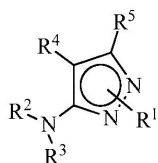
	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0138293 (43) 공개일자 2014년12월03일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 231/38</i> (2006.01) <i>A61K 31/415</i> (2006.01) <i>A61K 31/4155</i> (2006.01) <i>C07D 403/12</i> (2006.01) <i>A61P 11/00</i> (2006.01)		(71) 출원인 엑시킨 파마수티컬스 인코포레이티드 미국 캘리포니아 92121, 샌디에고, 수트 250, 10835 로드 투 더 큐어
(21) 출원번호 10-2014-7028946		(72) 발명자 라움 에릭 딘 미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 슈트 200 로 드 투 더 큐어 10835
(22) 출원일자(국제) 2013년03월14일 심사청구일자 없음		포터 가렛 토마스 미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 슈트 250 로 드 투 더 큐어 10835
(85) 번역문제출일자 2014년10월15일		리 타이 웨이 미국 캘리포니아주 92131 샌 디에고 카미니토 콜 로라도 10824
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/031464		(74) 대리인 제일특허법인
(87) 국제공개번호 WO 2013/138613 국제공개일자 2013년09월19일		
(30) 우선권주장 61/612,007 2012년03월16일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 60 항

(54) 발명의 명칭 3,5-다이아미노피라졸 키나아제 억제제

(57) 요약

본 발명은, COPD 키나아제(RC 키나아제) 활성을 조절하는데 유용한 하기 화학식 IA의 3,5-다이아미노피라졸 및 이의 약학 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 RC 키나아제-매개된 장애, 질병, 또는 증상 중 하나 이상의 징후를 치료, 예방 또는 경감시키기 위한 이의 이용 방법을 제공한다.

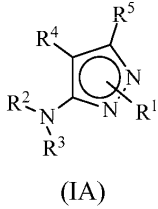


(IA)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 IA의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체:



상기 식에서,

R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

R^2 는 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

R^3 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;

R^4 는 시아노, 아미노카본일, $-C(O)N=CR^{4a}R^{4b}$, 또는 $-C(O)NR^{4a}R^{4b}$ 이고, 이때

R^{4a} 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

R^{4b} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;

R^5 는 $-N(R^{5e})CR^{5a}R^{5c}R^{5d}$ 이고, 이때

R^{5a} 는 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

R^{5c} 및 R^{5d} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

R^{5e} 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;

각각의 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , 및 R^{1d} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는 R^{1a} 및 R^{1c} 가, 이들이 부착되는 C 및 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는 R^{1b} 및 R^{1c} 가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;

이때, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환되고, 이때 각각의 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로, 나이트로, 및 펜타플루오로 설펜일; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테

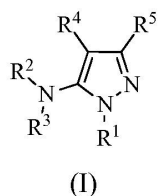
테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴-C₁₋₆ 알킬(이들 각각은 추가로 임의적으로 하나 이상, 하나의 양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의, 치환체 Q^a로 치환됨); 및 (c) -B(R^a)OR^d, -B(OR^a)OR^d, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -P(O)R^aR^d, -P(O)(OR^a)R^d, -P(O)(OR^a)(OR^d), -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c, 및 -S(O)₂NR^bR^c로부터 선택되고, 이때, 각각의 R^a, R^b, R^c, 및 R^d는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴-C₁₋₆ 알킬(이들 각각은 임의적으로 하나 이상, 하나의 양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의, 치환체 Q^a로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴(이는 임의적으로 하나 이상, 하나의 양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 치환체 Q^a로 치환됨)을 형성하고,

이때 각각의 Q^a는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로, 나이트로, 및 펜타플루오로설파닐; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴-C₁₋₆ 알킬; 및 (c) -B(R^e)OR^g, -B(OR^e)OR^g, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -P(O)R^eR^h, -P(O)(OR^e)R^h, -P(O)(OR^e)(OR^h), -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -SF₅, -S(O)NR^fR^g, 및 -S(O)₂NR^fR^g로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이때 각각의 R^e, R^f, R^g, 및 R^h는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴-C₁₋₆ 알킬이거나; 또는 (iii) R^f 및 R^g가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

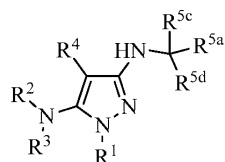
하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체.



청구항 3

제 2 항에 있어서,

하기 화학식 XIII의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체.



(XIII)

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

R²가, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환되는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, 또는 헤테로아릴인, 화합물.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

R²가, 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환되는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬인, 화합물.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

R²가, 각각 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환되는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 또는 사이클로헵틸인, 화합물.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

R²가, 각각 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환되는 사이클로프로필 또는 사이클로헥실인, 화합물.

청구항 8

제 4 항에 있어서,

R²가, 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환되는 헤테로아릴인, 화합물.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

R²가, 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로아릴인, 화합물.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

R²가, 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환되는 피리딘일인, 화합물.

청구항 11

제 4 항에 있어서,

R²가, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환되는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 할로, C₁₋₆ 알킬, 및 C₁₋₆ 알콕시로부터 선택되고, 알킬 및 알콕시는 각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a로 치환되는, 화합물.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

각각의 치환체 Q가 독립적으로 시아노, 나이트로, 클로로, 메틸, 부틸, 및 메톡시로부터 선택되는, 화합물.

청구항 13

제 4 항에 있어서,

R^2 가, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환되는 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 또는 피리딘일인, 화합물.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

각각의 치환체 Q가 독립적으로 시아노, 나이트로, 할로, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고, 이때 알킬 및 알콕시가 각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환되는, 화합물.

청구항 15

제 13 항에 있어서,

각각의 치환체 Q가 독립적으로 시아노, 나이트로, 클로로, 메틸, 부틸, 및 메톡시로부터 선택되는, 화합물.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

R^2 가 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3,4-다이클로로페닐, 3,5-다이클로로페닐, 2,3,4,5-테트라클로로페닐, 4-시아노페닐, 4-나이트로페닐, 4-*t*-부틸페닐, 3,5-다이메틸페닐, 4-메톡시페닐, 또는 피리딘-3-일인, 화합물.

청구항 17

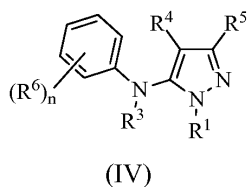
제 4 항에 있어서,

R^2 가, 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환되는 C_{6-14} 아릴인, 화합물.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

하기 화학식 IV의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체:



상기 식에서,

각각의 R^6 는 독립적으로 (a) 시아노, 할로, 또는 나이트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴(이들 각각은 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환됨);

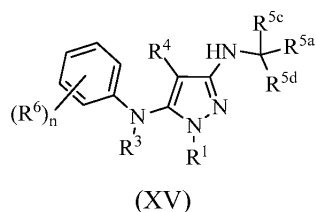
또는 (c) $-B(R^{1a})OR^{1d}$, $-B(OR^{1a})OR^{1d}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^aC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;

n은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5의 정수이다.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

하기 화학식 XV의 화합물의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체.



청구항 20

제 1 항 내지 제 16 항 및 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{5c} 가 수소인, 화합물.

청구항 21

제 1 항 내지 제 16 항, 제 19 항, 및 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{5d} 가 수소인, 화합물.

청구항 22

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{5a} 가, 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환되는 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴인, 화합물.

청구항 23

제 22 항에 있어서,

R^{5a} 가, 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환체 Q로 치환되는 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 (a) 할로, 시아노, 나이트로, 및 펜타플루오로설파닐; (b) C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴(이들 각각은 추가로 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환됨); (c) $-B(R^{1a})OR^{1d}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-OR^{1a}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, 및 $-S(O)_2R^{1a}$ 로부터 선택되는, 화합물.

청구항 24

제 23 항에 있어서,

각각의 치환체 Q가 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 나이트로, 펜타플루오로설펜일, 메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 페닐티오메틸, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 티엔일, 트리아졸일, 피리딘일, 벤즈이미다졸일, 메틸피페라진일, 테트라하이드로피롤일, 모폴린일, 하이드록실, 메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 플루오로벤질옥시, 클로로티아졸일메톡시, 피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리딘일옥시, 하이드록시메톡시, 하이드록시카본일메톡시, 아미노, 다이메틸아미노, 하이드록시보릴, 아세틸, 벤질옥시카본일, 메틸설폰일, 및 페닐설폰일로부터 선택되는, 화합물.

청구항 25

제 22 항에 있어서,

R^{5a} 가, 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환되는 C_{6-14} 아릴인, 화합물.

청구항 26

제 25 항에 있어서,

R^{5a} 가, 각각 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환되는 페닐 또는 나프틸인, 화합물.

청구항 27

제 22 항에 있어서,

R^{5a} 가, 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환되는 헤테로아릴인, 화합물.

청구항 28

제 27 항에 있어서,

R^{5a} 가, 각각 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환되는 퓨란일, 피롤일, 티엔일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피리딘일, 피라진일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸일, 또는 4H-벤조[d][1,3]다이옥신일인, 화합물.

청구항 29

제 22 항에 있어서,

R^{5a} 가, 각각 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴인, 화합물.

청구항 30

제 29 항에 있어서,

R^{5a} 가, 각각 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환되는 테트라하이드로피롤일, 피페리딘일, 또는 피페라진일인, 화합물.

청구항 31

제 22 항에 있어서,

R^{5a} 가, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환되는 페닐, 나프틸, 퓨란일 피롤일, 티엔일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피리딘일, 피라진일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸일, 4H-벤조[d][1,3]다이옥신일, 테트라하이드로피롤일, 피페리딘일, 또는 피페라진일인, 화합물.

청구항 32

제 31 항에 있어서,

각각의 치환체 Q가 독립적으로 (a) 할로, 시아노, 나이트로, 및 펜타플루오로설펜일; (b) C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₄ 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴(이들 각각은 추가로 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환됨); 및 (c) -B(R^{1a})OR^{1d}, -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -OR^{1a}, -NR^{1b}R^{1c}, 및 -S(O)₂R^{1a}로부터 선택되는, 화합물.

청구항 33

제 31 항 또는 제 32 항에 있어서,

각각의 치환체 Q가 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 나이트로, 펜타플루오로설펜일, 메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 페닐티오메틸, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 티엔일, 트리아졸일, 피리딘일, 벤즈이미다졸일, 메틸피페라진일, 테트라하이드로피롤일, 모폴린일, 하이드록실, 메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 플루오로벤질옥시, 클로로티아졸일메톡시, 피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리딘일옥시, 하이드록시메톡시, 하이드록시카본일메톡시, 아미노, 다이메틸아미노, 하이드록시보틸, 아세틸, 벤질옥시카본일, 메틸설폰일, 및 페닐설폰일로부터 선택되는, 화합물.

청구항 34

제 22 항에 있어서,

R^{5a}가 (i) 페닐 또는 나프트-1-일; (ii) 4-클로로페닐, 4-시아노페닐, 4-나이트로페닐, 4-펜타플루오로설펜일페닐, 4-트라이플루오로메틸페닐, 2-티엔-2-일페닐, 4-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐, 4-피리딘-2-일페닐, 4-(벤즈이미다졸-1-일)페닐, 4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-(2-하이드록시메톡시)페닐, 4-(2-하이드록시메톡시)페닐, 4-(4-플루오로벤질옥시)페닐, 3-(피리미딘-2-일옥시)페닐, 2-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-(피리미딘-2-일옥시)페닐, 4-(4-트라이플루오로메틸피리미딘-2-일옥시)페닐, 4-(5-트라이플루오로메틸피리딘-2-일옥시)페닐, 4-(피리미딘-2-일옥시)페닐, 4-(5-트라이플루오로메틸피리딘-2-일옥시)페닐, 2-(하이드록시카본일메톡시)페닐, 또는 4-메틸설폰일페닐; (iii) 2-플루오로-6-클로로페닐, 4-플루오로-3-시아노페닐, 4-플루오로-2-메틸페닐, 4-플루오로-2-하이드록시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 3-플루오로-4-트라이플루오로메톡시-페닐, 2,4-다이클로로페닐, 2-클로로-6-하이드록시페닐, 4-클로로-2-하이드록시페닐, 5-클로로-2-하이드록시페닐, 5-브로모-2-하이드록시페닐, 2-나이트로-5-하이드록시페닐, 3-나이트로-4-하이드록시페닐, 4-나이트로-3-하이드록시페닐, 5-나이트로-2-하이드록시페닐, 3-나이트로-4-메톡시페닐, 5-트라이플루오로메틸-2-메톡시페닐, 2-하이드록시-4-메틸페닐, 2,4-다이하이드록시페닐, 2,5-다이하이드록시페닐, 2-하이드록시-3-메톡시페닐, 2-하이드록시-4-메톡시페닐, 2-하이드록시-6-메톡시페닐, 4-하이드록시-3-메톡시페닐, 3-하이드록시-4-다이플루오로메톡시페닐, 3-메톡시-4-(2-클로로티아졸-5-일메톡시)페닐, 또는 5-(하이드록시보틸)-2-메톡시페닐; (iv) 3,5-다이플루오로-4-하이드록시페닐, 2,4-다이클로로-6-하이드록시페닐, 2,3-다이메틸-4-메톡시페닐, 4-하이드록시-3,5-다이메틸페닐, 4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐, 4-하이드록시-3,5-다이메틸페닐, 2,4,6-트리아이드록시페닐, 3-하이드록시-4,5-다이메톡시페닐, 또는 4-하이드록시-5-메톡시-3-다이메틸아미노페닐; (v) 5-(4-클로로페닐)퓨란-2-일, 5-(하이드록시메틸)퓨란-2-일, 피롤-2-일, 피롤-3-일, 1-페닐설폰일피롤-2-일, 티엔-2-일, 2-(피리딘-2-일)티엔-5-일, 3-(4-플루오로페닐)피라졸-4-일, 3-클로로-5-트라이플루오로메틸피라졸-4-일, 1-메틸-3-페닐티오메틸-5-클로로피라졸-4-일, 1-메틸-3-트라이플루오로메틸-5-클로로피라졸-4-일, 3-(4-플루오로페닐)피라졸-4-일, 이미다졸-4-일, 2-에틸-5-메틸이미다졸-4-일, 2-페닐-5-클로로이미다졸-4-일, 5-메틸이속사졸-5-일, 2-클로로-티아졸-5-일, 2-아미노티아졸-5-일, 4-메틸티아졸-5-일, 2-테트라하이드로피롤-1-일피리딘-3-일, 3-테트라하이드로피롤-1-일피리딘-5-일, 2-(모폴린-4-일)피리딘-5-일, 2-클로로피리딘-3-일, 2-클로로피리딘-5-일, 2-클로로피리딘-6-일, 3-플루오로피리딘-2-일, 2-메톡시피리딘-5-일, 피라진-2-일, 3,5-다이클로로피라진-2-일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸-5-일, 2-메틸인돌-3-일, 1-메틸-2-클로로인돌-3-일, 4,5,6,7-테트라플루오로인돌-3-일, 6-플루오로-4H-벤조[d][1,3]다이옥신-8-일, 또는 벤즈이미다졸-2-일; 또는 (vi) 1-(벤질옥시카본일)테트라하이드로피롤-2-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸설폰일피페리딘-4-일, 또는 4-아세틸피페라진-1-일인, 화합물.

청구항 35

제 1 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 수소인, 화합물.

청구항 36

제 1 항 내지 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 수소인, 화합물.

청구항 37

제 1 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 CN인, 화합물.

청구항 38

제 1 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 아미노카본일인, 화합물.

청구항 39

제 1 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 $-C(O)N=CR^{4a}R^{4b}$ 인, 화합물.

청구항 40

제 39 항에 있어서,

R^{4b} 가 수소인, 화합물.

청구항 41

제 39 항 또는 제 40 항에 있어서,

R^{4a} 가, 임의적으로 하나 이상의 치환체로 치환된 C_{6-14} 아릴인, 화합물.

청구항 42

제 41 항에 있어서,

R^{4a} 가, 임의적으로 하나 이상의 치환체로 치환된 페닐인, 화합물.

청구항 43

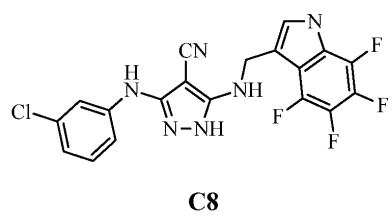
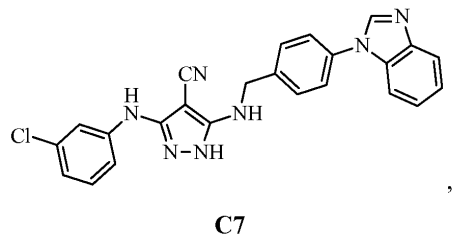
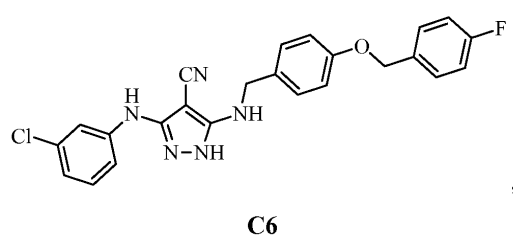
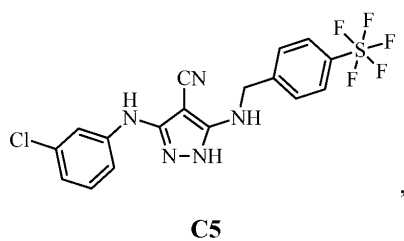
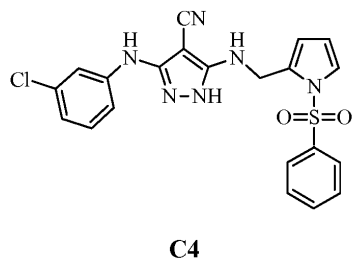
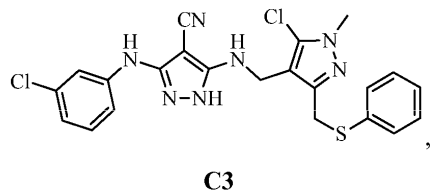
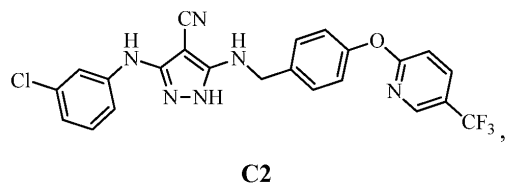
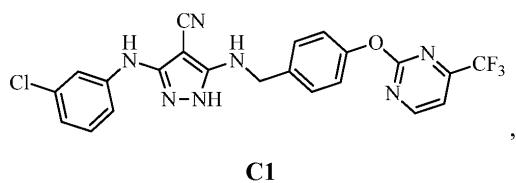
제 41 항에 있어서,

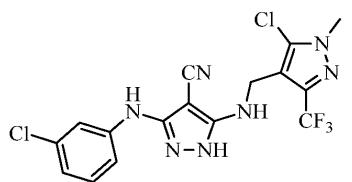
R^{4a} 가 메톡시페닐인, 화합물.

