법을 제공한다.
- [0085] 하나 구성에 있어, 이 발명은 유효량의 상기 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 이를 필요로 하는 사람에게 투여하여서 하는, 불안증 또는 우울증의 치료방법을 제공한다.
- [0086] 또한, 이 발명은 유효량의 상기 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 이를 필요로 하는 사람에게 투여하여서 하는, 인지장애의 치료방법을 제공한다.
- [0087] 또한, 이 발명은 유효량의 상기 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 이를 필요로 하는 사람에게 투여하여서

하는, 알츠하이머병의 치료방법을 제공한다.

- [0088] 일반적으로, 식(I)의 화합물 또는 이들의 염은 매일 약 0.1mg 내지 약 1000mg 범위의 투약량으로, 일회 또는 분할된 투약량(즉, 매일 1~4 투약량)으로 투여할 수 있으며, 이는 중, 체중, 치료되는 대상체의 조건은 물론, 선택되는 투약방법에 따라 실질적으로 변경을 할 수 있다. 한 구성으로, 투약은 매일 일회 투여된다. 한 구성에 있어, 투약 수준은 매일 약 0.1mg/kg 내지 약 500mg/kg 체중의 범위이다. 다른 구성에 있어, 투약 수준은 매일 약 0.1mg/kg 내지 약 100mg/kg 체중의 범위이다.
- [0089] 또한 식(I)의 화합물과 이들의 염은 정형적 및 비정형적 항정신제, 기분 안정제, 항우울증제, 항불안제, 추체외로 부작용용 약제와 인지 증강제와 같은 다른 활성제와 적당히 조합하여 개선된 정신질환의 치료를 제공한다.
- [0090] 예를들면, 이 발명의 조합 치료제는 보조적으로 투여되는 것이다. 보조적 투여는 분리된 약학적 조성물 또는 기구의 형태로 각 성분을 공통경계적 또는 중복적 투여를 뜻한다. 둘 또는 그 이상의 치료제의 치료적 투여의 요법은 여기서는 보조적 치료 투여로서 이 분야의 전문가에게는 일반적인 것이고; 또한 이는 추가 치료적 투여로 알려져 있다. 환자가 받는 어느 및 모든 치료요법은 분리되지만 식(I)의 화합물 또는 이들의 염과 최소한 하나의 항정신제, 기분안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용용 약제 또는 인지 증강제의 공통경계적 또는 중복적 치료 투여는 이 발명의 범위내에 들어간다. 여기에서 기술한 보조적 치료 투여의 한 구성에 있어, 환자는 일정 기간 동안 하나 또는 그 이상의 성분의 치료적 투여로 정형적으로 안정화한 다음 다른 성분의 투여를 받는다. 식(I)의 화합물 또는 이들의 염은 최소한 하나의 항정신제, 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용용 약제 또는 인지 증강제를 받은 환자에게 보조적 치료로서 투여될 수 있고, 또한 이 발명의 범위에 식(I)의 화합물 또는 이들의 염의 투여를 받은 환자에 대한 최소한 하나의 항정신제, 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용용 약제 또는 인지 증강제의 보조적 치료투여도 포함한다.
- [0091] 또한 이 발명의 조합 치료제를 동시에 투여할 수 있다. 동시 투여란 두 성분으로 이루어지거나 함유하는 단일 약학적 조성물 또는 기구의 형태로, 아니면 각 성분이 동시에 투여되는 하나의 성분으로 이루어지는 분리된 조성물 또는 기구로서 개개의 성분을 함께 투여하는 치료 요법을 뜻한다. 동시 조합을 위한 분리된 개개 성분의 이와같은 조합물은 부품키트 형태로 공급될 수 있다.
- [0092] 그러므로 다른 특징에 있어서, 이 발명은 최소한 하나의 항정신제를 치료적 투여를 받은 환자에게 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 보조적 치료 투여하여 정신질환을 치료하는 방법을 제공한다. 다른 특징으로, 이 발명은 최소한 하나의 항정신제를 치료적 투여를 받은 환자의 정신질환 치료를 위해 보조적 치료투여를 하는 약제의 제조에 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 사용하는 용도를 제공한다. 더우기, 이 발명은 최소한 하나의 항정신제의 치료적 투여를 받은 환자의 정신질환 치료를 위한 보조적 치료 투여에 사용하는 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 제공한다.
- [0093] 다른 특징으로, 이 발명은 식(I)의 화합물 또는 이들의 염의 치료적 투여를 받은 환자에게 최소한 하나의 항정신제를 보조적 치료 투여하여 정신질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0094] 다른 특징으로, 이 발명은 식(I)의 화합물 또는 이들의 염의 치료적 투여를 받은 환자의 정신질환을 치료하기 위한 보조적 치료 투여용 약제의 제조에 최소한 하나의 항정신제를 사용하는 용도를 제공한다. 더우기, 이 발명은 식(I)의 화합물 또는 이들의 염의 치료적 투여를 받은 환자의 정신질환을 치료하기 위한 보조적 치료 투여용으로 최소한 하나의 항정신제를 제공한다.
- [0095] 다른 특징으로, 이 발명은 최소한 하나의 항정신제와 조합한 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 동시에 치료적 투여하여 정신질환을 치료하는 방법을 제공한다. 더우기 이 발명은 정신질환 치료에 동시에 치료적 투여하는 약제의 제조에 식(I)의 화합물 또는 이들의 염과 최소한 하나의 항정신제의 조합물을 사용하는 용도를 제공한다. 더우기, 이 발명은 정신질환 치료에 최소한 하나의 항정신제와 동시에 치료적 투여에 사용하는 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 제공한다. 더우기, 이 발명은 정신질환 치료에 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 동시에 치료적 투여하는 약제의 제조에 최소한 하나의 항정신제를 사용하는 용도를 제공한다.
- [0096] 다른 특징에 있어, 이 발명은 식(I)의 화합물 또는 이들의 염을 함유하는 제일 투약 형태와 각각 동시 치료적 투여용 항정신제를 함유하는 하나 또는 그 이상의 다른 투약 형태로 이루어지는 정신질환 치료용 부품을 제공한다.
- [0097] 다른 특징으로, 이 발명은 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용용 약제와 인지증강제에서 선택한 유효성분의 치료적 투여를 받은 환자에게 이 발명의 화합물을 보조적 치료투여하여 정신질환을 치료하는 방법을

제공한다.