청구항 44

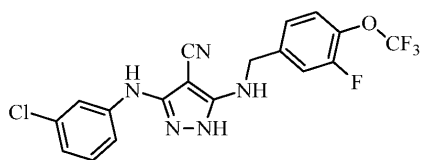
제 1 항에 있어서,

하기 화학식의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 및 전구체:

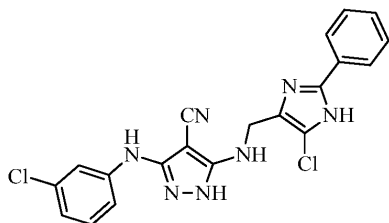




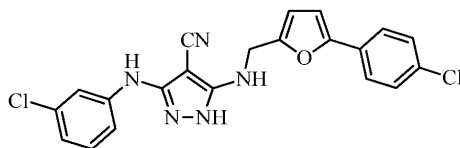
C9



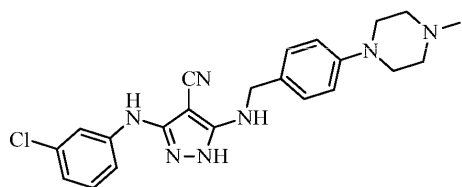
C10



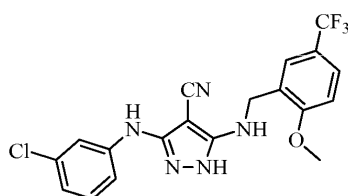
C11



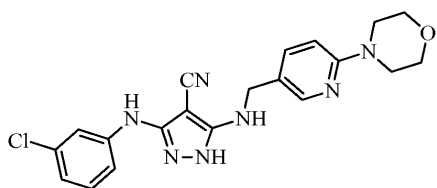
C12



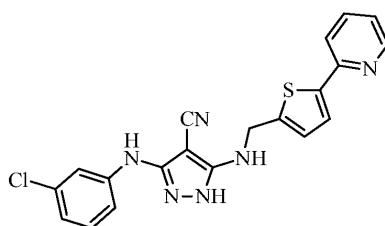
C13



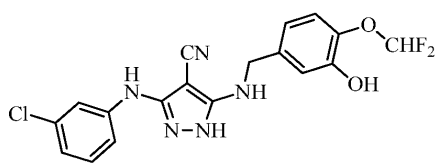
C14



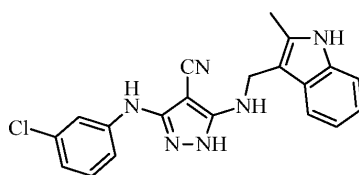
C15



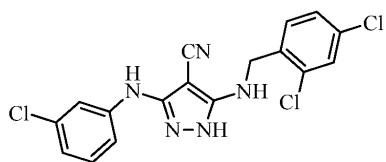
C16



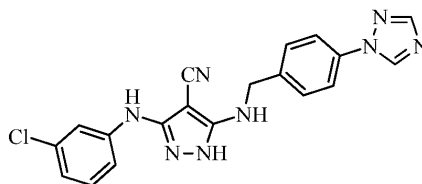
C17



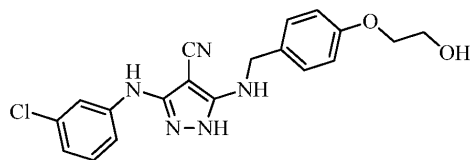
C18



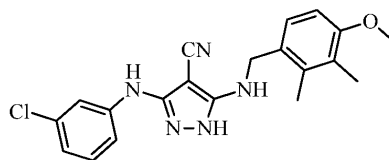
C19



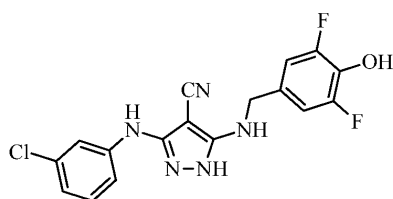
C20



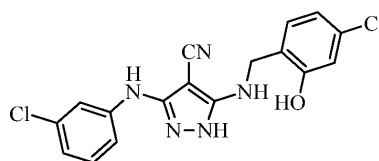
C21



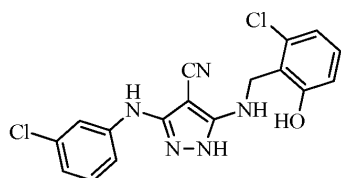
C22



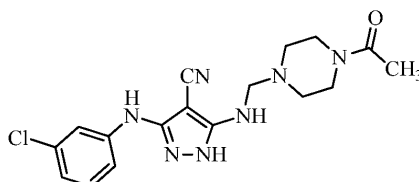
C23



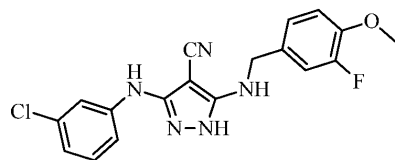
C24



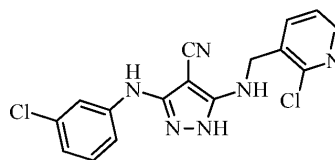
C25



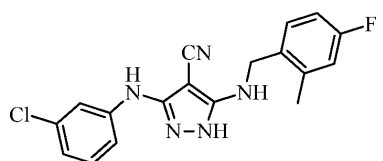
C26



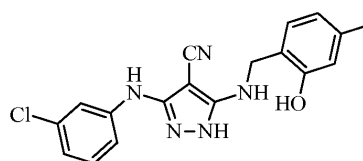
C27



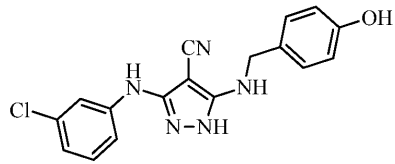
C28



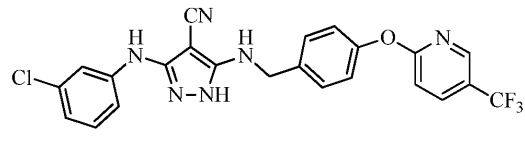
C29



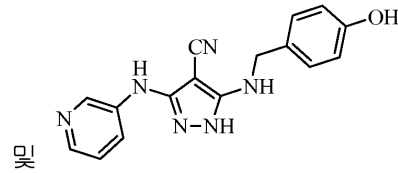
C30



C31



C32

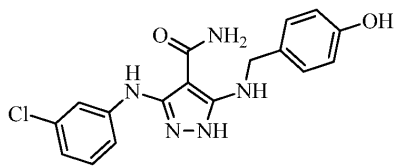


C33

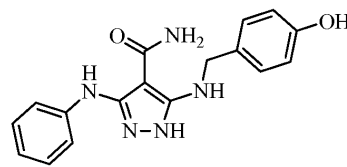
청구항 45

제 1 항에 있어서,

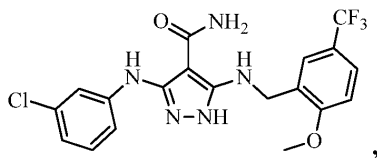
하기 화학식의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 및 전구체:



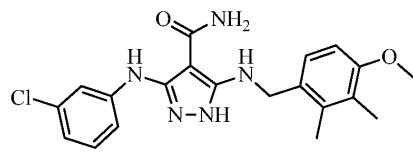
D1



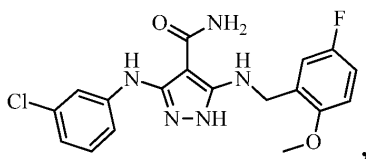
D2



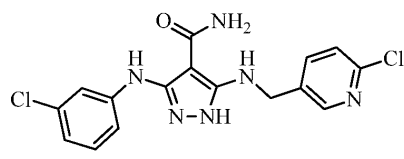
D3



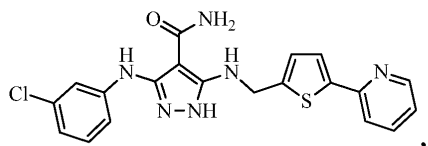
D4



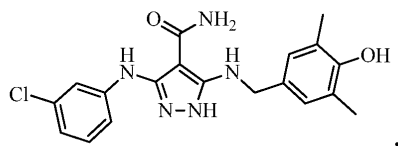
D5



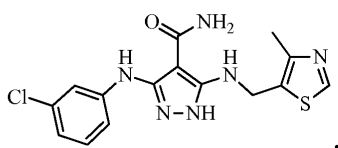
D6



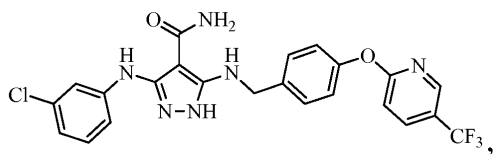
D7



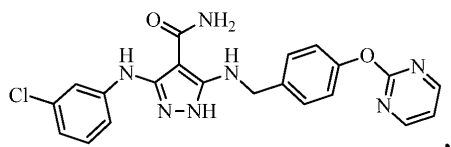
D8



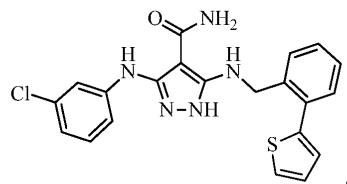
D9



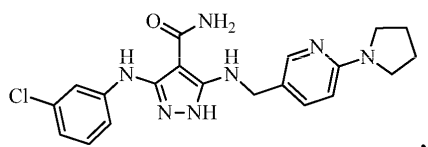
D10



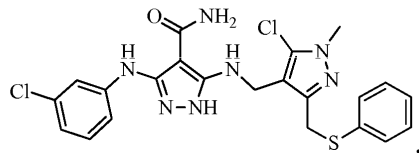
D11



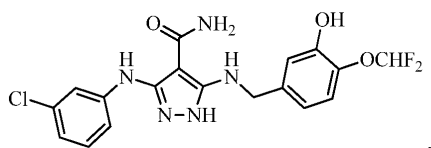
D12



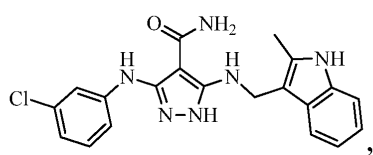
D13



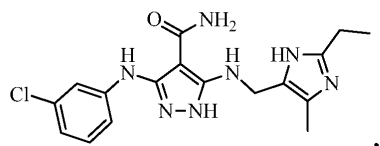
D14



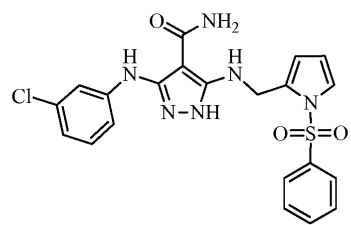
D15



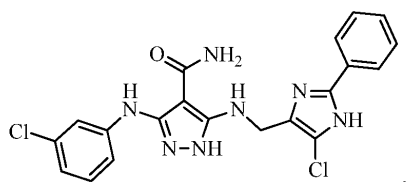
D16



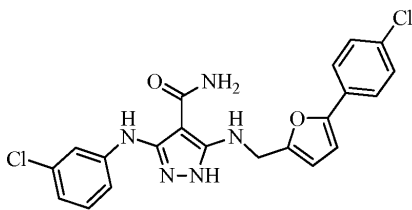
D17



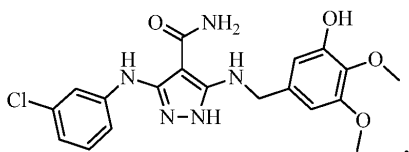
D18



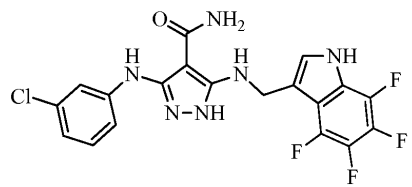
D19



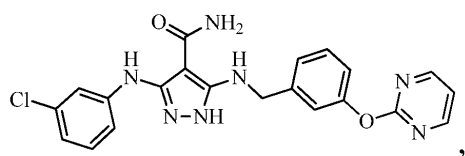
D20



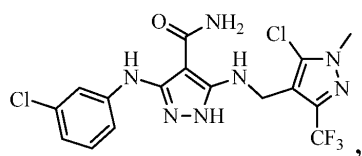
D21



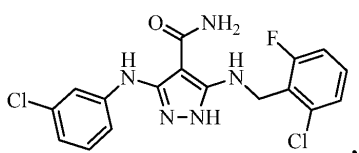
D22



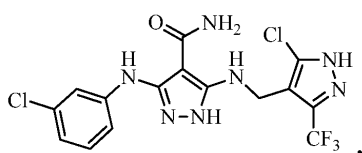
D23



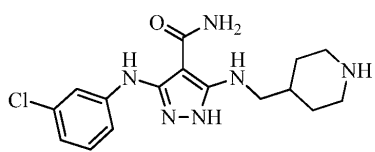
D24



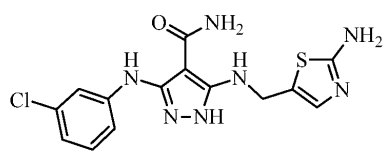
D25



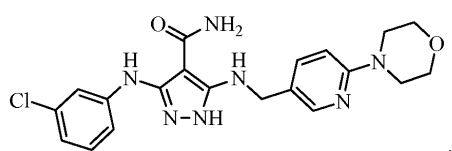
D26



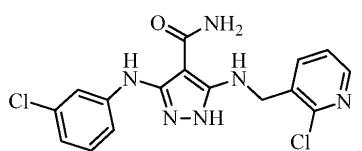
D27



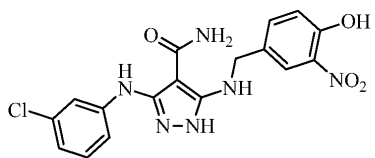
D28



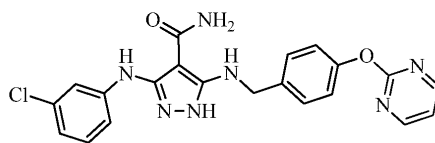
D29



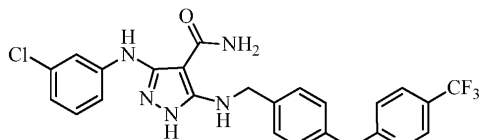
D30



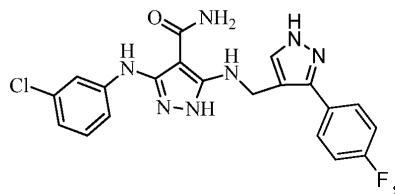
D31



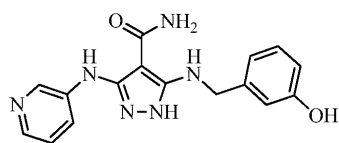
D32



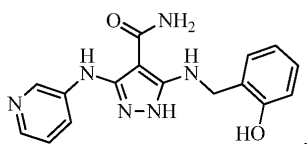
D33



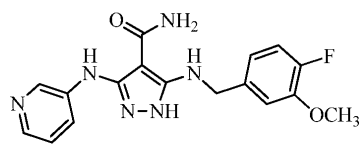
D34



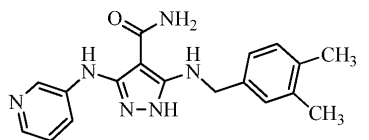
D38



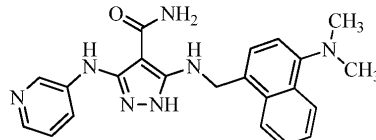
D39



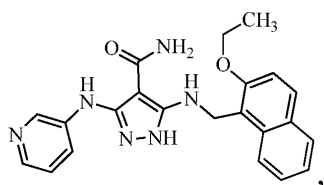
D40



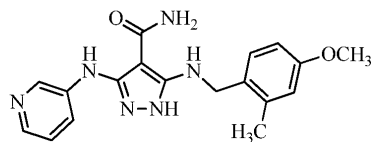
D41



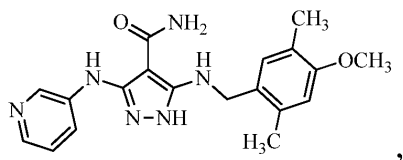
D42



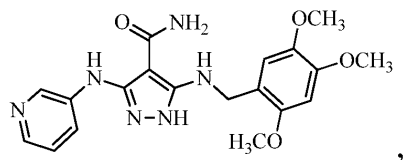
D43



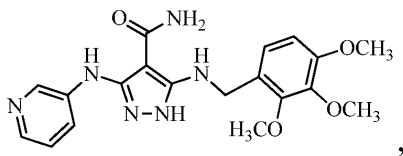
D44



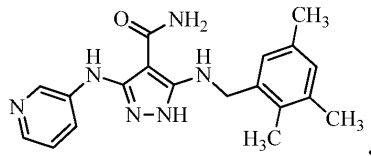
D45



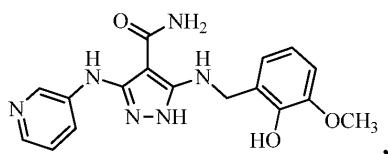
D46



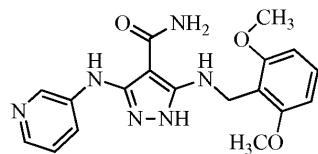
D47



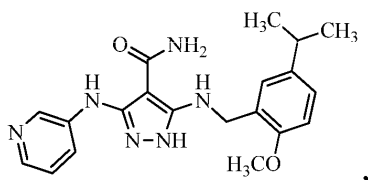
D48



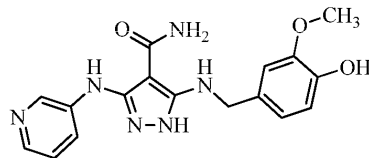
D49



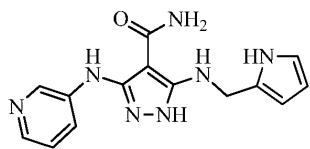
D50



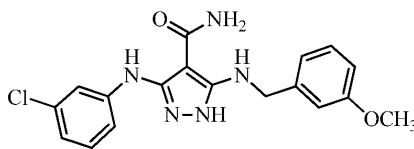
D51



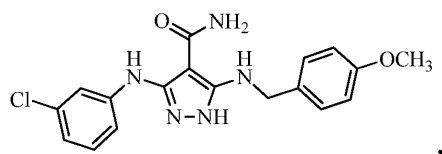
D52



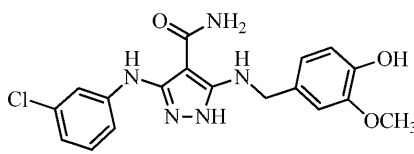
D53



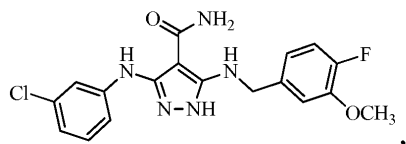
D54



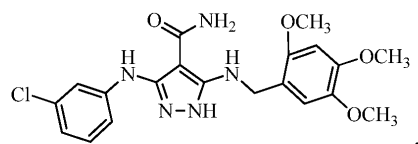
D55



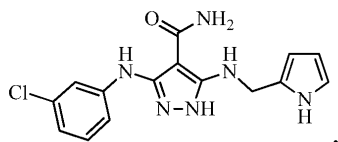
D56



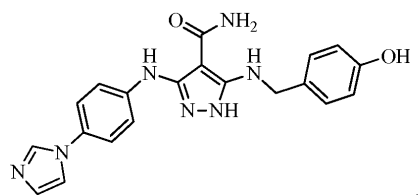
D57



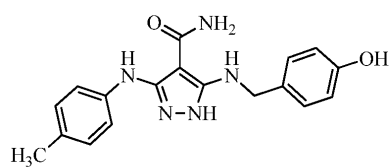
D58



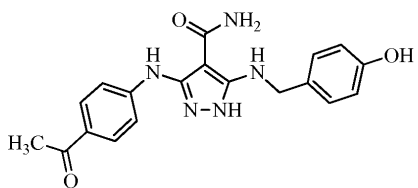
D59



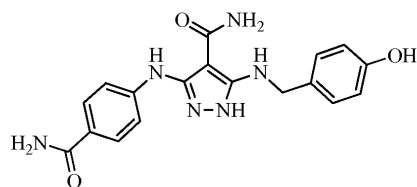
D60



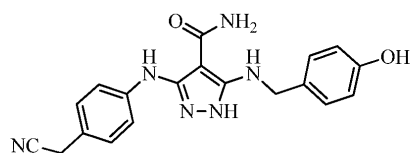
D61



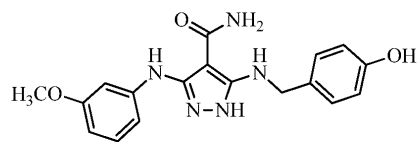
D62



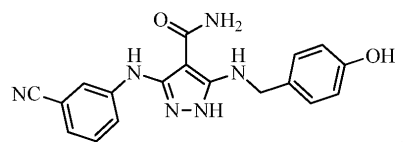
D63



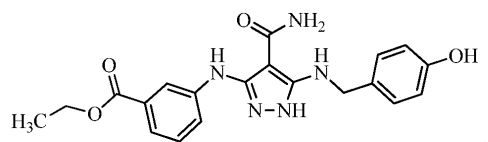
D64



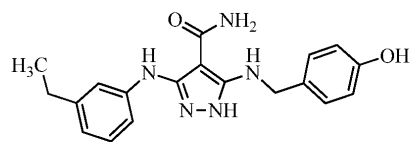
D65



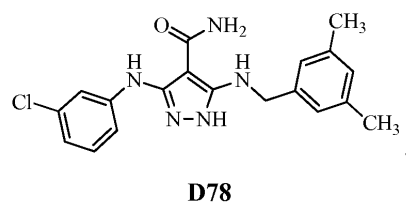
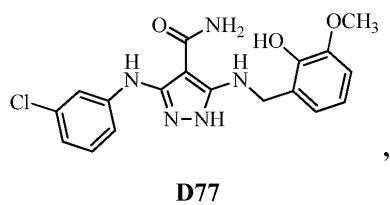
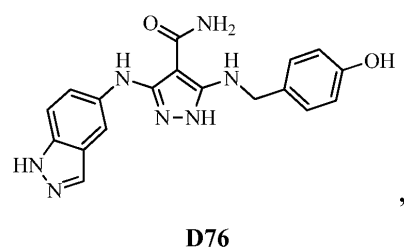
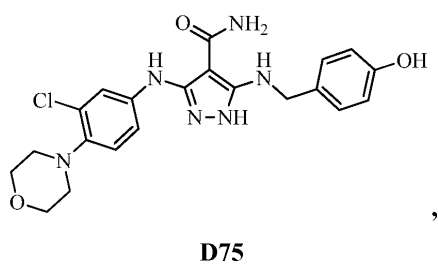
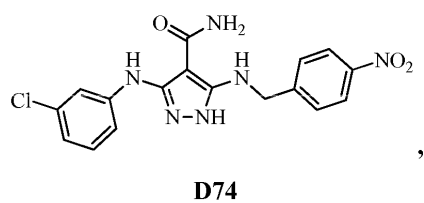
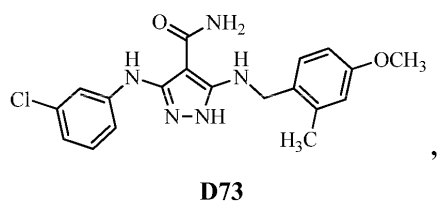
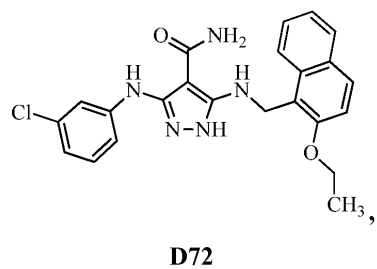
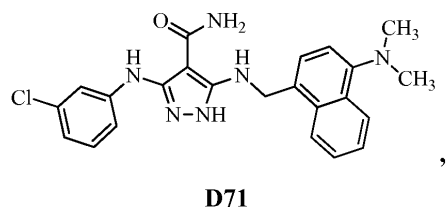
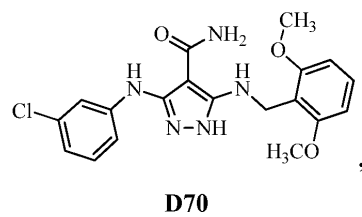
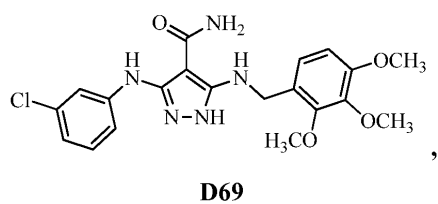
D66