- [0098] 또 다른 특징으로, 이 발명은 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용용 약제와 인지증강제에서 선택한 유효 성분의 치료적 투여를 받은 환자의 정신질환을 치료하기 위한 보조적 치료 투여용 약제의 제조에 이 발명의 화합물을 사용하는 용도를 제공한다.
- [0099] 또한, 이 발명은 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용용 약제와 인지증강제에서 선택한 유효 성분의 치료적 투여를 받은 환자의 정신질환 치료를 위한 보조적 치료 투여에 이 발명의 화합물을 사용하는 용도를 제공한다.
- [0100] 더우기, 이 발명은 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용용 약제와 인지증강제에서 선택한 유효 성분의 치료적 투여를 받은 환자의 정신질환 치료를 위한 보조적 치료 투여에 사용하는 이 발명 화합물의 용도를 제공한다.
- [0101] 다른 특징으로, 이 발명은 이 발명의 화합물의 치료적 투여를 받은 환자에게 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용용 약제와 인지증강제에 선택한 유효 성분을 보조적 치료 투여하여 정신질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0102] 다른 특징으로, 이 발명은 이 발명 화합물의 치료적 투여를 받은 환자의 정신질환 치료를 위한 보조적 치료 투여용 약제의 제조에 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용용 약제와 인지 증강제에서 선택한 유효 성분의 용도를 제공한다.
- [0103] 또한 이 발명은 이 발명 화합물의 치료적 투여를 받은 환자의 정신질환 치료를 위한 보조적 치료 투여에 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용용 약제와 인지 증강제에서 선택한 유효 성분을 사용한 용도를 제공한다.
- [0104] 다른 특징으로, 이 발명은 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용용 약제와 인지 증강제에서 선택한 유효 성분과 조합한 이 발명 화합물의 동시 치료적 투여에 의하여 정신질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0105] 더우기, 이 발명은 정신질환의 치료를 위한 동시 치료적 투여용 약제의 제조에 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용용 약제와 인지 증강제에서 선택한 활성 성분과 이 발명 화합물의 조합물을 사용한 용도를 제공한다.
- [0106] 또한, 이 발명은 정신질환의 치료에 동시 치료적 투여를 위하여 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용용 약제와 인지 증강제에서 선택한 유효 성분과 이 발명 화합물의 조합물을 사용하는 용도를 제공한다.
- [0107] 더우기, 이 발명은 정신질환의 치료를 위한 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용용 약제와 인지 증강제에서 선택한 유효 성분과 동시에 치료적 투여하는 약제의 제조에 이 발명의 화합물을 사용하는 용도를 제공한다.
- [0108] 또한, 이 발명은 정신질환 치료에 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용용 약제와 인지 증강제에서 선택한 유효 성분과 동시에 치료적 투여하는 이 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0109] 더우기, 이 발명은 정신질환 치료를 위한 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용용 약제와 인지 증강제에서 선택한 유효 성분과 동시에 치료적 투여에 사용하는 이 발명의 화합물을 제공한다.
- [0110] 또한, 이 발명은 정신질환 치료에서 이 발명 화합물과 동시에 치료적 투여하는 약제의 제조에 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용용 약제와 인지 증강제에서 선택한 유효 성분을 사용하는 용도를 제공한다.
- [0111] 더우기, 이 발명은 정신질환 치료에 이 발명 화합물과 동시에 치료적 투여하는 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용용 약제와 인지 증강제에서 선택한 유효 성분을 사용하는 용도를 제공한다.
- [0112] 다른 특징으로, 이 발명은 이 발명의 화합물을 함유하는 제1 투약 형태와 각각 동시 치료적 투여용 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용용 약제와 인지 증강제에서 선택한 유효 성분을 함유하는 하나 또는 그 이상의 다른 투약 형태로 이루어지는 정신질환 치료용 부품키트를 제공한다.
- [0113] 이 발명에 유용한 항정신 약제의 예를들면, 나트륨 통로 차단제; 혼합된 5HT/도파민 수용체 길항물질; mGluR5 양성 조절제; 5HT6 길항물질; 니코틴 알파-7조절제; 글리신 운반체 GlyT1 억제제; D2 부분작용제/D3 길항물질/H3 길항물질; AMPA 조절제; 오사네탄트와 탈네탄트와 같은 NK3 길항물질; 비정형적 항정신제, 예를들어, 클로자핀, 리스페리돈, 퀘티아핀, 아리피라졸, 지프라시돈과 아미술프리드; 할로페리돌, 피모지드와 드로페리돌과

같은 부티로페논; 클로르프로마진, 티오리다진, 메소리다진, 트리플루오페라진, 피페나진, 플루페나진, 티플루프로마진, 프로클로르페라진과, 아세토페나진과 같은 페노티아진; 티오틱센과 클로르프로틱센과 같은 티옥산텐; 티에노벤조디아제핀; 디벤조디아제핀; 벤즈이소옥사졸; 디벤조티아제핀; 이미다졸리딘; 벤즈이소티아졸일-피페라진; 라모트리진과 같은 트리아진; 록사핀과 같은 디벤조옥사제핀; 몰리돈과 같은 디하이드로인돌론; 아리과프라졸; 항정신 활성을 갖는 이들의 유도체가 있다.

- [0114] 이 발명의 사용에 적합한 선택된 항정신 약제의 상표명과 공급자의 예를들면 다음과 같다: 클로자핀(상표명 CLOZARIL™, Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartis에서 판매); 올란자핀(상표명 ZYPREXA™, Lilly에서 판매); 지프라시돈(상표명 GEODON™, Pfizer 판매); 리스페리돈(상표명 RISPERDAL™, Janssen에서 판매); 푸마르산 퀘티아핀(상표명 SEROQUEL™, AstraZeneca에서 판매); 세르틴돌(상표명 SERLECT™); 아미술프리드(상표명 SOLION™, Sanofi-Synthelabo에서 판매); 할로페리돌(상표명 HALDOL™, Ortho-McNeil에서 판매); 데칸산 할로페리돌(상표명 HALDOL decanoate™); 락트산 할로페리돌(상표명 HALDOL™ and INTENSOL™); 클로르프로마진(상표명 THORAZINE™, SmithKline Beecham (GSK)에서 판매); 플루페나진(상표명 PROLIXIN™, Apothecon, Copley, Schering, Teva, and American Pharmaceutical Partners, Pasadena에서 판매); 데칸산 플루페나진(상표명 PROLIXIN decanoate™);
- [0115] 에난트산 플루페나진(상표명 PROLIXIN™); 염화수소산 플루페나진(상표명 PROLIXIN™); 티오틱센(상표명 NAVANE™, Pfizer에서 판매); 염화수소산 티오틱센(상표명 NAVANE™); 트리플루오로(10-[3-(4-메틸-1-피페라진일)프로필]-2-(트리플루오로메틸)페노티아진 디하이드로클로라이드, 상표명 STELAZINE™, SmithKline Beckman에서 판매); 페르페나진(상표명 TRILAFON™; Schering에서 판매); 페르페나진과 아미트립틸린 하이드로클로라이드(상표명 ETRAFON TRILAFON™); 티오리다진(상표명 MELLARIL™; Novartis, Roxane, HiTech, Teva, 과 Alpharma에서 판매); 몰린돈(상표명 MOBAN™, Endo에서 판매); 염화수소산 몰린돈(상표명 MOBAN™); 록사핀(상표명 LOXITANE™; Watson에서 판매); 염화수소산 록사핀(상표명 LOXITANE™); 과 석신산 록사핀(상표명 LOXITANE™). 더우기, 펜페리돌(Glianimon™), 페라진(Taxilan™) 또는 멜페론(Eunerpan™)이 사용된다.
- [0116] 다른 적당한 항정신 약제에는 프로마진(상표명 SPARINE™으로 판매), 트리플루르프로마진(상표명 VESPRIN™으로 판매), 클로르프로틱센(상표명 TARACTAN™으로 판매), 드로페리돌(상표명 INAPSINE™으로 판매), 아세토페나진(상표명 TINDAL™로 판매), 프로클로르페라진(상표명 COMPAZINE™으로 판매), 메토티리메프라진(상표명 NOZINAN™으로 판매), 피토티아진(상표명 PIPOTRIL™으로 판매), 일로페리돈, 피모지드와 플루벤틱솔이 있다.
- [0117] 또한, 상표명으로 상기 열거한 항정신 약제는 다른 상표명하에 다른 공급자가 판매할 수도 있다.
- [0118] 이 발명의 다른 하나의 특징으로, 적당한 항정신제에는 올라자핀, 리스페리돈, 퀘티아핀, 아리피프라졸, 클로자핀, 지프라시돈, 탈네탄트와 오사네탄트가 있다.
- [0119] 이 발명의 치료에 사용될 수 있는 기분 안정제로는 리튬, 나트륨 발프로산염/발프로산/디발프로엑스, 카르밤아제핀, 라모트리진, 가바펜틴, 토피라메이트, 옥스카르바제핀과 티아가빈이 있다.
- [0120] 이 발명의 치료에 사용될 수 있는 항우울 약제에는 세로토닌 길항제, CRF-1 길항제, Cox-2 억제제/SSRI 이중 길항제; 도파민/노르아드레날린/세로토닌 삼중 재흡수 억제제; NK1 길항제; NK1과 NK2 이중 길항제; NK1/SSRI 이중 길항제; NK2 길항제; 세로토닌 작용제(라우윌신, 요힘빈과 메토클로프라미드 같은 것); 세로토닌 재흡수 억제제(예를들어, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 페복세틴, 인달핀, 지멜린, 파록세틴과 세르트랄린); 이중 세로토닌/노르아드레날린 재흡수 억제제(예를들어 벤라팍신, 레복세틴, 둘록세틴과 밀나시프란); 노르아드레날린 재흡수 억제제(예를들어 레복세틴); 삼환식 항우울제(예를들어 아미트립틸린, 클로미프라민, 마프로틸린, 노르트립틸린과 트리미프라민); 모노아민 옥시다아제 억제제(이소카르복스아지드, 모클로베미드, 페넬진과 트라닐사프로민); 5HT3 길항제(예를들어 온단세트론과 그라니세트론); 기타(예를들어 부프로피온, 아미넵틴, 라다팍신, 미안세린, 미르타자핀, 네파조돈과 트라조돈)가 있다.
- [0121] 이 발명의 치료에 사용될 수 있는 항불안제에는 V1b 길항제, 5HT<sub>7</sub> 길항제와, 알프라졸람과 로라제팜과 같은 벤조디아제핀이 있다.
- [0122] 이 발명의 치료에 사용될 수 있는 추체외로 부작용용 약제에는 항콜린제(예를들어, 벤즈트로핀, 비페리덴, 프로시클리딘과 트리헥실페니딜), 항히스타민제(예를들어 디펜히드라민)과 도파민 작용제(예를들어 아만타딘)가 있다.
- [0123] 이 발명의 치료에 사용될 수 있는 인지 증강제에는 예를들어, 콜린에스테라아제 억제제(타크린, 리바스티그민과

갈란타민과 같은 것), H3 길항제와 무스카린성 M1 작용제(케비멜린과 같은 것)가 있다.

- [0124] 하나의 구성에 있어, 이 발명의 화합물과 조합하는데 사용하는 유효 성분에는 비정형적 항정신제, 예를들어 클로자핀, 올라자핀, 리스페리돈, 퀘티아핀, 아리피라졸, 지프라시돈 또는 아미술프리드가 있다.
- [0125] 하나의 구성으로, 이 발명의 화합물과 조합하는데 사용하는 유효 성분은 정형적 항정신제, 예를들어 클로르프로마진, 티오리다진, 메소리다진, 플루페나진, 페르페나진, 프로클로르페라진, 트리플루오페라진, 티오티신, 할로페리돌, 티플루르프로마진, 피모지드, 드로페리돌, 클로르프로티센, 몰린돈, 또는 록사핀이 있다.
- [0126] 다른 구성에 있어, 이 발명의 화합물과 조합하는데 사용하는 유효 성분은 기분 안정제, 예를들어, 리튬, 나트륨 발프로산염/발프로산/디발프로엑스, 카르바마제핀, 라모트리진, 가바펜틴, 토피라메이트, 옥스카르바제핀 또는 티아가빈이 있다.
- [0127] 다른 구성으로, 이 발명의 화합물과 조합하는데 사용하는 유효 성분은 항우울제, 예를들어 세로토닌 작용제(예, 라우월신, 요힘빈 또는 메토클로프라미드); 세로토닌 재흡수 억제제(예, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 페복세틴, 인달핀, 지멜딘, 과복세틴 또는 세르트랄린); 이중 세로토닌/노르아드레날린 재흡수 억제제(예, 벤라팍신, 레복세틴, 둘록세틴 또는 밀나시프란); 노르아드레날린 재흡수 억제제(예, 레복세틴); 삼환식 항우울제(예, 아미트립틸린, 클로미프라민, 이미프라민, 마프로틸린, 노르트립틸린 또는 트리미프라민); 모노아민 옥시다아제 억제제(예, 이소카르복사지드, 모클론베미드, 페넬진 또는 트란일시프로민); 또는 기타(예, 부프로피온, 아미넵틴, 라다팍신, 미아세린, 미르타자핀, 네파조돈 또는 트라조돈)가 있다. 다른 구성에 있어, 이 발명의 화합물과의 조합에 사용하는 유효 성분은 항불안제, 예를들어, 알프라졸람 또는 로라제팜과 같은 벤조디아제핀이 있다.
- [0128] 약제로 사용에 있어, 이 발명의 화합물은 통상 표준 약학적 조성물로서 투여된다. 그러므로, 이 발명은 다른 특징으로 상기 식(I)의 화합물 또는 이들의 염과 약학적으로 허용할 수 있는 담체 또는 부형제로 이루어지는 약학적 조성물을 제공한다. 약학적 조성물은 여기에 기술된 어떠한 증상의 치료에 사용할 수 있다. 이 발명의 화합물은 어떠한 편리한 방법, 예를들어 경구, 비경구(예를들어 정맥 내), 구강, 혀밑, 코, 직장 또는 경계 투여에 의하여서와 이에 따른 적당한 약학적 조성물로 투여된다.
- [0129] 경구로 투여 할때 활성을 갖는 이 발명의 화합물은 액체 또는 고체로서, 예를들어, 시럽, 현탁액 또는 유탕액, 정제, 캡슐과 함당 정제로서 만들 수 있다.
- [0130] 액제형은 일반적으로 적당한 액체 담체, 예를들어, 물, 에탄올 또는 글리세린과 같은 수성 용매 또는 폴리에틸렌 글리콜 또는 오일과 같은 비수성 용매에 화합물 또는 염을 현탁 또는 용해시킨 현탁액 또는 용액을 구성한다.
- [0131] 정제형의 조성물은 고체 제형을 제조하는데 통상 사용되는 어떠한 적당한 약학적 담체를 사용하여 제조할 수 있다. 이와같은 담체의 예를들면 스테르산 마그네슘, 진분, 락토오스, 스크로오스와 셀룰로오스가 있다.
- [0132] 캡슐형의 조성물은 일반적인 캡슐화 공정을 사용하여 제조할 수 있다. 예를들면, 유효 성분을 함유하는 펠릿은 표준 담체를 사용하여 제조한 다음 경젤라틴 캡슐에 충전하고; 선택적으로, 분산액 또는 현탁액은 어떠한 적당한 약학적 담체, 예를들어 수성 겜, 셀룰로오스, 실리카이트 또는 오일을 사용하여 제조한 다음 분산액 또는 현탁액을 연젤라틴 캡슐에 충전한다.
- [0133] 정형적 비경구 조성물은 무균 수성 담체 또는 비경구적으로 허용할 수 있는 오일, 예를들어, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 레시틴, 아라키스 오일 또는 참깨유에 화합물 또는 염을 현탁 또는 용해시킨 현탁액 또는 용액으로 이루어진다. 선택적으로, 용액은 동결건조한 다음 투여 직전에 적당한 용매와 재구성할 수 있다.
- [0134] 코 투여용 조성물은 통상 에어로솔, 트립, 겜과 분체로서 만들 수 있다. 대표적으로 에어로솔 제형은 약학적으로 허용할 수 있는 수성 또는 비수성 용매에 활성물질을 용해 또는 현탁시킨 용액 또는 미세 현탁액으로 이루어지고 통상 분무기에 사용하는 카트리지 또는 재충전 형태로 취할 수 있는 밀봉된 용기에 무균 형태의 단일 또는 다투약량으로 존재한다. 선택적으로 밀봉된 용기는 일단 용기의 내용물이 소모되면 처리를 나타내는 측정 밸브가 장착된 에어로솔 분배기 또는 단일 투약량 코 흡입기와 같은 개별의 분배기를 갖는다. 투약 형태가 에어로솔 분배기로 이루어지면, 이는 압축공기와 같은 압축가스 또는 플루오로클로로 하이드로카본과 같은 유기 추진제인 추진제를 함유한다. 또한 에어로솔 투약 형태는 펌프-분무기 형태일 수 있다.
- [0135] 구강 또는 혀밑 투여에 적합한 조성물은 정제, 함당 정제와 습제 정제로 할 수 있고, 여기서 유효 성분은 당분