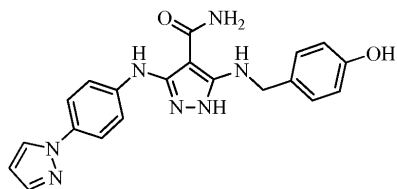


D67

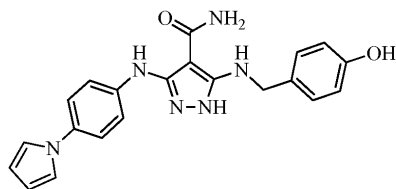


D68

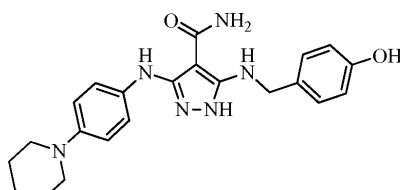




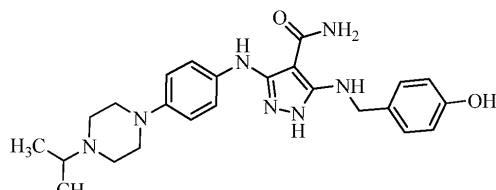
D79 ,



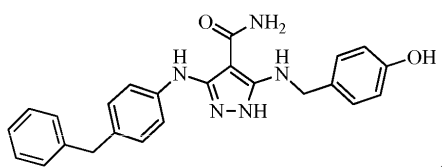
D80 ,



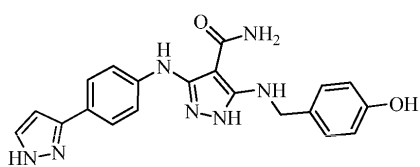
D81 ,



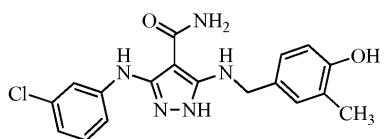
D82 ,



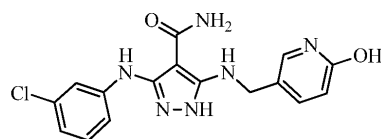
D83 ,



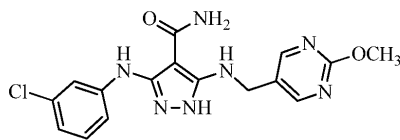
D84 ,



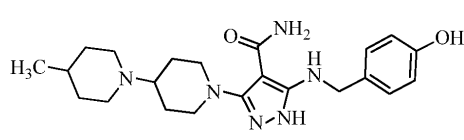
D85 ,



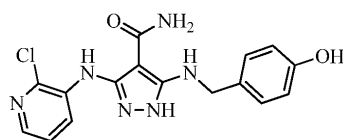
D86 ,



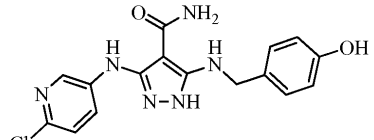
D87 ,



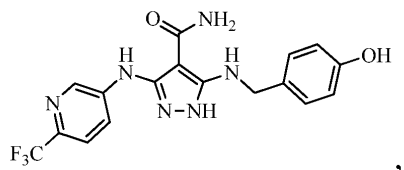
D88 ,



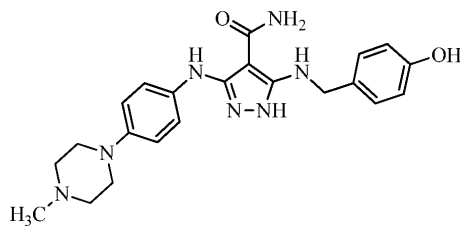
D89 ,



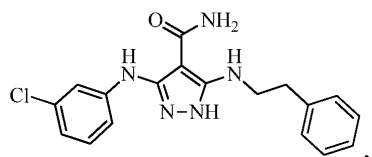
D90 ,



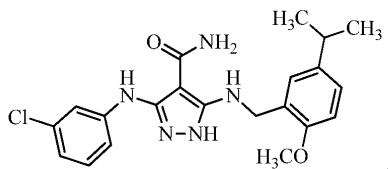
D91



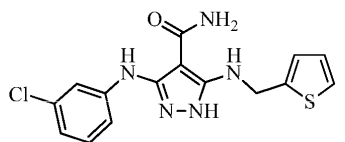
D92



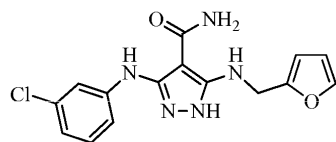
D93



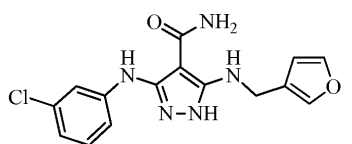
D94



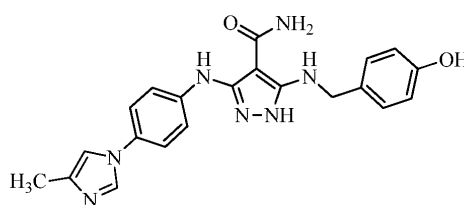
D95



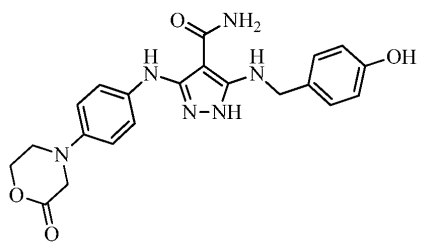
D96



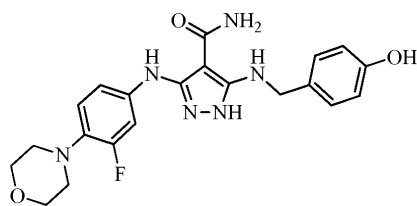
D97



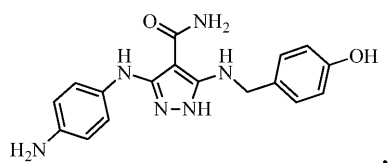
D98



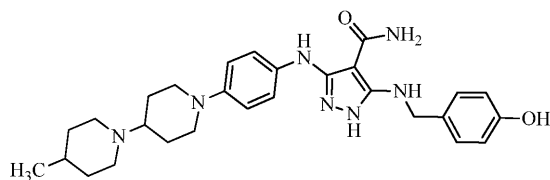
D99



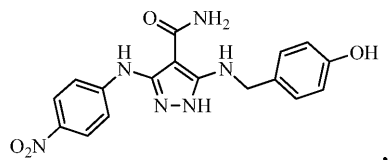
D100



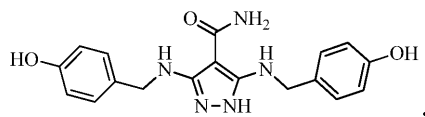
D101 ,



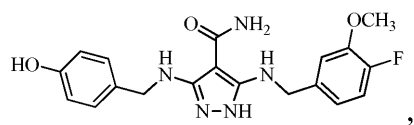
D102 ,



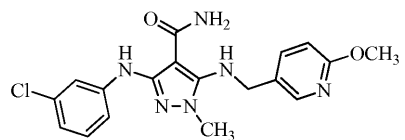
D103 ,



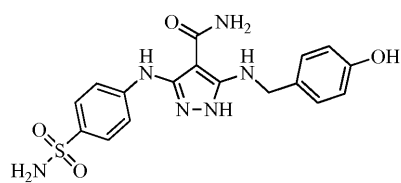
D104 ,



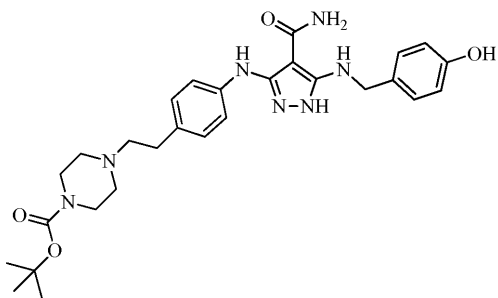
D105 ,



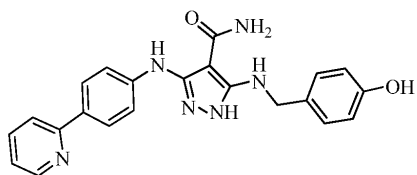
D106 ,



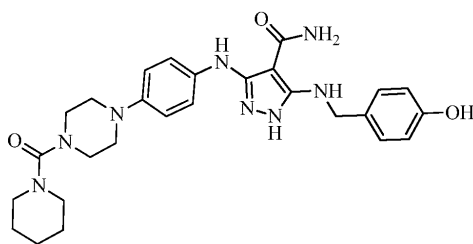
D107 ,



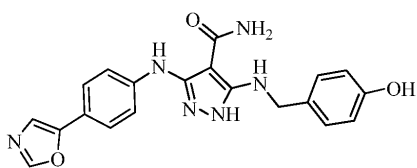
D108 ,



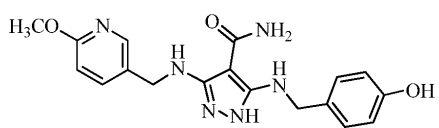
D109



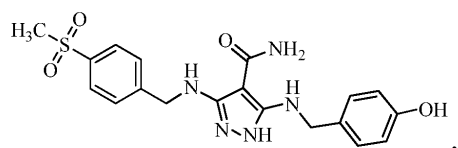
D110



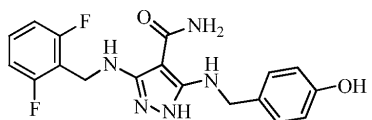
D111



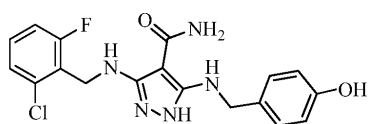
D112



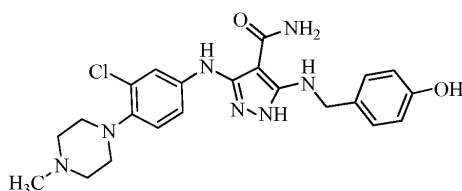
D113



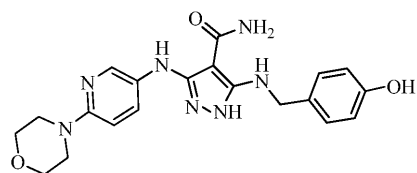
D114



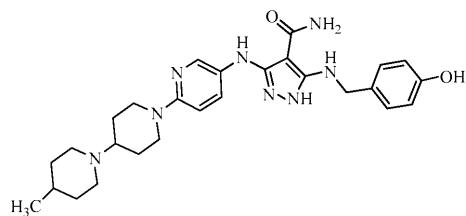
D115



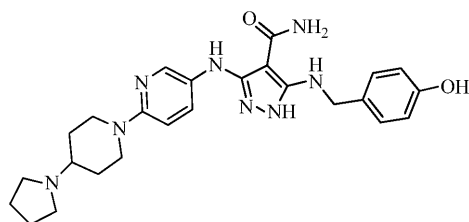
D116



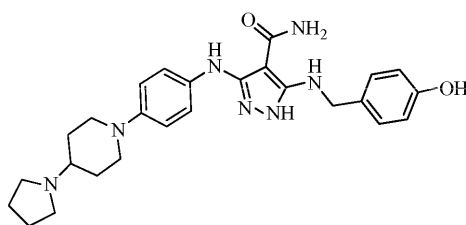
D118



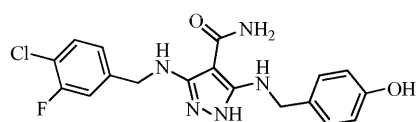
D119



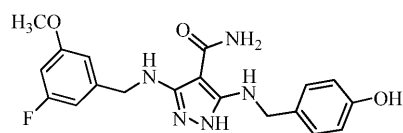
D120



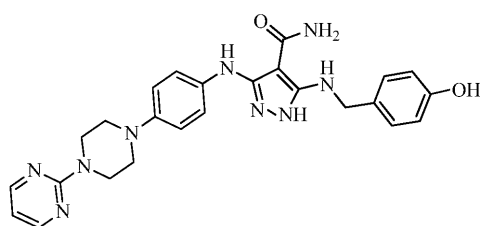
D121



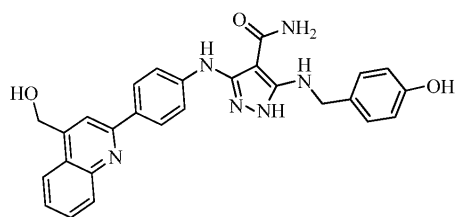
D122



D123

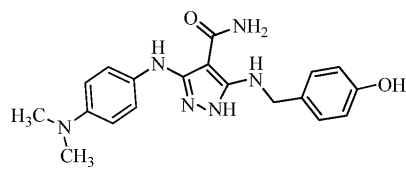


D124



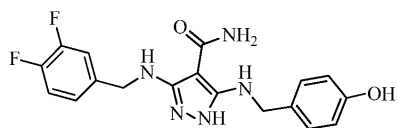
D125

,



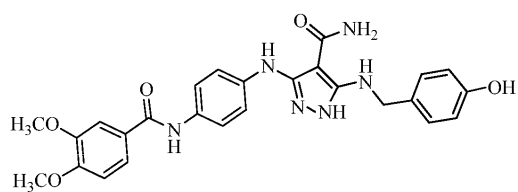
D126

,



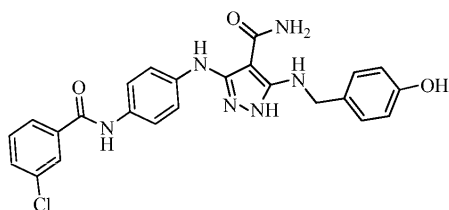
D127

,



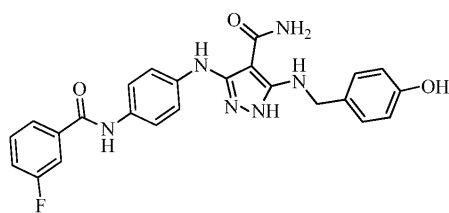
D129

,



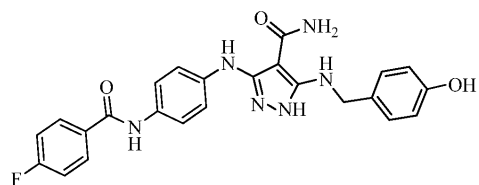
D130

,



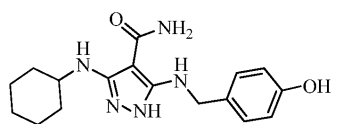
D131

,



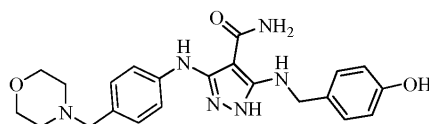
D132

,



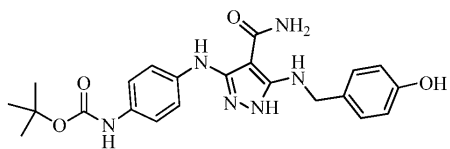
D133

,

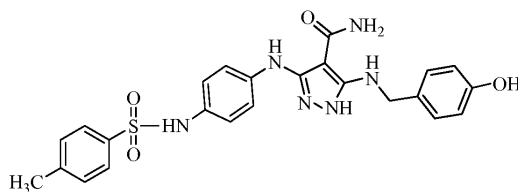


D134

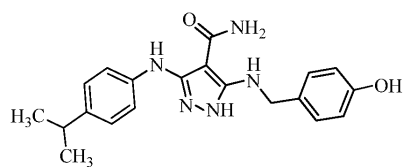
,



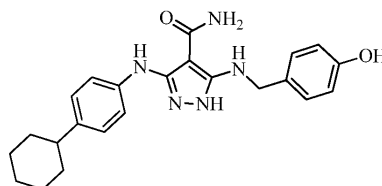
D135



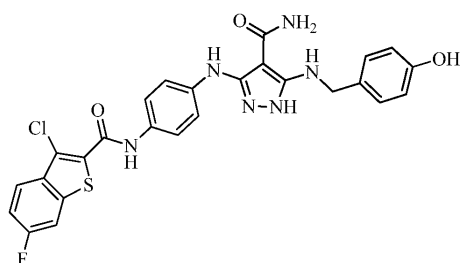
D136



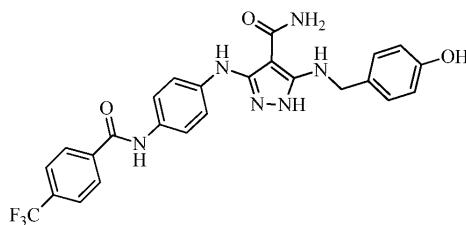
D137



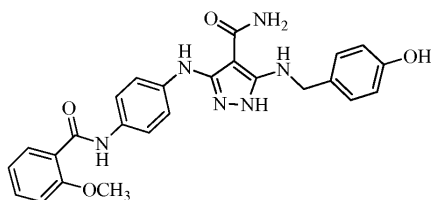
D138



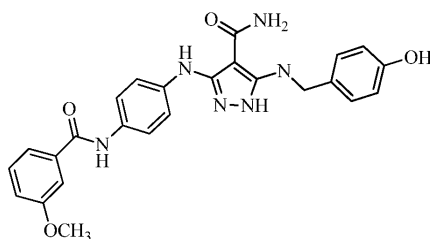
D141



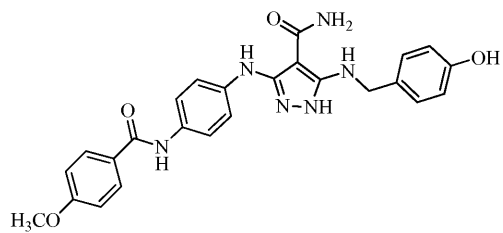
D142



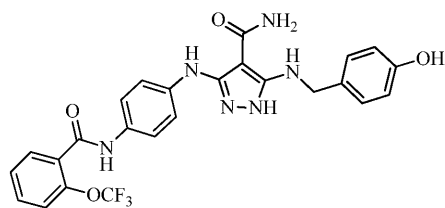
D143



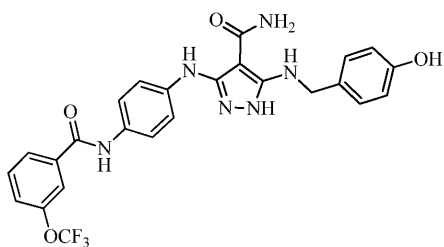
D144



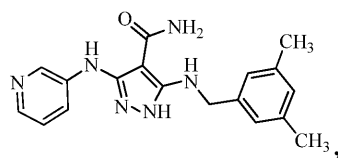
D145



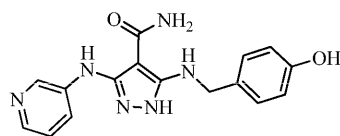
D146



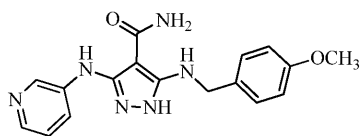
D147



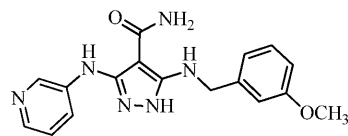
D148



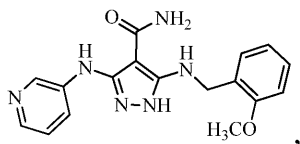
D150



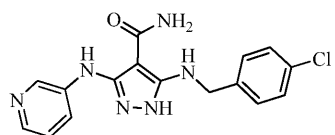
D151



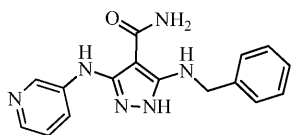
D152



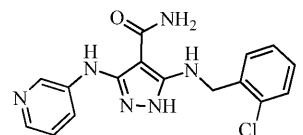
D153



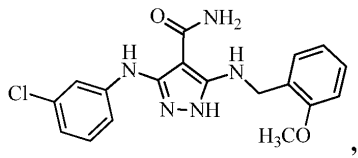
D154



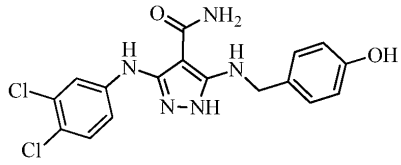
D155



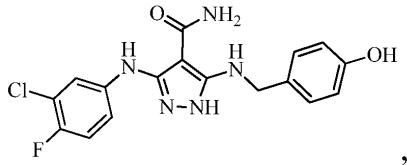
D156



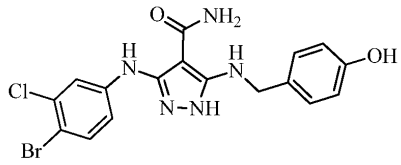
D157



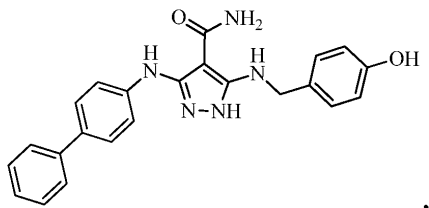
D158



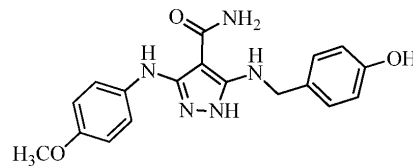
D159



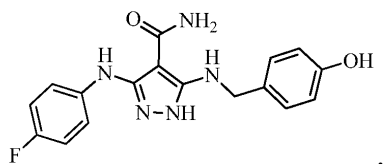
D160



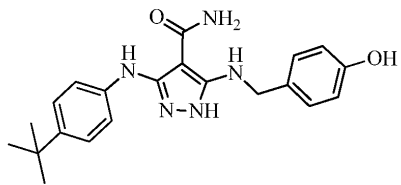
D161



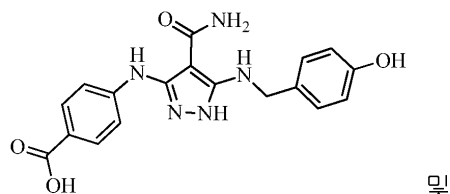
D162



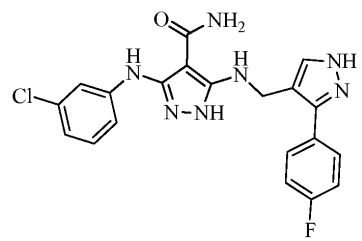
D163



D164



D165



D166

청구항 46

제 1 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 47

제 46 항에 있어서,

상기 조성물이 단일 용량 투여용으로 제형화되는, 약학 조성물.

청구항 48

제 46 항 또는 제 47 항에 있어서,

상기 조성물이 경구, 비경구, 또는 정맥내 투여 형태로서 제형화되는, 약학 조성물.

청구항 49

제 48 항에 있어서,

상기 경구 투여 형태가 정제 또는 캡슐인, 약학 조성물.

청구항 50

제 46 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 있어서,

제2 치료제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 51

제 1 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제 46 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물을 대상(subject)에게 투여하는 것을 포함하는, 대상의 RC 키나아제-매개된 장애, 질환, 또는 증상의 하나 이상의 징후를 치료, 예방 또는 경감시키는 방법.

청구항 52

제 1 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제 46 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상의 호산구(eosinophil)-관련 장애, 질환, 또는 증상의 하나 이상의 징후를 치료, 예방 또는 경감시키는 방법.

청구항 53

제 1 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제 46 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상의 호염구(basophil)-관련 장애, 질환, 또는 증상의 하나 이상의 징후를 치료, 예방 또는 경감시키는 방법.

청구항 54

제 1 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제 46 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상의 대식 세포-관련 장애, 질환, 또는 증상의 하나 이상의 징후를 치료, 예방 또는 경감시키는 방법.

청구항 55

제 1 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제 46 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상의 염증성 질환의 하나 이상의 징후를 치료, 예방 또는 경감시키는 방법.

청구항 56

제 55 항에 있어서,

상기 장애, 질환, 또는 증상이, 천식, 알레르기 천식, 운동-유발 천식, 알레르기 비염, 통년성 알레르기 비염, 계절성 알레르기 비염, 아토피 피부염, 접촉 과민증, 접촉 피부염, 결막염, 알레르기 결막염, 호산구성 기관지염, 식품 알러지, 호산구성 위장염, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 비만세포증, 고 IgE 증후군, 전신성 홍반성 낭창, 건선, 여드름, 다발성 경화증, 동종이식 거부반응, 허혈재관류 손상, 만성 폐쇄성 폐질환, 처그(Churg)-스트라우스(Strauss) 증후군, 부비동염, 호염기성 백혈병, 만성 두드러기, 호염기성 백혈구 증가증, 습진, 관절염, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 골 관절염, 및 심혈관 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 57

제 56 항에 있어서,

상기 장애, 질환, 또는 증상이 천식, 운동-유발 천식, 알레르기 비염, 아토피 피부염, 만성 폐쇄성 폐질환, 또는 알레르기 결막염인, 방법.

청구항 58

제 51 항 내지 제 57 항 중 어느 한 항에 있어서,

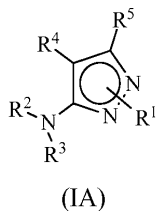
상기 화합물 또는 약학 조성물을 제2 치료제와 병용 투여하는 방법.

청구항 59

RC 키나아제와 제 1 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제 46 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물을 접촉시키는 것을 포함하는, RC 키나아제 활성 조절 방법.

청구항 60

하기 화학식 IA에 따른 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체:



상기 식에서,

R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

R^2 는 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

R^3 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;

R^4 는 시아노, 아미노카본일, $-C(O)N=CR^{4a}R^{4b}$, 또는 $-C(O)NR^{4a}R^{4b}$ 이고, 이때

R^{4a} 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

R^{4b} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;

R^5 는 $-N(R^{5e})CR^{5a}R^{5c}R^{5d}$ 이고, 이때

R^{5a} 는 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

R^{5c} 및 R^{5d} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

R^{5e} 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;

각각의 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , 및 R^{1d} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는 R^{1a} 및 R^{1c} 가, 이들이 부착되는 C 및 N 원자와 함께 헤테로사

이클릴을 형성하거나; 또는 R^{1b} 및 R^{1c} 가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;

이때, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환되고, 이때 각각의 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로, 나이트로, 및 펜타플루오로설판일; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬(이들 각각은 추가로 임의적으로 하나 이상, 하나의 양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의, 치환체 Q^a 로 치환됨); 및 (c) $-B(R^a)OR^d$, $-B(OR^a)OR^d$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-P(O)R^aR^d$, $-P(O)(OR^a)R^d$, $-P(O)(OR^a)(OR^d)$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$, 및 $-S(O)_2NR^bR^c$ 로부터 선택되고, 이때, 각각의 R^a , R^b , R^c , 및 R^d 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬(이들 각각은 임의적으로 하나 이상, 하나의 양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의, 치환체 Q^a 로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c 가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴(이는 임의적으로 하나 이상, 하나의 양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 치환체 Q^a 로 치환됨)을 형성하고,

이때 각각의 Q^a 는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로, 나이트로, 및 펜타플루오로설판일; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬; 및 (c) $-B(R^e)OR^g$, $-B(OR^e)OR^g$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-P(O)R^eR^h$, $-P(O)(OR^e)R^h$, $-P(O)(OR^e)(OR^h)$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-SF_5$, $-S(O)NR^fR^g$, 및 $-S(O)_2NR^fR^g$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이때 각각의 R^e , R^f , R^g , 및 R^h 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬이거나; 또는 (iii) R^f 및 R^g 가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은, COPD 키나아제(RC 키나아제) 활성을 조절하는데 유용한 3,5-다이아미노피라졸, 및 이의 약학 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 RC 키나아제-매개된 장애, 질병, 또는 증상 중 하나 이상의 징후를 치료, 예방 또는 경감시키기 위한 이의 이용 방법을 제공한다.

[0002] 관련 출원의 상호참조

[0003] 본 발명은, 2012년 3월 16일에 출원된 미국 가특허출원 제61/612,007호를 우선권으로 주장하며, 이의 개시내용 전체를 본원에 참조로써 인용한다.

배경기술

[0004] COPD 키나아제(RC 키나아제)의 조절은, SEK 및 MEK1/2를 활성화시킴으로써 각각 스트레스-활성 단백질 키나아제(SAPK) 및 세포의 신호-조절 단백질 키나아제(ERK)의 경로를 직접 조절하는 MAPKKK3와 밀접한 관련이 있다. 미

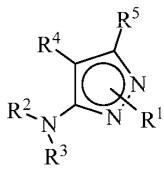
국특허 제7,829,685를 참조하고, 이의 개시내용 전체를 본원에 참조로써 인용한다. RC 키나아제는, MAP 키나아제 예컨대 MKK4 및 MKK6을 인산화할 수 있는 MAP 키나아제 신호 전달의 상류 활성화제이다. MKK4의 활성화는 JNK-유형 MAP 키나아제의 인산화를 가능하게 하고, 이는 c-Jun의 인산화를 발생시켜 AP-1 전사 인자 착물을 활성화시킨다. 그 결과, 인터루킨-8 생산이 증가하고, 감염성 세포, 예컨대 호중구의 축적이 야기된다. MKK6의 활성화는, 면역 반응의 활성화에 중요하고 감염성 사이토킨 발현의 중요 조절자인 p38-유형 MAP 키나아제의 인산화를 가능하게 한다. 세포 스트레스의 발생, 전사 인자의 활성화, 및 인터루킨-8의 과생산은 다수의 감염성 질환의 특징이다. 따라서, RC 키나아제 활성화의 조절은 감염성 질환을 가진 환자에게 잠재적으로 이로울 수 있다.

[0005] RC 키나아제는 폐 및 기관(trachea)에서 매우 높게 발현되는 것으로 나타났다. 또한, 인간 RC 키나아제의 발현된 몇몇의 서열 태그는 폐 대식세포주 및 1차 폐 낭포성 섬유증 상피세포에서 발현된다. 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)을 갖는 환자의 마이크로정렬 분석은, COPD 환자의 폐에서 RC 키나아제가 상향 조절되는 것을 보여준다. 세포 수준에서, RC 키나아제의 발현은 고 삼투압 또는 산화 스트레스에 반응하여 상향 조절되는 것으로 나타났다. 예를 들어, 염화 칼륨 또는 과산화수소에 노출된 후, 세포 내 RC 키나아제의 발현이 상당히 증가한다. 염화 칼륨은 세포에 고 삼투압 스트레스를 가한다. 과산화수소는 세포에 산화 스트레스를 가하고, 이는 특이적 T 세포를 자극하는 B 세포의 용량을 손상시킨다. 고 삼투압 및 산화 스트레스에 대한 이러한 세포 내의 RC 키나아제의 상향 조절은, COPD 환자의 폐에서의 RC 키나아제의 더 높은 발현이 담배 연기 내 자극물에 의한 세포 스트레스 또는 이러한 자극물에 대한 염증성 반응에 의한 스트레스의 결과일 수 있다는 것을 제시한다.

[0006] 따라서, RC 키나아제 억제제는 염증성 질환, 예를 들어 COPD를 치료하는데 잠재적으로 유용하다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 하기 화학식 IA의 3,5-다이아미노피라졸 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(IA)

[0008]

[0009] 상기 식에서,

[0010] R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0011] R^2 는 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0012] R^3 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;

[0013] R^4 는 시아노, 아미노카본일, $-C(O)N=CR^{4a}R^{4b}$, 또는 $-C(O)NR^{4a}R^{4b}$ 이고, 이때

[0014] R^{4a} 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

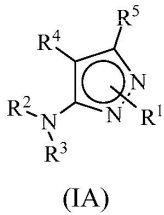
[0015] R^{4b} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;

[0016] R^5 는 $-N(R^{5e})CR^{5a}R^{5c}R^{5d}$ 이고, 이때

- [0017] R^{5a} 는 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0018] R^{5c} 및 R^{5d} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0019] R^{5e} 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;
- [0020] 각각의 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , 및 R^{1d} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는 R^{1a} 및 R^{1c} 가, 이들이 부착되는 C 및 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는 R^{1b} 및 R^{1c} 가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;
- [0021] 이때, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환되고, 이때 각각의 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로, 나이트로, 및 펜타플루오로설파닐; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬(이들 각각은 추가로 임의적으로 하나 이상, 하나의 양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의, 치환체 Q^a 로 치환됨); 및 (c) $-B(R^a)OR^d$, $-B(OR^a)OR^d$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-P(O)R^aR^d$, $-P(O)(OR^a)R^d$, $-P(O)(OR^a)(OR^d)$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$, 및 $-S(O)_2NR^bR^c$ 로부터 선택되고, 이때, 각각의 R^a , R^b , R^c , 및 R^d 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬(이들 각각은 임의적으로 하나 이상, 하나의 양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의, 치환체 Q^a 로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c 가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴(이는 임의적으로 하나 이상, 하나의 양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 치환체 Q^a 로 치환됨)을 형성하고,
- [0022] 이때 각각의 Q^a 는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로, 나이트로, 및 펜타플루오로설파닐; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬; 및 (c) $-B(R^e)OR^g$, $-B(OR^e)OR^g$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-P(O)R^eR^h$, $-P(O)(OR^e)R^h$, $-P(O)(OR^e)(OR^h)$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-SF_5$, $-S(O)NR^fR^g$, 및 $-S(O)_2NR^fR^g$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이때 각각의 R^e , R^f , R^g , 및 R^h 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬이거나; 또는 (iii) R^f 및 R^g 가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다.
- [0023] 또한, 본 발명은 화학식 IA의 화합물을 비롯한 본원에 개시된 화합물(이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 및 전구체 포함) 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제

공한다.