과 아카시아, 트라가칸트 또는 젤라틴과 글리세린과 같은 담체와 만들 수 있다.

- [0136] 직장 투여용 조성물은 일반적으로 코코아 버터와 같은 통상의 좌제 기제를 함유하는 좌약 형태로 할 수 있다.
- [0137] 경피 투여에 적합한 조성물은 연고, 겔과 패치로 할 수 있다.
- [0138] 조성물은 정제, 캡슐 또는 앰플과 같은 단위 투약 형태로 할 수 있다. 경구 투여용 각 투약 단위는 유리 염기로 서 계산된 식(I)의 화합물 또는 이들의 염의 1~500mg을 함유한다(비경구 투여에 있어서는 예를들어 0.1~50mg 함유)
- [0139] 한 구성에 있어서, 경구 투여용 단위 투약량은 50~450mg을 함유하고, 다른 구성에서는 단위 투약량은 100~400mg을 함유한다.
- [0140] 보조적 투여의 일치성을 얻기 위하여, 각 성분의 조성물, 또는 성분의 조합은 예를들어, 단위 투약량 형태로 하여야 한다.
- [0141] 지지 화합물
- [0142] 이 발명의 여러 화합물의 제조는 다음에서 예시한다.
- [0143] 다음 공정에서 각 출발물질 다음, 중간체에 대한 참고가 대표적으로 제공된다. 이것은 단지 전문 화학자에 대한 도움을 위하여 제공되는 것이다. 출발 물질은 실질적으로 언급된 배취에서 제조되지 않았다.
- [0144] 이 발명의 화합물과 중간체는 ACD/명칭 PRO 6.02 화학 명명 소프트웨어((Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canada)를 사용하여 명명한다.
- [0145] 약어
- [0146] LC/MS 액체 크로마토그래피/질량 분석법
- [0147] NMR 핵자기공명
- [0148] THF 테트라하이드로푸란
- [0149] DMSO 디메틸설폭사이드
- [0150] DMF 디메틸포름아미드
- [0151] DCM 디클로로메탄/이염화 메틸렌
- [0152] MeCN 아세토니트릴
- [0153] MDAP 질량-지향자동-제조
- [0154] EtOAc 초산 에틸
- [0155] ES 전기분무
- [0156] ES-API 전기분무 - 대기압 이온화
- [0157] Min 분
- [0158] Me 메틸
- [0159] Et 에틸
- [0160] h 시간
- [0161] NBS N-브로모석신이미드
- [0162] HATU 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0163] HOBt 1-히드록시-벤조트리아졸
- [0164] DCC 디스클로헥실카르보디이미드
- [0165] TFAA 트리플루오로초산 무수물
- [0166] 출발 물질은 판매하는 공급자에게서 얻고 다른 언급이 없으면 더이상 정제하지 않고 사용한다. 플래시 크로마토

그래피는 정지상으로서 프리-팩크 Isolute Flash™ 또는 Biotage™ 실리카-겔 컬럼과 다른 언급이 없는 한 용리액으로 분석급 용매를 사용하여 행한다.

[0167] NMR 스펙트라는 Bruker™ 아니면 AV 400 기계를 사용하여 언급된 주파수로 298K, 303.2K, 또는 300K에서 얻고 다른 언급이 없는 한 CDCl<sub>3</sub>의 묽은 용액으로 실행한다. 모든 NMR 스펙트라는 테트라메틸실란을 참고로 한 것이다(TMS δ<sub>H</sub> 0, δ<sub>C</sub> 0). 모든 결합 상수는 헤르츠(Hz)로 기록되고, 다중도는 s(단일선), bs(광역 단일선), d(이중선), t(삼중선), q(사중선), dd(이중선의 이중선), dt(삼중선의 이중선)과 m(다중선)으로 표시된다.

[0168] 다음 방법은 LC/MS 분석을 사용한다.

[0169] 컬럼: Waters Acquity BEH UPLC C18, 2.1mm x 50mm.

[0170] 정지상 입자크기: 1.7μm

[0171] 용매

[0172] A: 수성용매 = 물 + 0.05% 포름산

[0173] B: 유기용매 = 아세토니트릴 + 0.05% 포름산

[0174] 약 세척 = 1:1 메탄올:물

[0175] 강 세척 = 물

[0176] 사용되는 일반 방법은 2분의 실행 시간을 갖는다.

표 1

시간/분	%B	시간(분)	%B
0	3	0	3
0.1	3	1.5	100
1.5	97	1.9	100
1.9	97	2.0	3
2.0	3		

[0178] · 상기 방법은 1 ml/분의 유속을 갖는다.

[0179] · 일반 방법의 분사체적은 0.5 ul이다.

[0180] · 컬럼 온도는 40도이다.

[0181] · UV 검출 범위는 20~330nm이다.

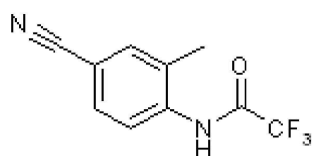
[0182] 전체 이온 전류 흔적은 전기 분무 양성 및 음성 이온화(ES+ / ES-) 와/또는 대기압 화학 양성 및 음성 이온화(AP+ / AP-)로 얻는다.

[0183] 인용된 모든 체류시간은 LC/MS(액체 크로마토그래피/질량 분석법)를 사용하여 측정한다. 적당하기로는 이들 체류시간을 질량-지향자동-정제(MDAP)를 사용하여 정제 안내로서 사용하는 것이다.

[0184] 정제

[0185] 여러 화합물은 HPLC 법과 Waters® ZQ 질량 분석계와 같은 적당한 질량 분석계를 혼입한 질량 지향 자동-정제 시스템(MDAP)을 사용하여 정제한다.

[0186] 중간체 1: N-(4-시아노-2-메틸페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드



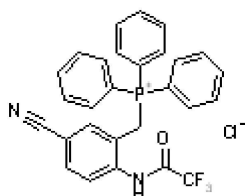
[0187]

[0188] 둥근 바닥 플라스크에서 4-아미노-3-메틸벤조니트릴(Alfa Aesar, Avocado, Lancaster; 10.88g, 82mmol)과

Et<sub>3</sub>N(22.95ml, 165mmol)을 0℃하에 DCM(200ml)에서 교반한다. TFAA(13.95ml, 99mmol)를 적하 편셀을 통하여 서서히 가하고 혼합물을 30분동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 2M HCl(150ml)에 붓는다. 유기층을 수집한 다음 중탄산 나트륨(150ml)의 포화 용액으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 용매를 제거하면 짙은 황색 고체(19.37g)를 얻는다.

[0189] m/z (ES<sup>-</sup>) 227 (M-1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.43 (1H, d), 7.91 (1H, br s), 7.59 (1H, dd), 7.56 (1H, s), 2.37 (3H, s).

[0190] 중간체 2: 5-시아노-2-[(트리플루오로아세틸)아미노]페닐}메틸)(트리페닐)포스포늄 클로라이드

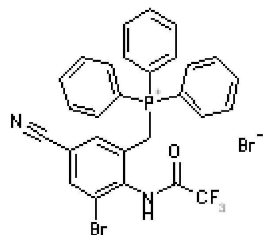


[0191]

[0192] 둥근 바닥 플라스크에서 N-(4-시아노-2-메틸페닐)-2,2,2-트리플루오로 아세트아미드(중간체 1, 19.37g, 85mmol), 이염화 술푸릴(27.6ml, 340mmol)과 디페닐퍼옥시 무수물(1.028g, 4.24mmol)을 3시간동안 100℃하에 사염화 탄소(210ml)에서 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨다음 반응 혼합물을 2M HCl (350ml)에 붓는다. 유기층을 수집한 다음 용매를 제거하여 오렌지색 오일로서 N-[2-(클로로메틸)-4-시아노페닐]-2,2,2-트리플루오로아세트아미드(25.54g)를 얻고, 이를 더이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다. 이 오일을 트리페닐포스핀(26.2g, 100mmol)에 가하고 혼합물을 3시간동안 110℃하에 톨루엔(300ml)에서 가열한다. 혼합물을 실온으로 하룻밤 냉각시키고 침전물을 여과하고 소량의 톨루엔과 디에틸 에테르로 세척하여 회백색 고체로서 제목의 화합물(29.91g)을 얻는다.

[0193] m/z (ES<sup>+</sup>) 489; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.32 (1H, s), 7.79-7.57 (16H, m), 7.50 (1H, d), 7.38 (1H, s), 6.18 (2H, d).

[0194] 중간체 3: ({3-브로모-5-시아노-2-[(트리플루오로아세틸)아미노]페닐}메틸)(트리페닐)포스포늄 브로마이드

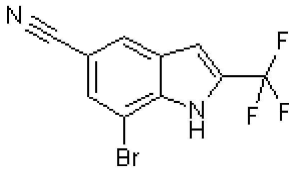


[0195]

[0196] ({5-시아노-2-[(트리플루오로아세틸)아미노]페닐}메틸)(트리페닐)포스포늄 클로라이드(중간체 2, 32g)를 DMF(150ml)에 용해시키고 탈색 목탄(32g)을 가한다. 반응 혼합물을 2시간동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 여과한 다음 DMF(100ml)로 세척한다. N-브로모석신이미드(34.9g)를 여액에 가한 다음 반응 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 메타 이 황화나트륨(500ml)의 포화 용액으로 급냉하고 30분동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 초산에틸(2 x 400ml)로 추출한 다음 조합된 유기 추출물을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 용매를 제거하여 조생성물로서 제목의 화합물(37.2g)을 얻고 이를 더이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다.

[0197] m/z (ES<sup>+</sup>) 568 & 570 (M+1).

[0198] 중간체 4: 2-(트리플루오로메틸)-5-시아노-7-브로모-1H-인돌

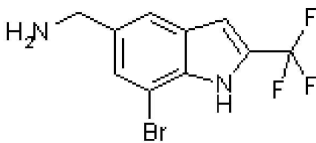


[0199]

[0200] (3-브로모-5-시아노-2-[(트리플루오로아세틸)아미노]페닐)메틸(트리페닐)포스포늄 브로마이드(중간체 3, 37.2g)를 DMF(150ml)에 용해시키고 반응 혼합물을 3시간동안 교반하면서 130℃로 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨다음 물(400ml)로 급냉한다. 반응 혼합물을 초산에틸(3 x 300ml)로 추출한다. 유기 추출물을 물:염수의 1:1 혼합물(2 x 600ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 용매를 제거한다. 생성된 잔재를 2-10% EtOAc : 이소헥산으로 용리하면서 실리카 겔의 패드를 통하여 여과하여 정제한다. 분획 1~4를 조합하고 용매를 제거하여 회백색 고체로서 제목의 화합물(6g)을 얻는다;

[0201] m/z (ES<sup>-</sup>) 287 + 289 (M-1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 13.15 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.34 (1H, s).