- [0024] 본 발명은 또한, 하기 화학식 IA의 3,5-다이아미노피라졸 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



- [0025]
- [0026] 상기 식에서,
- [0027] R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0028] R^2 는 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{1a}$, 또는 $-S(O)_2R^{1a}$ 이고;
- [0029] R^3 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;
- [0030] R^4 는 시아노, 아미노카본일, $-C(O)N=CR^{4a}R^{4b}$, 또는 $-C(O)NR^{4a}R^{4b}$ 이고, 이때
- [0031] R^{4a} 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0032] R^{4b} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;
- [0033] R^5 는 $-N(R^{5e})CR^{5a}R^{5c}R^{5d}$ 이고, 이때
- [0034] R^{5a} 는 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0035] R^{5c} 및 R^{5d} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0036] R^{5e} 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;
- [0037] 각각의 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , 및 R^{1d} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는 R^{1a} 및 R^{1c} 가, 이들이 부착되는 C 및 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는 R^{1b} 및 R^{1c} 가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;
- [0038] 이때, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환되고, 이때 각각의 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로, 나이트로, 및 펜타플루오로 설판일; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬(이들 각각은 추가로 임의적으로 하나 이상, 하나의

양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의, 치환체 Q^a 로 치환됨); 및 (c) $-B(R^a)OR^d$, $-B(OR^a)OR^d$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-P(O)R^aR^d$, $-P(O)(OR^a)R^d$, $-P(O)(OR^a)(OR^d)$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$, 및 $-S(O)_2NR^bR^c$ 로부터 선택되고, 이때, 각각의 R^a , R^b , R^c , 및 R^d 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬(이들 각각은 임의적으로 하나 이상, 하나의 양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의, 치환체 Q^a 로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c 가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴(이는 임의적으로 하나 이상, 하나의 양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 치환체 Q^a 로 치환됨)을 형성하고,

[0039] 이때 각각의 Q^a 는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로, 나이트로, 및 펜타플루오로설파닐; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬; 및 (c) $-B(R^e)OR^g$, $-B(OR^e)OR^g$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-P(O)R^eR^h$, $-P(O)(OR^e)R^h$, $-P(O)(OR^e)(OR^h)$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-SF_5$, $-S(O)NR^fR^g$, 및 $-S(O)_2NR^fR^g$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이때 각각의 R^e , R^f , R^g , 및 R^h 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬이거나; 또는 (iii) R^f 및 R^g 가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0040] 본 발명은 또한, 화학식 IA의 화합물을 비롯한 본 발명에 개시된 화합물(이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체 포함)의 치료 효과량을 대상(subject)에게 투여하는 것을 포함하는, 대상의 RC 키나아제-매개된 장애, 질병, 또는 증상의 하나 이상의 징후를 치료, 예방 또는 경감시키는 방법을 제공한다.

[0041] 추가로 본 발명은, 화학식 IA의 화합물을 비롯한 본 발명에 개시된 화합물(이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체 포함)의 치료 효과량을 접촉시키는 것을 포함하는, RC 키나아제 활성 조절 방법을 제공한다.

[0042] 본원에 전달된 개시내용의 이해를 돕기 위하여, 다수의 용어를 하기에 정의하였다.

[0043] 일반적으로, 본원에 사용된 명명법 및 본원에 기재된 유기 화학, 의학 화학 및 약리학에서의 실험 절차는 당분야에서 공지되고 통상적으로 사용되는 것들이다. 달리 정의되지 않으면, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 일반적으로 상기 개시내용이 속한 당업자가 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0044] "대상"이라는 용어는, 영장류(예컨대, 인간), 암소, 돼지, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트 또는 마우스를 포함하지만 이로 제한되지는 않는 동물을 의미한다. 본원에서 "개체" 및 "환자"라는 용어는, 예컨대 포유류 개체, 예를 들면 인간 개체에 대해, 하나의 실시양태에서는, 인간에 대해 상호교환적으로 사용된다.

[0045] "치료하다", "치료하는" 및 "치료"라는 용어는, 장애, 질환, 증상 또는 상기 장애, 질환 또는 증상과 연관된 하나 이상의 징후를 경감시키거나 또는 제거하는 것, 또는 상기 장애, 질환 또는 증상 자체의 원인을 완화하거나

또는 근절하는 것을 포함하는 것을 의미한다.

- [0046] "예방하다", "예방하는" 및 "예방"이라는 용어는, 장애, 질환 또는 증상 및/또는 이의 수반되는 징후의 개시를 지연 및/또는 방지하는 방법; 개체가 장애, 질환 또는 증상을 획득하는 것을 차단하는 방법; 또는 개체가 장애, 질환 또는 증상을 획득하는 위험성을 감소시키는 방법을 포함하는 것을 의미한다.
- [0047] "치료 효과량"이라는 용어는, 투여 시에, 치료할 장애, 질환 또는 증상의 징후들 중 하나 이상의 발달을 방지하거나 어느 정도 완화하기에 충분한 화합물의 양을 포함함을 의미한다. 또한, "치료 효과량"이라는 용어는, 연구원, 의사, 의사 또는 임상가가 연구하는 생물학적 분자(예컨대 단백질, 효소, RNA 또는 DNA), 세포, 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어내는데 충분한 화합물의 양을 의미한다.
- [0048] "IC₅₀" 또는 "EC₅₀"이라는 용어는, 반응을 측정하는 실험에서 최고 반응의 50% 억제에 필요한 화합물의 양, 농도 또는 투여량을 의미한다.
- [0049] "CC₅₀"이라는 용어는, 숙주의 생존율을 50%로 감소시키는 화합물의 양, 농도 또는 투여량을 의미한다. 특정 실시양태에서, 화합물의 CC₅₀은, 화합물로 처리되지 않는 세포와 비교할 때, 화합물로 처리된 세포의 생존율을 50%로 감소시키는데 필요한 화합물의 양, 농도, 투여량이다.
- [0050] "약학적으로 허용가능한 담체", "약학적으로 허용가능한 부형제", "생리적으로 허용가능한 담체" 또는 "생리적으로 허용가능한 부형제"라는 용어는, 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매 또는 캡슐화제를 의미한다. 하나의 실시양태에서, 각 성분은, 약학적 제형의 다른 성분과 상용성이 있고, 인간 및 동물의 조직 또는 기관과 접촉시에 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응, 면역원성 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 사용하기에 적합하고, 이점/위험성 비율이 합리적으로 균형을 이룬다는 점에서 "약학적으로 허용가능하다." 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams &Wilkins: Philadelphia, PA, 2005]; [Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, Rowe et al, Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005]; [Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007]; 및 [Pharmaceutical Preformation and formation, 2nd Edition, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009]을 참조한다.
- [0051] "약" 또는 "대략"이라는 용어는, 당업자에 의해 결정된 특정한 값에 대한 허용가능한 오차를 의미하며, 이는 값이 측정 또는 결정되는 방식에 부분적으로 의존한다. 특정 실시양태에서, "약" 또는 "대략"이라는 용어는, 1, 2, 3 또는 4의 표준 편차 이내를 의미한다. 특정 실시양태에서, "약" 또는 "대략"이라는 용어는, 주어진 값 또는 범위의 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.05% 이내를 의미한다.
- [0052] "활성 성분" 및 "활성 물질"이라는 용어는, 증상, 장애 또는 질환의 하나 이상의 징후의 치료, 예방 또는 경감시키기 위하여 개체에 단일 또는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제의 조합으로 투여되는 화합물을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, "활성 성분" 및 "활성 물질"은 본원에 기재된 화합물의 광학적 활성이성질체일 수 있다.
- [0053] "약물", "치료제" 및 "화학 치료제"라는 용어는, 증상, 장애 또는 질환의 하나 이상의 징후의 치료, 예방 또는 경감을 위하여 개체에 투여되는 화합물 또는 이의 약학적 조성물을 의미한다.
- [0054] "알킬"이라는 용어는, 직쇄 또는 분지쇄 포화된 1가 탄화수소 라디칼을 의미하며, 상기 알킬은 본원에 기재된 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 알킬은 1 내지 20개(C₁₋₂₀), 1 내지 15개(C₁₋₁₅), 1 내지 10개(C₁₋₁₀) 또는 1 내지 6개(C₁₋₆) 탄소 원자 또는 3 내지 20개(C₃₋₂₀), 3 내지 15개(C₃₋₁₅), 3 내지 10개(C₃₋₁₀) 또는 3 내지 6개(C₃₋₆)의 탄소 원자의 분지쇄 포화된 1가 탄화수소 라디칼을 가지는 직쇄 포화된 1가 탄화수소 라디칼이다. 또한, 본원에서 직쇄 C₁₋₆ 및 분지쇄 C₃₋₆ 알킬기는 "저급 알킬"을 의미한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필(모든 이성질체 형태 포함), n-프로필, 이소프로필, 부틸(모든 이성질체 형태 포함), n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 펜틸(모든 이성질체 형태 포함) 및 헥실(모든 이성질체 형태 포함)을 포함하나 이로 제한되지는 않는다.
- [0055] "알켄일"이라는 용어는, 하나 이상, 하나의 실시양태에서, 1개 내지 5개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미하고, 상기 알켄일은 본원에 기재된 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환될 수 있다. "알켄일"이라는 용어는, 당업자에게 인식된 바와 같이, "시스" 및 "트랜스" 배열, 다른

게는, "Z" 및 "E" 배열을 가진 라디칼을 포함한다. 예를 들어, C_{2-6} 알켄일은 2 내지 6개의 탄소 원자의 직쇄 불포화된 1가 탄화수소 라디칼, 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지쇄 불포화된 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 특정 실시양태에서, 상기 알켄일은 2 내지 20개(C_{2-20}), 2 내지 15개(C_{2-15}), 2 내지 10개(C_{2-10}) 또는 2 내지 6개(C_{2-6})의 탄소 원자의 직쇄 1가 탄화수소 라디칼, 또는 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소 원자의 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼이다. 알켄일기의 예는 에테닐, 프로펜-1-일, 프로펜-2-일, 알릴, 부테닐 및 4-메틸부테닐을 포함하나 이로 제한되지는 않는다.

[0056] "알킨일"이라는 용어는, 하나 이상, 하나의 실시양태에서, 1개 내지 5개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미하고, 상기 알킨일은 본원에 기재된 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환될 수 있다. 예를 들어, C_{2-6} 알킨일은 2 내지 6개의 탄소 원자의 직쇄 불포화된 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지쇄 불포화된 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 특정 실시양태에서, 상기 알킨일은 2 내지 20개(C_{2-20}), 2 내지 15개(C_{2-15}), 2 내지 10개(C_{2-10}) 또는 2 내지 6개(C_{2-6})의 탄소 원자의 직쇄 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소 원자의 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼이다. 알킨일기의 예는, 비제한적으로 에티닐($-C\equiv CH$), 프로핀일(모든 이성질체, 예컨대 1-프로핀일($-C\equiv CCH_3$) 및 프로파길($-CH_2C\equiv CH$) 포함), 부틴일(모든 이성질체, 예컨대 1-부틴-1-일 및 2-부틴-1-일 포함), 펜틴일(모든 이성질체, 예컨대 1-펜틴-1-일 및 1-메틸-2-부틴-1-일 포함), 및 헥신일(모든 이성질체, 예컨대 1-헥신-1-일 포함)을 포함한다.

[0057] "사이클로알킬"이라는 용어는, 본원에 기재된 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환될 수 있는 환형 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 하나의 실시양태에서, 사이클로알킬 기는, 포화되거나 또는 불포화되거나, 비방향족이고/이거나 스피로이고/이거나 비스피로이고/이거나 가교되고/되거나 비가교되고/되거나 융합된 바이사이클로로 기 일 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 사이클로알킬은 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 7개(C_{3-7})의 탄소 원자를 가진다. 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 데칼린 및 아다만틸을 포함하나 이로 제한되지는 않는다.

[0058] "아릴"이라는 용어는, 하나 이상의 방향족 탄소 고리를 함유하는 단환형 방향족기 및/또는 1가 다환형 방향족기를 의미하고, 이때 아릴은 임의적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환체 Q로 치환된다. 특정 실시양태에서, 상기 아릴은 6 내지 20개(C_{6-20}), 6 내지 15개(C_{6-15}) 또는 6 내지 10개(C_{6-10})의 고리 원자를 가진다. 아릴기의 예는 페닐, 나프틸, 플루오렌일, 아줄렌일, 안트릴, 페난트릴, 피렌일, 바이페닐 및 터페닐을 포함하나 이로 제한되지는 않는다. 또한, 아릴은 이환형 또는 삼환형 탄소 고리를 의미하며(이때, 고리 중 하나가 방향족이고, 다른 하나가 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나 또는 방향족일 수 있음), 예컨대 다이하이드로나프틸, 인텐일, 인단일 또는 테트라하이드로나프틸(테트라린일)이다.

[0059] "아르알킬" 또는 "아릴알킬"이라는 용어는, 하나 이상의 아릴 기로 치환된 1가 알킬 기를 나타내고, 이때 아르알킬 또는 아릴알킬은 본원에 기재된 하나 이상의 치환체 Q로 치환된다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 7 내지 30개(C_{7-30}), 7 내지 20개(C_{7-20}), 또는 7 내지 16개(C_{7-16})의 탄소 원자를 갖는다. 아르알킬 기의 예는, 비제한적으로, 벤질, 2-페닐에틸, 및 3-페닐프로필을 포함한다.

[0060] "헤테로아릴"이라는 용어는, 하나 이상의 방향족 고리를 함유하는 단환형 방향족기 및/또는 1가 다환형 방향족기(이때, 하나 이상의 방향족 고리는, O, S, N 및 P로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 고리에 함유함)를 의미한다. 헤테로아릴기는 방향족 고리를 통해 분자의 나머지에 결합된다. 헤테로아릴기의 각각의 고리는, 각각의 고리에서 헤테로 원자의 총 수가 4개 이하이고 각각의 고리가 하나 이상의 탄소 원자를 함유하는 한, 1개 또는 2개의 O 원자, 1개 또는 2개의 S 원자 및/또는 1개 내지 4개의 N 원자를 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 헤테로아릴은 5 내지 20개, 5 내지 15개 또는 5 내지 10개의 고리 원자를 가진다. 단환형 헤테로아릴기의 예는 퓨란일, 이미다졸일, 이소티아졸일, 이속사졸일, 옥사디아졸일, 옥사디아졸일, 옥사졸일, 피라진일, 피라졸일, 피리다진일, 피리딘일, 피리미딘일, 피롤일, 티아디아졸일, 티아졸일, 티엔일, 테트라졸일, 트리아진일 및 트리아자졸일을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 이환형 헤테로아릴기의 예는, 벤조퓨란일, 벤조이미다졸일, 벤조이속사졸일, 벤조피란일, 벤조티아디아졸일, 벤조티아졸일, 벤조티엔일, 벤조트리아자졸일, 벤조옥사졸일, 퓨로피리딘일, 이미다조피리딘일, 이미다조티아졸일, 인돌리진일, 인돌일, 인다졸일, 이소벤조퓨란일, 이소벤조티엔일, 이소인돌일, 이소퀴놀린일, 이소티아졸일, 나프티리딘일, 옥사졸로피리딘일,

프탈라진일, 프테리딘일, 퓨린일, 피리도피리딘, 피롤로피리딘, 퀴놀린일, 퀴옥살린일, 퀴아졸린일, 티아디아졸로피리미딘 및 티에노피리딘을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 삼환형 헤테로아릴기의 예는 아크리딘일, 벤즈인돌일, 카바졸일, 다이벤조퓨란일, 페리미딘일, 펜안트롤린일, 펜안트리딘일, 펜아르사진일, 펜아진일, 페노티아진일, 펜옥사진일, 및 잔텐일을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 또한, 특정 실시양태에서, 헤테로아릴은 본원에 기재된 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환될 수 있다.

[0061] "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알킬"이라는 용어는, 하나 이상의 헤테로아릴 기로 치환된 1가 알킬 기를 의미하고, 이때 알킬 및 헤테로아릴은 각각 본원에 정의되어 있다. 특정 실시양태에서, 헤테로아르알킬은 본원에 기재된 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환된다.

[0062] "헤테로사이클일" 또는 "헤테로환형"이라는 용어는, 하나 이상의 비-방향족 고리를 함유하되, 비-방향족 고리 원자들 중 하나 이상은 O, S, N, 또는 P로부터 독립적으로 선택되는 헤테로 원자이고 나머지 고리 원자는 탄소 원자인, 단환형 비-방향족 고리 시스템 및/또는 1가 다환형 고리 시스템을 의미한다. 특정 실시양태에서, 상기 헤테로사이클일 또는 헤테로환형기는 3 내지 20개, 3 내지 15개, 3 내지 10개, 3 내지 8개, 4 내지 7개 또는 5 내지 6개의 고리 원자를 가진다. 헤테로 사이클기는 방향족 고리를 통해 분자의 나머지에 결합된다. 특정 실시양태에서, 상기 헤테로사이클일은, 융합되거나 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있고 질소 또는 황 원자가 임의적으로 산화될 수 있고 질소 원자가 임의적으로 4급화(quaternized)될 수 있고 일부 고리가 부분적으로 또는 완전히 포화되거나 방향족일 수 있는, 단환형, 이환형, 삼환형 또는 사환형 고리 시스템이다. 상기 헤테로사이클일은 주요 구조의 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착되어 안정한 화합물을 생성할 수 있다. 이러한 헤테로환형 라디칼의 예는, 아제핀일, 벤조다이옥산일, 벤조다이옥솔일, 벤조푸라논일, 벤조피라논일, 벤조피란일, 벤조테트라하이드로퓨란일, 벤조테트라하이드로티엔일, 벤조티오피란일, 벤즈옥사진일, β -카볼린일, 크로만일, 크로몬일, 신놀린일, 쿠마린일, 데카하이드로이소퀴놀린일, 다이하이드로벤즈이소티아진일, 다이하이드로벤즈아이속사진일, 다이하이드로퓨릴, 다이하이드로이소인돌일, 다이하이드로피란일, 다이하이드로피라졸일, 다이하이드로피라진일, 다이하이드로피리딘일, 다이하이드로피리미딘일, 다이하이드로피롤일, 다이옥솔란일, 1,4-다이티안일, 퓨라논일, 이미다졸리딘일, 이미다졸린일, 인돌린일, 이소벤조테트라하이드로퓨란일, 이소벤조테트라하이드로티엔일, 이소크로만일, 이소쿠마린일, 이소인돌린일, 이소티아졸리딘일, 아이속사졸리딘일, 모폴린일, 옥타하이드로인돌일, 옥타하이드로이소인돌일, 옥사졸리디논일, 옥사졸리딘일, 옥시란일, 피페라진일, 피페리딘일, 4-피페리돈일, 피라졸리딘일, 피라졸린일, 피롤리딘일, 피롤린일, 퀴놀린일, 테트라하이드로퓨릴, 테트라하이드로이소퀴놀린일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티엔일, 티아모폴린일, 티아졸리딘일, 테트라하이드로퀴놀린일 및 1,3,5-트라이티안일을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 또한, 특정 실시양태에서, 헤테로환형은 본원에 기재된 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환될 수 있다.

[0063] "헤테로사이클릴알킬"이라는 용어는, 하나 이상의 헤테로사이클릴 기로 치환된 1가 알킬을 의미하고, 이때 알킬 및 헤테로사이클릴은 각각 본원에 정의되어 있다. 특정 실시양태에서, 헤테로아르알킬은 본원에 기재된 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환된다.

[0064] "알콕시"라는 용어는, -O-알킬을 의미하고, 이때 알킬은 본원에 정의되어 있다. 예를 들어, "C₁₋₆ 알콕시"라는 용어는 -O-C₁₋₆ 알킬을 나타낸다.

[0065] "할로젠", "할라이드" 또는 "할로"라는 용어는, 불소, 염소, 브롬, 및/또는 요오드를 의미한다.