[0202] 중간체 5: [(2-트리플루오로메틸-7-브로모-1H-인돌-5-일)메틸]아민

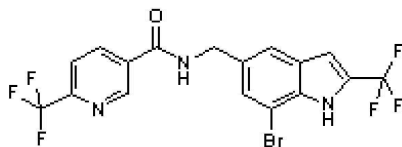


[0203]

[0204] 빙수 배드에서 냉각된 THF(10ml)에 용해한 2-(트리플루오로메틸)-5-시아노-7-브로모-1H-인돌(중간체 4, 200mg)의 용액을 주사기를 통하여 보란 테트라하이드로푸란 착체(1.52ml) 방울로 처리하고 실온으로 가온하는 동안 18 시간동안 알코하에 교반한다. 반응 혼합물을 메탄올(5ml)로 급냉하고 10분동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 증발건조하면 백색 포말로서 제목의 화합물(230mg)을 얻으며, 이를 더이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다;

[0205] m/z 290/292 (M-H). LCMS Rt 0.61 min

[0206] 중간체 6: N-[(2-트리플루오로메틸-7-브로모-1H-인돌-5-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딘카르복사미드

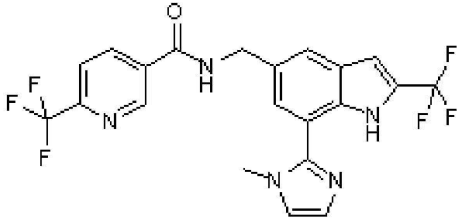


[0207]

[0208] [(2-트리플루오로메틸-7-브로모-1H-인돌-5-일)메틸]아민(중간체 5, 230mg)을 DCM(10ml)에 용해시키고 6-(트리플루오로메틸)니코티노일 클로라이드(ABCR; 181mg)를 가한다. Et<sub>3</sub>N (0.22ml)을 가한 다음 반응 혼합물을 방치 후 실온에서 30분동안 교반한다. 반응 혼합물을 물로 급냉한 다음 유기층을 수집하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 증발 건조시킨다. 생성한 잔재를 MDAP하여 정제하면 제목의 화합물(200mg)을 얻는다;

[0209] m/z (ES<sup>+</sup>) 466 & 468 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.08 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 7.82-7.76 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.52 (1H, s), 6.99 (1H, s), 6.53 (1H, m), 4.76 (2H, d).

[0210] 화합물 1: N-[(7-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일)메틸]-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복사미드

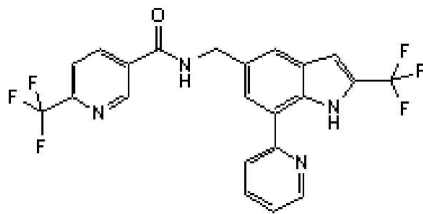


[0211]

[0212] 5ml 마이크로파 반응기 병에서 *N*-[(2-트리플루오로메틸-7-브로모-1*H*-인돌-5-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딘카르복스아미드(중간체 6, 80mg), 1-메틸-2-트리부틸스탄닐-1*H*-이미다졸(Synthonix, 80mg), 염화리튬(72.8mg), 요오드화 동(I)(32.7mg)과 Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(19.83mg)를 톨루엔(2ml)에서 교반하고 알곤가스를 사용하여 탈기한다. 반응 혼합물을 3시간동안 140°C로 마이크로파로 가열한다. 반응 혼합물을 물(10ml)에 붓고 초산 에틸(20ml)로 추출한다. 유기 추출물을 건조한 다음(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 용매를 제거한다. 생성된 잔재를 MDAP하여 정제하고 증발 건조하면 백색 고체로서 제목의 화합물(15mg)을 얻는다;

[0213] *m/z* (ES<sup>+</sup>) 468 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOD): δ 9.13 (1H, d), 8.44 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.82 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.01 (1H, s), 4.76 (2H, s), 3.69 (3H, s).

[0214] 화합물 2: *N*-{[7-(2-피리딘일)-2-(트리플루오로메틸)-1*H*-인돌-5-일]메틸}-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드

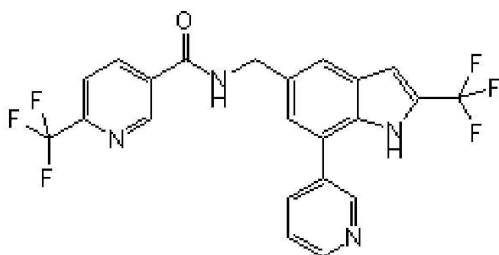


[0215]

[0216] 2ml 마이크로파 반응기 병에서 *N*-[(2-트리플루오로메틸-7-브로모-1*H*-인돌-5-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딘카르복스아미드(중간체 6, 50mg), 2-트리-*n*-부틸스탄닐 피리딘(Frontier Scientific Inc., 79mg), 염화리튬(45.5mg), 요오드화 동(I)(2.04mg)과 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(12.39mg)을 톨루엔(2ml)에서 교반하고 알곤가스를 사용하여 탈기한다. 반응 혼합물을 3시간동안 140°C로 마이크로파 반응기에서 가열한다. 반응 혼합물을 물(20ml)에 붓고 초산 에틸(40ml)로 추출한다. 유기 추출물을 물(2 x 20ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 용매를 제거한다. 생성한 잔재를 MDAP하여 정제하고 증발 건조하면 백색 고체로서 제목의 화합물(25.7mg)을 얻는다;

[0217] *m/z* (ES<sup>+</sup>) 465 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12.09 (1H, s), 9.51 (1H, t), 9.21 (1H, d), 8.80 (1H, dd), 8.51 (1H, dd), 8.13 (1H, dd), 8.08 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 7.98 (1H, m), 7.78 (1H, d), 7.44-7.41 (1H, m), 7.15 (1H, s), 4.72 (2H, d).

[0218] 화합물 3: *N*-{[7-(3-피리딘일)-2-(트리플루오로메틸)-1*H*-인돌-5-일]메틸}-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드



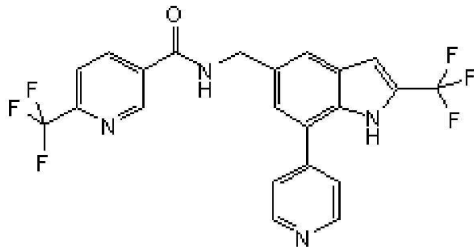
[0219]

[0220] 2ml 마이크로파 반응기 병에서 *N*-[(2-트리플루오로메틸-7-브로모-1*H*-인돌-5-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딘카르복스아미드(중간체 6, 100mg), 피리딘-3-붕산(Frontier Scientific Inc., 52.7mg), 탄산 나트륨

(114mg)과 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (24.79mg)을 1,4-디옥산(2ml)에서 교반하고 알콘가스를 사용하여 탈기한다. 반응 혼합물을 3시간동안 100℃로 마이크로파 반응기에서 가열한 다음, 반응 혼합물을 물(20ml)에 붓고 초산에틸(40ml)로 추출한다. 유기 추출물을 물(2 x 20ml)로 세척한 다음, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 용매를 제거한다. 생성한 잔재를 MDAP하여 정제하고 증발건조하면 희백색 고체로서 제목의 화합물(36.9mg)을 얻는다.

[0221] m/z (ES<sup>+</sup>) 465 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOD): δ 9.15 (1H, s), 8.78 (1H, d), 8.59 (1H, dd), 8.42 (1H, dd), 8.08 (1H, m), 7.89 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.6-7.52 (1H, m), 7.32 (1H, d), 6.99 (1H, s), 4.74 (2H, s).

[0222] 화합물 4: N-([7-(4-피리딘일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸)-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드

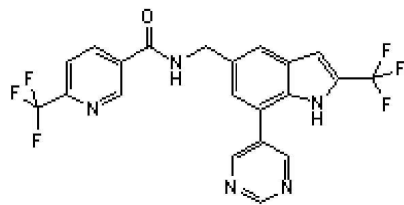


[0223]

[0224] 2ml 마이크로파 반응기 병에서 N-[(2-트리플루오로메틸-7-브로모-1H-인돌-5-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딘카르복스아미드(중간체 6, 100mg), 피리딘-4-붕산(Frontier Scientific Inc., 79mg), 탄산나트륨(114mg)과 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (49.6mg)을 1,4-디옥산(2ml)/물(0.5ml)에서 교반하고 알콘가스를 사용하여 탈기한다. 반응 혼합물을 3시간동안 100℃로 마이크로파 반응기에서 가열한 다음, 반응 혼합물을 물(20ml)에 붓고 초산에틸(40ml)로 추출한다. 유기 추출물을 물(2 x 20ml)로 세척한 다음, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 용매를 제거한다. 생성한 잔재를 MDAP하여 정제하고 증발 건조하면 희백색 고체로서 제목의 화합물(47.4mg)을 얻는다;

[0225] m/z (ES<sup>+</sup>) 465 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOD): δ 9.12 (1H, d), 8.65 (2H, dd), 8.42 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.70 (2H, dd), 7.48 (1H, d), 7.01 (1H, s), 4.75 (2H, s).

[0226] 화합물 5: N-([7-(5-피리미딘일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸)-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드



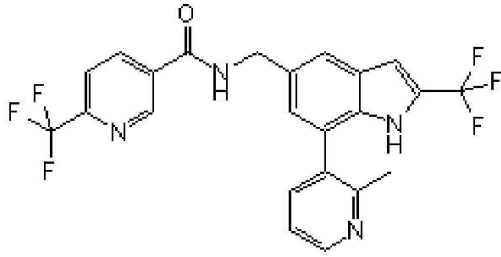
[0227]

[0228] 2ml 마이크로파 병에서 N-[(2-트리플루오로메틸-7-브로모-1H-인돌-5-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딘카르복스아미드(중간체 6, 100mg), 5-피리미딘 붕산(Frontier Scientific Inc., 80mg), 탄산나트륨(114mg)과 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (49.6mg)을 1,4-디옥산(2ml)/물(0.5ml)에서 교반하고 알콘가스를 사용하여 탈기한다. 반응 혼합물을 3시간동안 100℃로 마이크로파 반응기에서 가열한 다음, 반응 혼합물을 물에 붓고 초산에틸(40ml)로 추출한다. 유기 추출물을 물(2 x 20ml)로 세척한 다음, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 용매를 제거한다. 생성한 잔재를 MDAP하여 정제하고 증발 건조하면 갈색 고체로서 제목의 화합물(34.0mg)을 얻는다.

[0229] m/z (ES<sup>+</sup>) 466 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOD): δ 9.21 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.03 (2H, s), 8.44 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.81 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.03 (1H, s), 4.76 (2H, s).

[0230] 화합물 6: N-([7-(2-메틸-3-피리딘일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]메틸)-6-(트리플루오로메틸)-3-피리

딘카르복스아미드



[0231]

[0232]

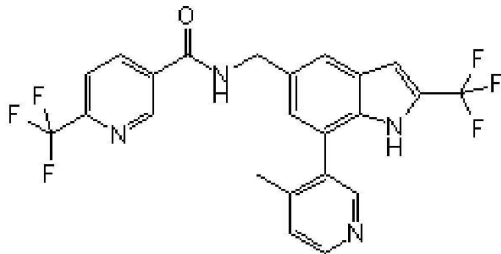
2ml 마이크로파 병에서 *N*-[(2-트리플루오로메틸-7-브로모-1*H*-인돌-5-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딘카르복스아미드(중간체 6, 100mg), 2-메틸피리딘-3-붕산(Apollo Scientific Ltd., 88mg), 탄산나트륨(114mg)과 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (24.79mg)을 1,4-디옥산(2ml)/물(0.5ml)에서 교반하고 알곤가스를 사용하여 탈기한다: 반응 혼합물을 3시간동안 100℃로 마이크로파 반응기에서 가열한 다음, 반응 혼합물을 물(20ml)에 붓고 초산에틸(40ml)로 추출한다. 유기 추출물을 물(2 x 20ml)로 세척한 다음, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 용매를 제거한다. 생성한 잔재를 MDAP하여 정제하고 증발 건조하여 백색고체로서 제목의 화합물(59mg)을 얻는다.

[0233]

*m/z* (ES<sup>+</sup>) 479 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 11.98 (1H, s), 9.50 (1H, t), 9.21 (1H, s), 8.58 (1H, m), 8.51 (1H, dd), 8.07 (1H, d), 7.70 (1H, s), 7.65 (1H, dd), 7.39-7.32 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.09 (1H, s), 4.69 (2H, d), 2.24 (3H, s).

[0234]

화합물 7: *N*-{[7-(4-메틸-3-피리딘일)-2-(트리플루오로메틸)-1*H*-인돌-5-일]메틸}-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드



[0235]

[0236]

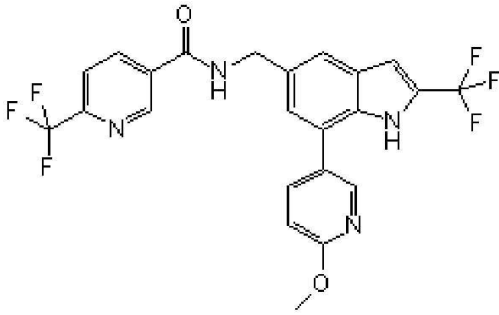
2ml 마이크로파 병에서 *N*-[(2-트리플루오로메틸-7-브로모-1*H*-인돌-5-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딘카르복스아미드(중간체 6, 100mg), 4-메틸피리딘-3-붕산(Frontier Scientific Inc., 58.8mg), 탄산나트륨(114mg)과 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (24.79mg)을 1,4-디옥산(2ml)/물(0.5ml)에서 교반하고 알곤가스를 사용하여 탈기한다. 반응 혼합물을 3시간동안 100℃로 마이크로파 반응기에서 가열한 다음 반응 혼합물을 물(20ml)에 붓고 초산에틸(40ml)로 추출한다. 유기추출물을 물(2 x 20ml)로 세척한 다음, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 용매를 제거한다. 생성한 잔재를 MDAP하여 정제하고 증발 건조하면 갈색 고체로서 제목의 화합물(25mg)을 얻는다.