[0066] "임의적으로 치환된"이라는 용어는, 기 또는 치환체, 예컨대 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴 기가 하나 이상의 치환체 Q로 치환될 수 있음을 나타내기 위한 의도이고, Q는 각각 독립적으로 예컨대, (a) 옥소(=O), 할로, 시아노(-CN), 나이트로(-NO₂), 및 펜타플루오로설펜일(-SF₅); (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬(하나 이상의, 하나의 양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 치환체 Q^a로 추가로 임의적으로 치환됨); 및 (c) -B(R^a)OR^d, -B(OR^a)OR^d, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -P(O)R^aR^d, -P(O)(OR^a)R^d, -P(O)(OR^a)(OR^d), -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c,

및 $-S(O)_2NR^bR^c$ 로부터 선택되고, 이때 각각의 R^a , R^b , R^c , 및 R^d 는, 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬(각각 하나 이상의, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 치환체 Q^a 로 임의적으로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c 는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(이는 하나 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 치환체 Q^a 로 임의적으로 치환됨)이다. 본원에 사용된 경우, 치환될 수 있는 모든 기는, 달리 명시하지 않는 한 "임의적으로 치환됨"이다.

[0067]

하나의 실시양태에서, 각각의 Q^a 는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로, 나이트로, 및 펜타플루오로설퍼닐 ($-SF_5$); 및 (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬; 및 (c) $-B(R^e)OR^g$, $-B(OR^e)OR^g$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-P(O)R^eR^h$, $-P(O)(OR^e)R^h$, $-P(O)(OR^e)(OR^h)$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$, 및 $-S(O)_2NR^fR^g$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 각각의 R^e , R^f , R^g , 및 R^h 는, 독립적으로 (i) 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이거나; 또는 (ii) R^f 및 R^g 는, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0068]

특정 실시양태에서, "광학적 활성" 및 "광학이성질체성 활성"은, 약 50% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 91% 이상, 약 92% 이상, 약 93% 이상, 약 94% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 약 99% 이상, 약 99.5% 또는 약 99.8% 이상의 광학이성질체 과잉도를 갖는 분자들의 집합을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 해당 라세미체의 총 중량을 기준으로 약 95% 이상의 목적하는 광학이성질체 및 약 5% 이하의 덜 바람직한 광학이성질체를 포함한다.

[0069]

광학적 활성 화합물의 기재 시에, 접두사 R 및 S는, 키랄 중심의 분자의 절대적 배열을 나타내기 위해 사용된다. (+) 및 (-)은, 화합물의 광학 회전, 즉 광학적으로 활성인 화합물에 의해 편광면이 회전되는 방향을 나타내기 위해 사용된다. 상기 (-) 접두사는 상기 화합물이 좌선성이라는 것을 나타내는데, 이는 상기 화합물이 편광면을 왼쪽 또는 반시계방향으로 회전시킨다는 것이다. 상기 (+) 접두사는 상기 화합물이 우선성이라는 것을 나타내는데, 이는 상기 화합물이 편광면을 오른쪽 또는 시계방향으로 회전시킨다는 것이다. 그러나, 광학 회전의 표시((+) 및 (-))는 분자의 절대 배열(R 및 S)과는 관계가 없다.

[0070]

"동위원소의 변이체"라는 용어는 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 동위원소를 비-천연적 비율로 포함하는 화합물을 의미한다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소의 변이체"는, 하나 이상의 동위원소, 예컨대, 비제한적으로, 수소 (1H), 중수소 (2H), 삼중수소 (3H), 탄소-11 (^{11}C), 탄소-12 (^{12}C), 탄소-13 (^{13}C), 탄소-14 (^{14}C), 질소-13 (^{13}N), 질소-14 (^{14}N), 질소-15 (^{15}N), 산소-14 (^{14}O), 산소-15 (^{15}O), 산소-16 (^{16}O), 산소-17 (^{17}O), 산소-18 (^{18}O), 불소-17 (^{17}F), 불소-18 (^{18}F), 인-31 (^{31}P), 인-32 (^{32}P), 인-33 (^{33}P), 황-32 (^{32}S), 황-33 (^{33}S), 황-34 (^{34}S), 황-35 (^{35}S), 황-36 (^{36}S), 염소-35 (^{35}Cl), 염소-36 (^{36}Cl), 염소-37 (^{37}Cl), 브롬-79 (^{79}Br), 브롬-81 (^{81}Br), 요오드-123 (^{123}I), 요오드-125 (^{125}I), 요오드-127 (^{127}I), 요오드-129 (^{129}I), 및 요오드-131 (^{131}I)를 비-천연적 비율로 포함한다. 특정 실시양태에서, 안정한 형태의 화합물의 "동위원소의 변이체"는, 즉, 비-방사성이다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소의 변이체"는 하나 이상의 동위원소, 예컨대, 비제한적으로, 수소 (1H), 중수소 (2H), 탄소-12 (^{12}C), 탄소-13 (^{13}C), 질소-14 (^{14}N), 질소-15 (^{15}N), 산소-16 (^{16}O), 산소-17 (^{17}O), 산소-18 (^{18}O), 불소-17 (^{17}F), 인-31 (^{31}P), 황-32 (^{32}S), 황-33 (^{33}S), 황-34 (^{34}S), 황-36 (^{36}S), 염소-35 (^{35}Cl), 염소-37 (^{37}Cl), 브롬-79 (^{79}Br), 브롬-81 (^{81}Br), 및 요오드-127 (^{127}I)를 비-천연적 비율로 포함한다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소의 변이체"는 불안정한 형태, 즉, 방사성

이다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소의 변이체"는 하나 이상의 동위원소, 예컨대, 비제한적으로, 삼중수소 (^3H), 탄소-11 (^{11}C), 탄소-14 (^{14}C), 질소-13 (^{13}N), 산소-14 (^{14}O), 산소-15 (^{15}O), 불소-18 (^{18}F), 인-32 (^{32}P), 인-33 (^{33}P), 황-35 (^{35}S), 염소-36 (^{36}Cl), 요오드-123 (^{123}I), 요오드-125 (^{125}I), 요오드-129 (^{129}I), 및 요오드-131 (^{131}I)를 비-천연적 비율로 포함한다. 본원에 제공된 화합물에서, 당업계 숙련자의 판단에 따라 실현가능하게, 임의의 수소가 예를 들어 ^2H 일 수 있거나, 또는 임의의 탄소가 예를 들어 ^{13}C 일 수 있거나 또는 임의의 질소가 예를 들어 ^{15}N 일 수 있고, 임의의 산소가 예를 들어 ^{18}O 일 수 있는 것으로 이해될 것이다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소의 변이체"는 중수소를 비-천연적 비율로 포함한다.

[0071] "용매화물"이라는 용어는, 하나 이상의 용질 분자, 예를 들면 본원에 제공된 화합물, 및 화학량론적 양 또는 비화학량론적 양으로 존재하는 용매에 의해 형성된 착체 또는 응집체를 지칭한다. 적합한 용매는, 비제한적으로, 물, MeOH, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 및 아세트산을 포함한다. 특정 실시양태에서, 용매는 약학적으로 허용가능하다. 하나의 실시양태에서, 착체 또는 응집체는 결정질 형태로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 착체 또는 응집체는 비결정질 형태로 존재한다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물이다. 수화물의 예는, 비제한적으로, 반(hemi)수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물, 및 오수화물을 포함한다.

[0072] 생물학적 물질(예컨대, 핵산 분자, 폴리펩타이드, 숙주 세포 등)과 관련하여 사용되는 "자연발생적" 또는 "천연"이라는 용어는, 자연에서 발견되고 인간에 의해 조작되지 않은 물질을 의미한다. 유사하게, "비-자연발생적" 또는 "비-천연"은, 자연에서 발견되지 않거나, 인간에 의하여 구조적으로 개질되거나 합성된 물질을 의미한다.

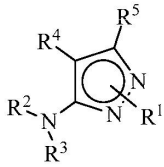
[0073] "RC 키나아제"라는 용어는 COPD 키나아제에서 조절된 것 또는 이의 변이체를 나타낸다. RC 키나아제 변이체는 천연 RC 키나아제와 실질적으로 동일한 단백질, 즉, 천연 RC 키나아제의 아미노산 서열과 비교할 때, 하나 이상의 자연적으로 또는 비자연적으로 발생하는 아미노산 삭제, 삽입, 또는 치환(예컨대, RC 키나아제 유도체, 상동체 및 단편)을 갖는 단백질을 포함한다. RC 키나아제 변이체의 아미노산 서열은, 천연 RC 키나아제에 대해 약 80% 이상 일치, 약 90% 이상 일치, 또는 약 95% 이상 일치한다. RC 키나아제의 몇가지 예는 미국특허 제 7,829,685에 기술되어 있고, 이의 개시내용 전체를 참조로써 본원에 인용한다.

[0074] "RC 키나아제-매개된 장애, 질환, 또는 증상" 및 "RC 키나아제에 의해 매개되는 장애, 질환, 또는 증상"이라는 용어는, 비정상적이거나 조절 장애의(예컨대 정상보다 적거나 더 많은) RC 키나아제 활성을 특징으로 하는 장애, 질환, 또는 증상을 나타낸다. 비정상적인 RC 키나아제 기능 활성은, 세포 내의 RC 키나아제 과발현, RC 키나아제를 정상적으로 발현하지 않는 세포 내의 RC 키나아제의 발현, 또는 예를 들어, RC 키나아제에서의 변이에 의해 야기되는 구조 활성화로 인한 조절장애의 결과로서 발생할 수 있다. RC 키나아제-매개된 장애, 질환, 또는 증상은 w전적으로 또는 부분적으로, 비정상적이거나 조절장애의 RC 키나아제 활성에 의해 매개될 수 있다. 특히, RC 키나아제-매개된 장애, 질환, 또는 증상은, RC 키나아제 활성의 조절이 기저 장애, 질환, 또는 증상에 대해 일부 효과를 나타내는 것, 예컨대 RC 키나아제 억제제가 치료 환자의 적어도 일부에서 약간의 개선을 나타내는 것이다.

[0075] "입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체"라는 용어는, "본원에 참조된 화합물의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 동위원소의 변이체; 또는 본원에 참조된 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 전구체; 또는 본원에 참조된 화합물의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 동위원소의 변이체의, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 전구체"와 동일한 의미를 갖는다.

[0076] **화합물**

[0077] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IA의 3,5-다이아미노피라졸 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(IA)

- [0078]
- [0079] 상기 식에서,
- [0080] R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0081] R^2 는 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0082] R^3 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;
- [0083] R^4 는 시아노, 아미노카본일, $-C(O)N=CR^{4a}R^{4b}$, 또는 $-C(O)NR^{4a}R^{4b}$ 이고, 이때
- [0084] R^{4a} 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0085] R^{4b} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;
- [0086] R^5 는 $-N(R^{5e})CR^{5a}R^{5c}R^{5d}$ 이고, 이때
- [0087] R^{5a} 는 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0088] R^{5c} 및 R^{5d} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0089] R^{5e} 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;
- [0090] 각각의 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , 및 R^{1d} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는 R^{1a} 및 R^{1c} 가, 이들이 부착되는 C 및 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는 R^{1b} 및 R^{1c} 가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;
- [0091] 이때, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환되고, 이때 각각의 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로, 나이트로, 및 펜타플루오로설파닐; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬(이들 각각은 추가로 임의적으로 하나 이상, 하나의 양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의, 치환체 Q^a 로 치환됨); 및 (c) $-B(R^a)OR^d$, $-B(OR^a)OR^d$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$,

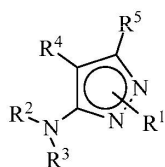
$-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^a\text{R}^d$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)\text{R}^d$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)(\text{OR}^d)$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, 및 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 로부터 선택되고, 이때, 각각의 R^a , R^b , R^c , 및 R^d 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬(이들 각각은 임의적으로 하나 이상, 하나의 양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의, 치환체 Q^a 로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c 가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴(이는 임의적으로 하나 이상, 하나의 양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 치환체 Q^a 로 치환됨)을 형성하고,

[0092]

이때 각각의 Q^a 는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로, 나이트로, 및 펜타플루오로설펜일; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬; 및 (c) $-\text{B}(\text{R}^e)\text{OR}^g$, $-\text{B}(\text{OR}^e)\text{OR}^g$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OR}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OC}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^e\text{R}^h$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)\text{R}^h$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)(\text{OR}^h)$, $-\text{SR}^e$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{SF}_5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, 및 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이때 각각의 R^e , R^f , R^g , 및 R^h 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬이거나; 또는 (iii) R^f 및 R^g 가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0093]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 하기 화학식 IA의 3,5-다이아미노피라졸 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(IA)

[0094]

상기 식에서,

[0095]

R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0096]

R^2 는 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 이고;

[0097]

R^3 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이고;

[0098]

R^4 는 시아노, 아미노카본일, $-\text{C}(\text{O})\text{N}=\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 이고, 이때

[0099]

R^{4a} 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0100]

R^{4b} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로

[0101]

사이클릴, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;

[0102] R^5 는 $-N(R^{5e})CR^{5a}R^{5c}R^{5d}$ 이고, 이때

[0103] R^{5a} 는 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0104] R^{5c} 및 R^{5d} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0105] R^{5e} 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;

[0106] 각각의 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , 및 R^{1d} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는 R^{1a} 및 R^{1c} 가, 이들이 부착되는 C 및 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는 R^{1b} 및 R^{1c} 가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0107] 이때, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환되고, 이때 각각의 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로, 나이트로, 및 펜타플루오로설판일; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬(이들 각각은 추가로 임의적으로 하나 이상, 하나의 양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의, 치환체 Q^a 로 치환됨); 및 (c) $-B(R^a)OR^d$, $-B(OR^a)OR^d$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-P(O)R^aR^d$, $-P(O)(OR^a)R^d$, $-P(O)(OR^a)(OR^d)$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$, 및 $-S(O)_2NR^bR^c$ 로부터 선택되고, 이때, 각각의 R^a , R^b , R^c , 및 R^d 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬(이들 각각은 임의적으로 하나 이상, 하나의 양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의, 치환체 Q^a 로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c 가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴(이는 임의적으로 하나 이상, 하나의 양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 치환체 Q^a 로 치환됨)을 형성하고,

[0108] 이때 각각의 Q^a 는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로, 나이트로, 및 펜타플루오로설판일; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬; 및 (c) $-B(R^e)OR^g$, $-B(OR^e)OR^g$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-P(O)R^eR^h$, $-P(O)(OR^e)R^h$, $-P(O)(OR^e)(OR^h)$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-SF_5$, $-S(O)NR^fR^g$, 및 $-S(O)_2NR^fR^g$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이때 각각의 R^e , R^f , R^g , 및 R^h 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로

테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴-C₁₋₆ 알킬이거나; 또는 (iii) R^f 및 R^g가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0109] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 3,5-다이아미노피라졸 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(I)

[0110]

[0111] R¹은 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0112] R²는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0113] R³는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이고;

[0114] R⁴는 시아노, 아미노카본일, -C(O)N=CR^{4a}R^{4b}, 또는 -C(O)NR^{4a}R^{4b}이고, 이때

[0115] R^{4a}는 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0116] R^{4b}는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이고;

[0117] R⁵는 -N(R^{5e})CR^{5a}R^{5c}R^{5d}이고, 이때

[0118] R^{5a}는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0119] R^{5c} 및 R^{5d}는 각각 독립적으로 수소, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0120] R^{5e}는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이고;

[0121] 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는 R^{1a} 및 R^{1c}가, 이들이 부착되는 C 및 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는 R^{1b} 및 R^{1c}가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0122] 이때, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환되고, 이때 각각의 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로, 나이트로, 및 펜타플루오로설파닐; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴-C₁₋₆ 알킬(이들 각각은 추가로 임의적으로 하나 이상, 하나의

양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의, 치환체 Q^a 로 치환됨); 및 (c) $-B(R^a)OR^d$, $-B(OR^a)OR^d$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-P(O)R^aR^d$, $-P(O)(OR^a)R^d$, $-P(O)(OR^a)(OR^d)$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$, 및 $-S(O)_2NR^bR^c$ 로부터 선택되고, 이때, 각각의 R^a , R^b , R^c , 및 R^d 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬(이들 각각은 임의적으로 하나 이상, 하나의 양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의, 치환체 Q^a 로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c 가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴(이는 임의적으로 하나 이상, 하나의 양태에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 치환체 Q^a 로 치환됨)을 형성하고,

[0123] 이때 각각의 Q^a 는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로, 나이트로, 및 펜타플루오로설파닐; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬; 및 (c) $-B(R^e)OR^g$, $-B(OR^e)OR^g$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-P(O)R^eR^h$, $-P(O)(OR^e)R^h$, $-P(O)(OR^e)(OR^h)$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-SF_5$, $-S(O)NR^fR^g$, 및 $-S(O)_2NR^fR^g$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이때 각각의 R^e , R^f , R^g , 및 R^h 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬이거나; 또는 (iii) R^f 및 R^g 가, 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0124] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 화학식 IA 또는 I의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공하고, 이때

[0125] R^1 및 R^3 은 수소이고;

[0126] R^2 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 또는 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환되는, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고, 알킬 및 알콕시는 각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환되고;

[0127] R^4 는 시아노, 아미노카본일, $-C(O)N=CR^{4a}R^{4b}$, 또는 $-C(O)NR^{4a}R^{4b}$ 이고;

[0128] R^5 는 $-N(R^{5e})CR^{5a}R^{5c}R^{5d}$ 이고;

[0129] R^{5a} 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 또는 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환되는, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 (a) 할로, 시아노, 나이트로, 및 펜타플루오로설파닐; (b) C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴(이들 각각은 추가로 하나 이상의 치환체 Q^a 로 임의적으로 치환됨); 및 (c) $-B(R^{1a})OR^{1d}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-OR^{1a}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, 및 $-S(O)_2R^{1a}$ 로부터 선택되고,

- [0130] R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , 및 Q^a 는 각각 본원에 정의되어 있다.
- [0131] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 IA 또는 I의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공하고, 이때
- [0132] R^1 및 R^3 는 수소이고;
- [0133] R^2 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 또는 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환되는, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 클로로, 메틸, 부틸, 및 메톡시로부터 선택되고;
- [0134] R^4 는 시아노, 아미노카본일, $-C(O)N=CR^{4a}R^{4b}$, 또는 $-C(O)NR^{4a}R^{4b}$ 이고;
- [0135] R^5 는 $-N(R^{5e})CR^{5a}R^{5c}R^{5d}$ 이고;
- [0136] R^{5a} 는, 각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환되는 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴(이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 나이트로, 펜타플루오로설파닐, 메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 페닐티오메틸, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 티엔일, 트리아졸일, 피리딘일, 벤즈이미다졸일, 메틸피페라진일, 테트라하이드로피롤일, 모폴린일, 하이드록실, 메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 플루오로벤질옥시, 클로로티아졸일메톡시, 피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리딘일옥시, 하이드록시에톡시, 하이드록시카본일메톡시, 아미노, 다이메틸아미노, 하이드록시보릴, 아세틸, 벤질옥시카본일, 메틸설포닐, 및 페닐설포닐로부터 선택됨)이고;
- [0137] R^{4a} , R^{4b} , R^{5c} , R^{5d} , 및 R^{5e} 는 각각 본원에 정의되어 있다.
- [0138] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 IA 또는 I의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공하고, 이때
- [0139] R^1 및 R^3 는 수소이고;
- [0140] R^2 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환되는 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 또는 피리딘일이고;
- [0141] R^4 는 시아노, 아미노카본일, 또는 $-C(O)N=CHR^{4a}$ 이고;
- [0142] R^5 는 $-NHCH_2R^{5a}$ 이고;
- [0143] R^{5a} 는 페닐, 나프틸, 퓨란일, 피롤일, 티엔일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피리딘일, 피라진일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸일, 4H-벤조[d][1,3]다이옥신일, 테트라하이드로피롤일, 피페리딘일, 또는 피페라진일(이들 각각은 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환됨)이고;
- [0144] R^{4a} 및 Q는 각각 본원에 정의되어 있다.
- [0145] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 IA 또는 I의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공하고, 이때
- [0146] R^1 및 R^3 는 수소이고;
- [0147] R^2 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환되는 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 또는 피리딘일(이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 할로, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로

부터 선택되고, 이때 알킬 및 알콕시는 각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환됨)이고;

[0148] R^4 는 시아노, 아미노카본일, 또는 $-C(O)N=CHR^{4a}$ 이고;

[0149] R^5 는 $-NHCH_2R^{5a}$ 이고;

[0150] R^{5a} 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 페닐, 나프틸, 푸란일 피롤일, 티엔일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피리딘일, 피라진일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸일, 4H-벤조[d][1,3]다이옥신일, 테트라하이드로피롤일, 피페리딘일, 또는 피페라진일(이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 (a) 할로, 시아노, 나이트로, 및 펜타플루오로설파닐; (b) C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴(이들 각각은 하나 이상의 치환체 Q^a 로 임의적으로 치환됨) 및 (c) $-B(R^{1a})OR^{1d}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-OR^{1a}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)_2R^{1a}$ 로부터 선택됨)이고;

[0151] R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{4a} , 및 Q^a 는 각각 본원에 정의되어 있다.