[0237]

*m/z* (ES<sup>+</sup>) 479 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12.00 (1H, s), 9.49 (1H, t), 9.20 (1H, d), 8.53-8.49 (2H, m), 8.43 (1H, m), 8.05 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.10 (1H, s), 4.67 (2H, d), 2.09 (3H, s).

[0238]

화합물 8: *N*-{[7-[6-(메틸옥시)-3-피리딘일]-2-(트리플루오로메틸)-1*H*-인돌-5-일]메틸}-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복스아미드

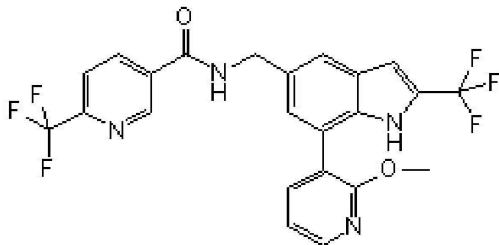


[0239]

[0240] 2ml 마이크로파 병에서 *N*-[(2-트리플루오로메틸-7-브로모-1*H*-인돌-5-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딘카르복사미드(중간체 6, 100mg), 6-(메틸옥시)-3-피리딘일)붕산(ABCR, 32.8mg, 0.215mmol), 탄산나트륨(114mg, 1.073mmol)과 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (24.79mg)을 1,4-디옥산(20ml)/물(0.5ml)에서 교반하고 알콘가스를 사용하여 탈기한다. 반응 혼합물을 3시간동안 100℃로 마이크로파 반응기에서 가열한 다음, 반응 혼합물을 20(ml)에 붓고 초산에틸(40ml)로 추출한다. 유기추출물을 물(2 x 20ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 용매를 제거한다. 생성한 잔재를 MDAP하여 정제하고 증발 건조하면 회백색 고체로서 제목의 화합물(91.1mg)을 얻는다.

[0241]  $m/z$  (ES<sup>+</sup>) 495 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12.10 (1H, s), 9.48 (1H, t), 9.20 (1H, d), 8.51 (1H, dd), 8.39 (1H, d), 8.05 (1H, d), 7.91 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.11 (1H, s), 6.99 (1H, dd), 4.66 (2H, d), 3.94 (3H, s).

[0242] 화합물 9: *N*-[[7-[2-(메틸옥시)-3-피리딘일]-2-(트리플루오로메틸)-1*H*-인돌-5-일]메틸]-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복사미드



[0243]

[0244] 2ml 마이크로파 병에서 *N*-[(2-트리플루오로메틸-7-브로모-1*H*-인돌-5-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딘카르복사미드(중간체 6, 100mg), 2-(메틸옥시)-3-피리딘일)붕산(Frontier Scientific Inc., 65.6mg), 탄산나트륨(114mg, 1.073mmol)과 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (24.79mg)을 1,4-디옥산(2ml)/물(0.5ml)에서 교반하고 알콘가스를 사용하여 탈기한다. 반응 혼합물을 3시간동안 100℃로 마이크로파 반응기에서 가열한 다음, 반응 혼합물을 물(20ml)에 붓고 초산에틸(40ml)로 추출한다. 유기추출물을 물(2 x 20ml)로 세척한 다음, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 용매를 제거한다. 생성한 잔재를 MDAP하여 정제하고 증발 건조하면 회백색 고체로서 제목의 화합물(91.2mg)을 얻는다.

[0245]  $m/z$  (ES<sup>+</sup>) 495 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 11.88 (1H, s), 9.47 (1H, t), 9.19 (1H, d), 8.50 (1H, dd), 8.29 (1H, dd), 8.05 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 7.04 (1H, s), 4.64 (2H, d), 3.80 (3H, s).

[0246] 생물학적 검정

[0247] α7 nAChR에서 이 발명 화합물의 PAM 활성은 형광계 영상판 판독기(FLIPR)를 사용하는 다음 세포-기초 칼슘 플럭스 검정을 사용하여 측정한다(참조 Schroeder 등, J. Biomolecular Screening, 1(2), p75-80, 1996).

[0248] 사람 α7 nAChR로 안정하게 이입된 GH4C1 세포주를 384 웰 플레이트에 현탁시키고 5% 이산화탄소 분위기에서 48 시간동안 30℃하에 배양한다. 성장 매체를 제거하고 각 웰에서 20μl 세척액을 배출하는 헨크스 균형염 용액(HBSS), 20mM HEPES와 2.5mM 프로베네시드의 용액으로 3회 세척한다. HBSS, 프로베네시드, 1-4 μM Fluo4 AM(칼슘 지시 물감)과 플루론산을 함유하는 로딩용액(20ml)을 가하고, 대기하에 37℃에서 45분동안 배양한 플레이트

에서 이산화탄소를 유리시킨다. 세포를 3회 세척하여 각 웰에서  $30\mu\text{l}$  배출시킨다. 다음 세포와 칼슘 지시 물감을 함유하는 플레이트를 FLIPR로 이입시킨다. 10초 간격으로 바탕선 자료점을 수집하여 검정을 시작한 다음 완충액(0.33% DMSO)에 시험 화합물을 첨가하고  $10\mu\text{M}$ 의 최종 농도로 희석하고 웰의 일련의 희석은, 1:2 또는 1:3으로  $<1\text{ nM}$ 의 낮은 농도를 나타낸다. 다음 5-10분 더  $10\mu\text{l}$ 의  $50\mu\text{M}$  니코틴을 가하고 자료를 2-3분 동안 수집한다. 니코틴은 양성 다른자리 입체적 시험 화합물로 강화될 수 있는 신속하고, 일시적이고 재생가능한 칼슘 플럭스를 생성시킨다.

[0249] 상술한 검정을 사용하여 지지 화합물을 선별하고 니코틴 대조물에 비하여 약 1200%까지 반응 지역의 최대 강화를 갖는 6.0이거나 그 이상의  $\text{pEC}_{50}$ 을 얻는다.

[0250] 니코틴  $\alpha 7$  수용체의 활성의 평가를 위한 실용적 생체내 검정에 있어, 양성 조절체에는, 한정되는 것은 아니나, 위치에 대한 부합과 비-부합지연, 수동적 기피, 새로운 목적물 인식, 모리스 수분 미로(이들의 변이), 방사상 아암 미로, 다섯가지 선택 연속 반응시간 작업과 암시/문맥화 공포 조건화를 포함하는 두 비투약과 약리학적-상해 동물; 경악 반사과 청각 게이팅의 프리-펄스 억제를 포함하는 두 비투약과 약리학적-상해 동물; 약제(예를 들어, 암페타민, 몰핀, 펜시클리딘)유발 이동 활성의 검정에 있어, 인지 검정을 포함한다.