[0152] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 IA 또는 I의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공하고, 이때

[0153] R^1 및 R^3 는 수소이고;

[0154] R^2 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환되는 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 또는 피리딘일(이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 클로로, 메틸, 부틸, 및 메톡시로 부터 선택됨)이고;

[0155] R^4 는 시아노, 아미노카본일, 또는 $-C(O)N=CH$ (메톡시페닐)이고;

[0156] R^5 는 $-NHCH_2R^{5a}$ 이고;

[0157] R^{5a} 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 페닐, 나프틸, 푸란일 피롤일, 티엔일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피리딘일, 피라진일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸일, 4H-벤조[d][1,3]다이옥신일, 테트라하이드로피롤일, 피페리딘일, 또는 피페라진일이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 나이트로, 펜타플루오로설파닐, 메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 페닐티오메틸, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 티엔일, 트리아아졸일, 피리딘일, 벤즈이미다졸일, 메틸피페라진일, 테트라하이드로피롤일, 모폴린일, 하이드록실, 메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 플루오로벤질옥시, 클로로티아졸일메톡시, 피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리딘일옥시, 하이드록시에톡시, 하이드록시카본일메톡시, 아미노, 다이메틸아미노, 하이드록시보릴, 아세틸, 벤질옥시카본일, 메틸설펜일, 및 페닐설펜일로부터 선택된다.

[0158] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 IA 또는 I의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공하고, 이때

[0159] R^1 및 R^3 는 수소이고;

[0160] R^2 는 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3,4-다이클로로페닐, 3,5-다이클로로페닐, 2,3,4,5-테트라클로로페닐, 4-시아노페닐, 4-나이트로페닐, 4-t-부틸페닐, 3,5-다이메틸페닐, 4-메톡시페닐, 또는 피리딘-3-일이고;

[0161] R^4 는 시아노, 아미노카본일, 또는 $-C(O)N=CH$ (4-메톡시페닐)이고;

- [0162] R^5 는 $-NHCH_2R^{5a}$ 이고;
- [0163] R^{5a} 는 (i) 페닐 또는 나프트-1-일; (ii) 4-클로로페닐, 4-시아노페닐, 4-나이트로페닐, 4-펜타플루오로설펜일페닐, 4-트라이플루오로메틸페닐, 2-티엔-2-일페닐, 4-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐, 4-피리딘-2-일페닐, 4-(벤즈이미다졸-1-일)페닐, 4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-(2-하이드록시에톡시)페닐, 4-(2-하이드록시에톡시)페닐, 4-(4-플루오로벤질옥시)페닐, 3-(피리미딘-2-일옥시)페닐, 2-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-(피리미딘-2-일옥시)페닐, 4-(4-트라이플루오로메틸피리미딘-2-일옥시)페닐, 4-(5-트라이플루오로메틸피리딘-2-일옥시)페닐, 4-(피리미딘-2-일옥시)페닐, 4-(5-트라이플루오로메틸피리딘-2-일옥시)페닐, 2-(하이드록시카본일메톡시)페닐, 또는 4-메틸설펜일페닐; (iii) 2-플루오로-6-클로로페닐, 4-플루오로-3-시아노페닐, 4-플루오로-2-메틸페닐, 4-플루오로-2-하이드록시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 3-플루오로-4-트라이플루오로메톡시-페닐, 2,4-다이클로로페닐, 2-클로로-6-하이드록시페닐, 4-클로로-2-하이드록시페닐, 5-클로로-2-하이드록시페닐, 5-브로모-2-하이드록시페닐, 2-나이트로-5-하이드록시페닐, 3-나이트로-4-하이드록시페닐, 4-나이트로-3-하이드록시페닐, 5-나이트로-2-하이드록시페닐, 3-나이트로-4-메톡시페닐, 5-트라이플루오로메틸-2-메톡시페닐, 2-하이드록시-4-메틸페닐, 2,4-다이하이드록시페닐, 2,5-다이하이드록시페닐, 2-하이드록시-3-메톡시페닐, 2-하이드록시-4-메톡시페닐, 2-하이드록시-6-메톡시페닐, 4-하이드록시-3-메톡시페닐, 3-하이드록시-4-다이플루오로메톡시페닐, 3-메톡시-4-(2-클로로티아졸-5-일메톡시)페닐, 또는 5-(하이드록시보틸)-2-메톡시페닐; (iv) 3,5-다이플루오로-4-하이드록시페닐, 2,4-다이클로로-6-하이드록시페닐, 2,3-다이메틸-4-메톡시페닐, 4-하이드록시-3,5-다이메틸페닐, 4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐, 4-하이드록시-3,5-다이메틸페닐, 2,4,6-트리아하이드록시페닐, 3-하이드록시-4,5-다이메톡시페닐, 또는 4-하이드록시-5-메톡시-3-다이메틸아미노페닐; (v) 5-(4-클로로페닐)퓨란-2-일, 5-(하이드록시메틸)퓨란-2-일, 피롤-2-일, 피롤-3-일, 1-페닐설펜일피롤-2-일, 티엔-2-일, 2-(피리딘-2-일)티엔-5-일, 3-(4-플루오로페닐)피라졸-4-일, 3-클로로-5-트라이플루오로메틸피라졸-4-일, 1-메틸-3-페닐티오메틸-5-클로로피라졸-4-일, 1-메틸-3-트라이플루오로메틸-5-클로로피라졸-4-일, 3-(4-플루오로페닐)피라졸-4-일, 이미다졸-4-일, 2-에틸-5-메틸이미다졸-4-일, 2-페닐-5-클로로이미다졸-4-일, 5-메틸이속사졸-5-일, 2-클로로-티아졸-5-일, 2-아미노티아졸-5-일, 4-메틸티아졸-5-일, 2-테트라하이드로피롤-1-일피리딘-3-일, 3-테트라하이드로피롤-1-일피리딘-5-일, 2-(모폴린-4-일)피리딘-5-일, 2-클로로피리딘-3-일, 2-클로로피리딘-5-일, 2-클로로피리딘-6-일, 3-플루오로피리딘-2-일, 2-메톡시피리딘-5-일, 피라진-2-일, 3,5-다이클로로피라진-2-일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸-5-일, 2-메틸인돌-3-일, 1-메틸-2-클로로인돌-3-일, 4,5,6,7-테트라플루오로인돌-3-일, 6-플루오로-4H-벤조[d][1,3]다이옥신-8-일, 또는 벤즈이미다졸-2-일; 또는 (vi) 1-(벤질옥시카본일)테트라하이드로피롤-2-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸설펜일피페리딘-4-일, 또는 4-아세틸피페라진-1-일이다.
- [0164] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 화학식 IA 또는 I의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공하되, 이때
- [0165] R^1 및 R^3 는 수소이고;
- [0166] R^2 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 헤테로아릴(이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 할로, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고, 이때 알킬 및 알콕시는 각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환됨)이고;
- [0167] R^4 는 아미노카본일이고;
- [0168] R^5 는 $-N(R^{5e})CR^{5a}R^{5c}R^{5d}$ 이고;
- [0169] R^{5a} 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환되는 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴(이때 각각의 Q는 독립적으로 (a) 할로, 시아노, 나이트로, 및 펜타플루오로설펜일; (b) C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴(이들 각각은 추가로 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환됨));

및 (c) $-B(R^{1a})OR^{1d}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-OR^{1a}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, 및 $-S(O)_2R^{1a}$ 로부터 선택됨)이고;

[0170] R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , 및 Q^a 는 각각 본원에 정의되어 있다.

[0171] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 IA 또는 I의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공하되, 이때

[0172] R^1 및 R^3 는 수소이고;

[0173] R^2 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 헤테로아릴(이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 클로로, 메틸, 부틸, 및 메톡시로부터 선택됨)이고;

[0174] R^4 는 아미노카본일이고;

[0175] R^5 는 $-N(R^{5e})CR^{5a}R^{5c}R^{5d}$ 이고;

[0176] R^{5a} 는, 각각 하나 이상의 치환체 Q로 임의적으로 치환되는 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴(이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 나이트로, 펜타플루오로설파닐, 메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 페닐티오메틸, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 티엔일, 트리아졸일, 피리딘일, 벤즈이미다졸일, 메틸피페라진일, 테트라하이드로피롤일, 모폴린일, 하이드록실, 메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 플루오로벤질옥시, 클로로티아졸일메톡시, 피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리딘일옥시, 하이드록시메톡시, 하이드록시카본일메톡시, 아미노, 다이메틸아미노, 하이드록시보릴, 아세틸, 벤질옥시카본일, 메틸설펜일, 및 페닐설펜일로부터 선택됨)이고;

[0177] R^{4a} , R^{4b} , R^{5c} , R^{5d} , 및 R^{5e} 는 각각 본원에 정의되어 있다.

[0178] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 IA 또는 I의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공하되, 이때

[0179] R^1 및 R^3 는 수소이고;

[0180] R^2 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환되는 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 또는 피리딘일이고;

[0181] R^4 는 아미노카본일이고;

[0182] R^5 는 $-NHCH_2R^{5a}$ 이고;

[0183] R^{5a} 는 페닐, 나프틸, 퓨란일, 피롤일, 티엔일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피리딘일, 피라진일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸일, 4H-벤조[d][1,3]다이옥신일, 테트라하이드로피롤일, 피페리딘일, 또는 피페라진일(이들 각각은 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환됨)이고;

[0184] R^{4a} 및 Q는 각각 본원에 정의되어 있다.

[0185] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 IA 또는 I의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공하되, 이때

[0186] R^1 및 R^3 는 수소이고;

[0187] R^2 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환되는 사이클로프로필, 사이클로헥실,

페닐, 또는 피리딘일(이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 할로, C₁₋₆ 알킬, 및 C₁₋₆ 알콕시로 부터 선택되고, 이때 알킬 및 알콕시는 각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a로 치환됨)이고;

[0188] R⁴는 아미노카본일이고;

[0189] R⁵는 -NHCH₂R^{5a}이고;

[0190] R^{5a}는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환되는 페닐, 나프틸, 퓨란일 피롤일, 티엔일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피리딘일, 피라진일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸일, 4H-벤조[d][1,3]다이옥신일, 테트라하이드로피롤일, 피페리딘일, 또는 피페라진일(이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 (a) 할로, 시아노, 나이트로, 및 펜타플루오로설파닐; (b) C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₄ 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴(각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a로 치환됨) 및 (c) -B(R^{1a})OR^{1d}, (O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -OR^{1a}, -NR^{1b}R^{1c}, 및 -S(O)₂R^{1a}이고;

[0191] R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{4a}, 및 Q^a는 각각 본원에 정의되어 있다.

[0192] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 IA 또는 I의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공하되, 이때

[0193] R¹ 및 R³는 수소이고;

[0194] R²는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환되는 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 또는 피리딘일이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 클로로, 메틸, 부틸, 및 메톡시로부터 선택되고;

[0195] R⁴는 아미노카본일이고;

[0196] R⁵는 -NHCH₂R^{5a}이고;

[0197] R^{5a}는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환되는 페닐, 나프틸, 퓨란일 피롤일, 티엔일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피리딘일, 피라진일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸일, 4H-벤조[d][1,3]다이옥신일, 테트라하이드로피롤일, 피페리딘일, 또는 피페라진일이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 나이트로, 펜타플루오로설파닐, 메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 페닐티오메틸, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 티엔일, 트리아아졸일, 피리딘일, 벤즈이미다졸일, 메틸피페라진일, 테트라하이드로피롤일, 모폴린일, 하이드록실, 메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 플루오로벤질옥시, 클로로티아졸일메톡시, 피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리딘일옥시, 하이드록시에톡시, 하이드록시카본일메톡시, 아미노, 다이메틸아미노, 하이드록시보릴, 아세틸, 벤질옥시카본일, 메틸설펜일, 및 페닐설펜일로부터 선택된다.

[0198] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 IA 또는 I의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공하되, 이때

[0199] R¹ 및 R³는 수소이고;

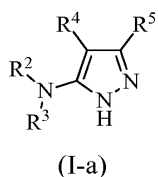
[0200] R²는 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3,4-다이클로로페닐, 3,5-다이클로로페닐, 2,3,4,5-테트라클로로페닐, 4-시아노페닐, 4-나이트로페닐, 4-t-부틸페닐, 3,5-다이메틸페닐, 4-메톡시페닐, 또는 피리딘-3-일이고;

[0201] R⁴는 아미노카본일이고;

[0202] R^5 는 $-NHCH_2R^{5a}$ 이고;

[0203] R^{5a} 는 (i) 페닐 또는 나프트-1-일; (ii) 4-클로로페닐, 4-시아노페닐, 4-나이트로페닐, 4-펜타플루오로설펜일페닐, 4-트라이플루오로메틸페닐, 2-티엔-2-일페닐, 4-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐, 4-피리딘-2-일페닐, 4-(벤즈이미다졸-1-일)페닐, 4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-(2-하이드록시에톡시)페닐, 4-(2-하이드록시에톡시)페닐, 4-(4-플루오로벤질옥시)페닐, 3-(피리미딘-2-일옥시)페닐, 2-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-(피리미딘-2-일옥시)페닐, 4-(4-트라이플루오로메틸피리미딘-2-일옥시)페닐, 4-(5-트라이플루오로메틸피리딘-2-일옥시)페닐, 4-(피리미딘-2-일옥시)페닐, 4-(5-트라이플루오로메틸피리딘-2-일옥시)페닐, 2-(하이드록시카본일메톡시)페닐, 또는 4-메틸설펜일페닐; (iii) 2-플루오로-6-클로로페닐, 4-플루오로-3-시아노페닐, 4-플루오로-2-메틸페닐, 4-플루오로-2-하이드록시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 3-플루오로-4-트라이플루오로메톡시-페닐, 2,4-다이클로로페닐, 2-클로로-6-하이드록시페닐, 4-클로로-2-하이드록시페닐, 5-클로로-2-하이드록시페닐, 5-브로모-2-하이드록시페닐, 2-나이트로-5-하이드록시페닐, 3-나이트로-4-하이드록시페닐, 4-나이트로-3-하이드록시페닐, 5-나이트로-2-하이드록시페닐, 3-나이트로-4-메톡시페닐, 5-트라이플루오로메틸-2-메톡시페닐, 2-하이드록시-4-메틸페닐, 2,4-다이하이드록시페닐, 2,5-다이하이드록시페닐, 2-하이드록시-3-메톡시페닐, 2-하이드록시-4-메톡시페닐, 2-하이드록시-6-메톡시페닐, 4-하이드록시-3-메톡시페닐, 3-하이드록시-4-다이플루오로메톡시페닐, 3-메톡시-4-(2-클로로티아졸-5-일메톡시)페닐, 또는 5-(하이드록시보틸)-2-메톡시페닐; (iv) 3,5-다이플루오로-4-하이드록시페닐, 2,4-다이클로로-6-하이드록시페닐, 2,3-다이메틸-4-메톡시페닐, 4-하이드록시-3,5-다이메틸페닐, 4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐, 4-하이드록시-3,5-다이메틸페닐, 2,4,6-트라이하이드록시페닐, 3-하이드록시-4,5-다이메톡시페닐, 또는 4-하이드록시-5-메톡시-3-다이메틸아미노페닐; (v) 5-(4-클로로페닐)피란-2-일, 5-(하이드록시메틸)피란-2-일, 피롤-2-일, 피롤-3-일, 1-페닐설펜일피롤-2-일, 티엔-2-일, 2-(피리딘-2-일)티엔-5-일, 3-(4-플루오로페닐)피라졸-4-일, 3-클로로-5-트라이플루오로메틸피라졸-4-일, 1-메틸-3-페닐티오메틸-5-클로로피라졸-4-일, 1-메틸-3-트라이플루오로메틸-5-클로로피라졸-4-일, 3-(4-플루오로페닐)피라졸-4-일, 이미다졸-4-일, 2-에틸-5-메틸이미다졸-4-일, 2-페닐-5-클로로이미다졸-4-일, 5-메틸이속사졸-5-일, 2-클로로-티아졸-5-일, 2-아미노티아졸-5-일, 4-메틸티아졸-5-일, 2-테트라하이드로피롤-1-일피리딘-3-일, 3-테트라하이드로피롤-1-일피리딘-5-일, 2-(모폴린-4-일)피리딘-5-일, 2-클로로피리딘-3-일, 2-클로로피리딘-5-일, 2-클로로피리딘-6-일, 3-플루오로피리딘-2-일, 2-메톡시피리딘-5-일, 피라진-2-일, 3,5-다이클로로피라진-2-일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸-5-일, 2-메틸인돌-3-일, 1-메틸-2-클로로인돌-3-일, 4,5,6,7-테트라플루오로인돌-3-일, 6-플루오로-4H-벤조[d][1,3]다이옥신-8-일, 또는 벤즈이미다졸-2-일; 또는 (vi) 1-(벤질옥시카본일)테트라하이드로피롤-2-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸설펜일피페리딘-4-일, 또는 4-아세틸피페라진-1-일로부터 선택된다.

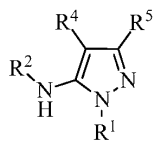
[0204] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I-a의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



[0205] 상기 식에서, R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 본원에 정의되어 있다.

[0206]

[0207] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I-b의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

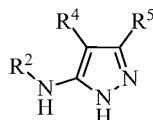


(I-b)

[0208]

[0209] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^4 , 및 R^5 는 각각 본원에 정의되어 있다.

[0210] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I-c의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

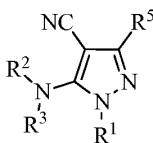


(I-c)

[0211]

[0212] 상기 식에서, R^2 , R^4 , 및 R^5 는 각각 본원에 정의되어 있다.

[0213] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

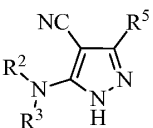


(II)

[0214]

[0215] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^5 는 각각 본원에 정의되어 있다.

[0216] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II-a의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

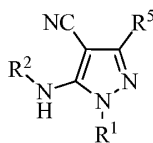


(II-a)

[0217]

[0218] 상기 식에서, R^2 , R^3 , 및 R^5 는 각각 본원에 정의되어 있다.

[0219] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II-b의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

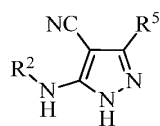


(II-b)

[0220]

[0221] 상기 식에서, R^1 , R^2 , 및 R^5 는 각각 본원에 정의되어 있다.

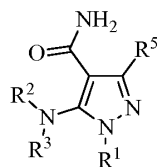
[0222] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II-c의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(II-c)

[0223] 상기 식에서, R^2 및 R^5 는 각각 본원에 정의되어 있다.

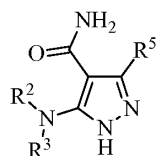
[0225] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(III)

[0226] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^5 는 각각 본원에 정의되어 있다.

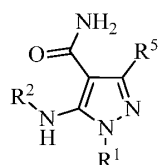
[0227] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 III-a의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(III-a)

[0229] 상기 식에서, R^2 , R^3 및 R^5 는 각각 본원에 정의되어 있다.

[0230] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 III-b의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

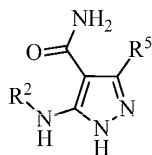


(III-b)

[0232] 상기 식에서, R^1 , R^2 , 및 R^5 는 각각 본원에 정의되어 있다.

[0233] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 III-c의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

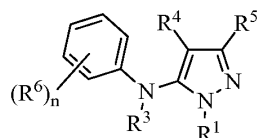
용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(III-c)

상기 식에서, R^2 및 R^5 는 각각 본원에 정의되어 있다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IV의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(IV)

상기 식에서,

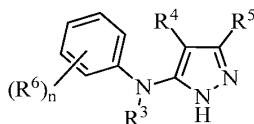
각각의 R^6 는 독립적으로 (a) 시아노, 할로, 또는 나이트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴(이는 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q 또는 Q^a 로 치환됨); 또는 (c) $-B(R^{1a})OR^{1d}$,

$-B(OR^{1a})OR^{1d}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^aC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이고;

n은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , Q, 및 Q^a 는 각각 본원에 정의되어 있다.

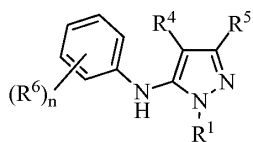
하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IV-a의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(IV-a)

상기 식에서, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , 및 n은 각각 본원에 정의되어 있다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IV-b의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

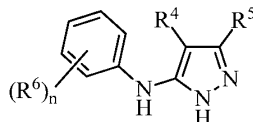


(IV-b)

[0248]

[0249] 상기 식에서, R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

[0250] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IV-c의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

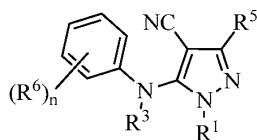


(IV-c)

[0251]

[0252] 상기 식에서, R^4 , R^5 , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

[0253] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 V의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

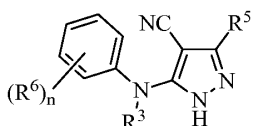


(V)

[0254]

[0255] 상기 식에서, R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

[0256] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 V-a의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

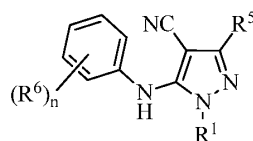


(V-a)

[0257]

[0258] 상기 식에서, R^3 , R^5 , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

[0259] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 V-b의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

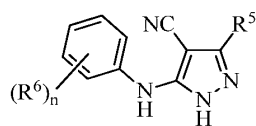


(V-b)

[0260]

[0261] 상기 식에서, R^1 , R^5 , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

[0262] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 V-c의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

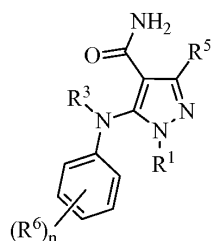


(V-c)

[0263]

[0264] 상기 식에서, R^5 , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

[0265] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VI의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

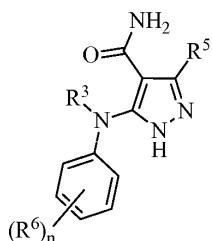


(VI)

[0266]

[0267] 상기 식에서, R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

[0268] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VI-a의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

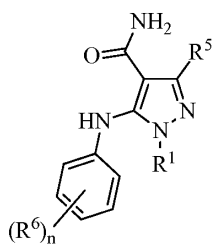


(VI-a)

[0269]

[0270] 상기 식에서, R^3 , R^5 , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

[0271] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VI-b의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(VI-b)

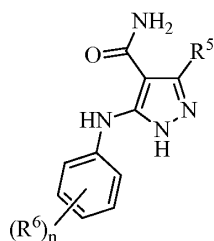
[0272]

상기 식에서, R^1 , R^5 , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

[0273]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VI-c의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

[0274]



(VI-c)

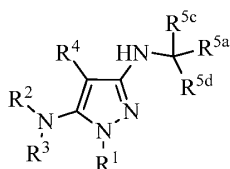
[0275]

상기 식에서, R^5 , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

[0276]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XIII의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

[0277]



(XIII)

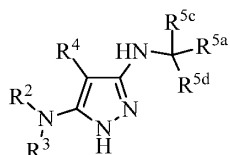
[0278]

상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5c} , 및 R^{5d} 는 각각 본원에 정의되어 있다.

[0279]

하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XIII-a의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

[0280]



(XIII-a)

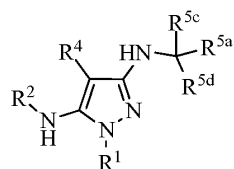
[0281]

상기 식에서, R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5c} , 및 R^{5d} 는 각각 본원에 정의되어 있다.

[0282]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XIII-b의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

[0283]

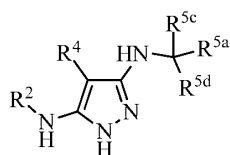


(XIII-b)

[0284]

[0285] 상기 식에서, R¹, R², R⁴, R⁵ᵃ, R⁵ᵇ, 및 R⁵ᶜ는 각각 본원에 정의되어 있다.

[0286] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XIII-c의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

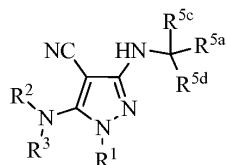


(XIII-c)

[0287]

[0288] 상기 식에서, R², R⁴, R⁵ᵃ, R⁵ᵇ, 및 R⁵ᶜ는 각각 본원에 정의되어 있다.

[0289] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XIV의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

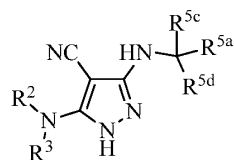


(XIV)

[0290]

[0291] 상기 식에서, R¹, R², R³, R⁵ᵃ, R⁵ᵇ, 및 R⁵ᶜ는 각각 본원에 정의되어 있다.

[0292] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XIV-a의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

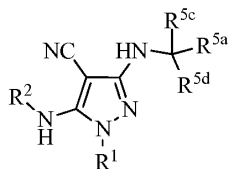


(XIV-a)

[0293]

[0294] 상기 식에서, R², R³, R⁵ᵃ, R⁵ᵇ, 및 R⁵ᶜ는 각각 본원에 정의되어 있다.

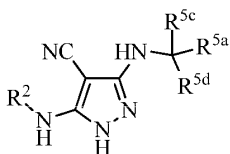
[0295] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XIV-b의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(XIV-b)

상기 식에서, R^1 , R^2 , R^{5a} , R^{5c} , 및 R^{5d} 는 각각 본원에 정의되어 있다.

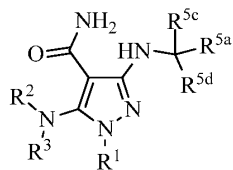
또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XIV-c의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(XIV-c)

상기 식에서, R^2 , R^{5a} , R^{5c} , 및 R^{5d} 는 각각 본원에 정의되어 있다.

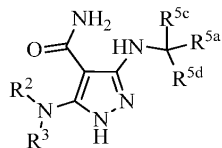
또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XV의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(XV)

상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} , R^{5c} , 및 R^{5d} 는 각각 본원에 정의되어 있다.

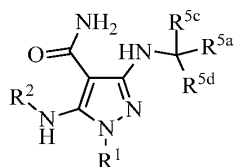
하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XIV-a의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(XIV-a)

상기 식에서, R^2 , R^3 , R^{5a} , R^{5c} , 및 R^{5d} 는 각각 본원에 정의되어 있다.

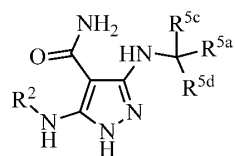
또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XIV-b의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(XIV-b)

상기 식에서, R^1 , R^2 , R^{5a} , R^{5c} , 및 R^{5d} 는 각각 본원에 정의되어 있다.

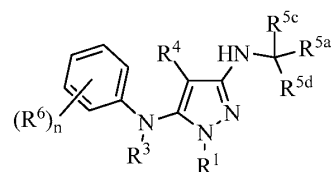
또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XIV-c의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(XIV-c)

상기 식에서, R^2 , R^{5a} , R^{5c} , 및 R^{5d} 는 각각 본원에 정의되어 있다.

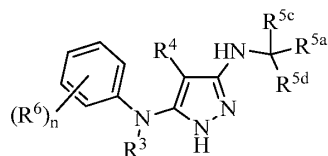
또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XV의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(XV)

상기 식에서, R^1 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

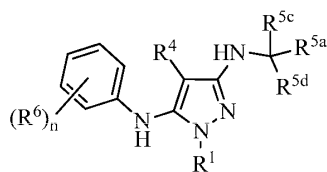
하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XV-a의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(XV-a)

상기 식에서, R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XV-b의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

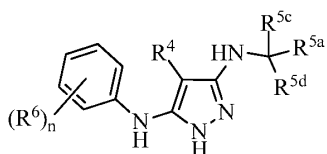


(XV-b)

[0320]

[0321] 상기 식에서, R^1 , R^4 , R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

[0322] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XV-c의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

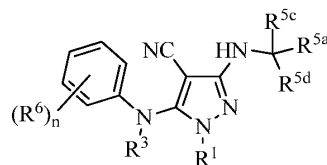


(XV-c)

[0323]

[0324] 상기 식에서, R^4 , R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

[0325] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XVI의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

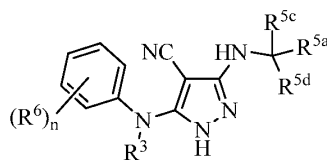


(XVI)

[0326]

[0327] 상기 식에서, R^1 , R^3 , R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

[0328] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XVI-a의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

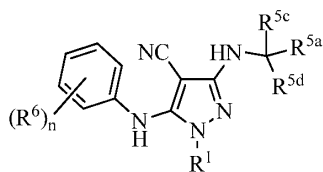


(XVI-a)

[0329]

[0330] 상기 식에서, R^3 , R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

[0331] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XVI-b의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

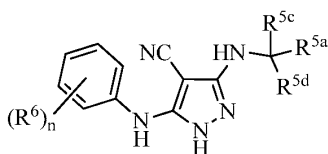


(XVI-b)

[0332]

[0333] 상기 식에서, R^1 , R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

[0334] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XVI-c의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

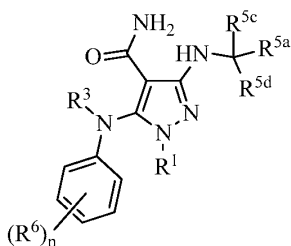


(XVI-c)

[0335]

[0336] 상기 식에서, R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

[0337] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XVII의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:

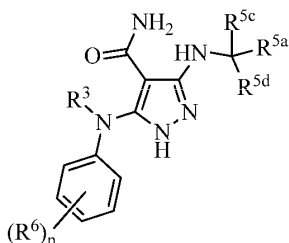


(XVII)

[0338]

[0339] 상기 식에서, R^1 , R^3 , R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

[0340] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XVII-a의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



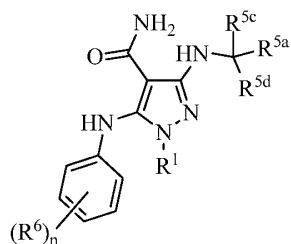
(XVII-a)

[0341]

[0342] 상기 식에서, R^3 , R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

[0343] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XVII-b의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

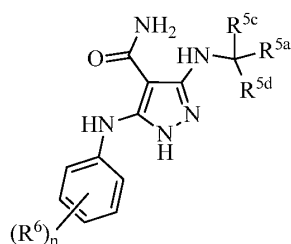
용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(XVII-b)

상기 식에서, R^1 , R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XVII-c의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 제공한다:



(XVII-c)

상기 식에서, R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , R^6 , 및 n 은 각각 본원에 정의되어 있다.

본원에 기술된 화학식(화학식 IA, I 내지 XVII, I-a 내지 XVII-a, I-b 내지 XVII-b, 및 I-c 내지 XVII-c 포함)에서 기 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , 및 n 은 본원에 추가로 정의되어 있다. 이러한 기에 대해 본원에 제공된 모든 실시양태의 조합이 이 개시 내용의 범위에 속한다.

특정 실시양태에서, R^1 은 수소이다. 특정 실시양태에서, R^1 은, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^1 은, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알켄일이다. 특정 실시양태에서, R^1 은, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알킨일이다. 특정 실시양태에서, R^1 은, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^1 은, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^1 은, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^1 은, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^1 은, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로사이클릴이다.

특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 또는 사이클로헵틸이다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로헥실이다.

특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴이고, 이때 각각의 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 할로, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고, 이때 알킬 및 알콕시는 각각 임의적으로 하나 이상

의 치환체 Q^a 로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아틸이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 클로로, 메틸, 부틸, 및 메톡시로부터 선택된다.

[0353] 특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 모노사이클릭 C_{6-14} 아틸이다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 모노사이클릭 C_{6-14} 아틸이고, 이때 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 할로, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고, 이때 알킬 및 알콕시는 각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 모노사이클릭 C_{6-14} 아틸이고, 이때 각각의 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 클로로, 메틸, 부틸, 및 메톡시로부터 선택된다.

[0354] 특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 페닐이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 할로, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고, 이때 알킬 및 알콕시는 각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 페닐이고, 이때 각각의 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 클로로, 메틸, 부틸, 및 메톡시로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^2 는 페닐, 시아노페닐, 나이트로페닐, 클로로페닐, 다이클로로페닐, 테트라클로로페닐, 부틸페닐, 다이메틸페닐, 또는 메톡시페닐이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3,4-다이클로로페닐, 3,5-다이클로로페닐, 2,3,4,5-테트라클로로페닐, 4-시아노페닐, 4-나이트로페닐, 4-t-부틸페닐, 3,5-다이메틸페닐, 또는 4-메톡시페닐이다.

[0355] 특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로아틸이다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 모노사이클릭 헤테로아틸이다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아틸이다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 5-원 헤테로아틸이다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 6-원 헤테로아틸이다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 피리딘일이다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 피리딘-3-일이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 피리딘-3-일이다.

[0356] 특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로사이클릴이다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클릴이다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴이다.

[0357] 특정 실시양태에서, R^2 는, 각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아틸, 헤테로아틸, 또는 헤테로사이클릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 할로, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고, 이때 알킬 및 알콕시는 각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^2 는 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아틸, 헤테로아틸, 또는 헤테로사이클릴이고, 각각은 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환되고, 이때 각각의 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 클로로, 메틸, 부틸, 및 메톡시로부터 선택된다.

[0358] 특정 실시양태에서, R^2 는, 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 할로, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고, 이때 알킬 및 알콕시는 각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이때 각각의 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 클로로, 메틸, 부틸, 및 메톡시로부터 선택된다.

[0359] 특정 실시양태에서, R^2 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 또는 피리딘일이다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 또는 피리딘일이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 할로, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고, 이때 알킬 및 알콕시는 각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 또는 피리딘일이고, 이때 각각의 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 클로로, 메틸, 부틸, 및 메톡시로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^2 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 또는 피리딘일이고, 이때 각각의 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 클로로, 메틸, 부틸, 및 메톡시로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^2 는 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 시아노페닐, 나이트로페닐, 클로로페닐, 다이클로로페닐, 테트라클로로페닐, 부틸페닐, 다이메틸페닐, 메톡시페닐, 또는 피리딘일이다.

[0360] 특정 실시양태에서, R^3 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^3 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알켄일이다. 특정 실시양태에서, R^3 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알킨일이다. 특정 실시양태에서, R^3 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^3 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^3 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로사이클릴이다. 특정 실시양태에서, R^3 는, R^{1a} 가 본원에 정의되어 있는 $-C(O)R^{1a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^3 는, R^{1a} 가 본원에 정의되어 있는 $-C(O)OR^{1a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^3 는, R^{1b} 및 R^{1c} 가 각각 본원에 정의되어 있는 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^3 는, R^{1a} , R^{1b} , 및 R^{1c} 가 각각 본원에 정의되어 있는 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^3 는, R^{1a} 가 본원에 정의되어 있는 $-S(O)R^{1a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^3 는, R^{1a} 가 본원에 정의되어 있는 $-S(O)_2R^{1a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^3 는, R^{1b} 및 R^{1c} 가 각각 본원에 정의되어 있는 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^3 는, R^{1b} 및 R^{1c} 가 각각 본원에 정의되어 있는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이다.

[0361] 특정 실시양태에서, R^4 는 시아노이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 아미노카본일 ($-C(O)NH_2$)이다. 특정 실시양태에서, R^4 는, R^{4a} 및 R^{4b} 가 각각 본원에 정의되어 있는 $-C(O)N=CR^{4a}R^{4b}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^4 는, R^{4a} 가 본원에 정의되어 있는 $-C(O)N=CHR^{4a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^4 는, R^{4a} 가 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴(각각은 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환됨)인 $-C(O)N=CHR^{4a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^4 는, R^{4a} 가 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴(이는 임의적으로 하나 이

상의 치환체 Q로 치환됨)인, $-C(O)N=CHR^{4a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^4 는, R^{4a} 가 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬인 $-C(O)N=CHR^{4a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^4 는, R^{4a} 가 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴인 $-C(O)N=CHR^{4a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^4 는, 페닐이 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 $-C(O)N=CH$ -페닐이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 $-C(O)N=CH$ -(메톡시페닐)이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 $-C(O)N=CH$ -(4-메톡시페닐)이다. 특정 실시양태에서, R^4 는, R^{4a} 및 R^{4b} 가 각각 본원에 정의되어 있는 $-C(O)NR^{4a}R^{4b}$ 이다.

[0362]

특정 실시양태에서, R^{4a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{4a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알켄일이다. 특정 실시양태에서, R^{4a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알킨일이다. 특정 실시양태에서, R^{4a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{4a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{4a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 모노사이클릭 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{4a} 는, 하나 이상의 C_{1-6} 알콕시 기로 임의적으로 치환된 모노사이클릭 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{4a} 는, 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R^{4a} 는, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 C_{1-6} 알콕시 기로 임의적으로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R^{4a} 는 메톡시페닐이다. 특정 실시양태에서, R^{4a} 는 4-메톡시페닐이다. 특정 실시양태에서, R^{4a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{4a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{4a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0363]

특정 실시양태에서, R^{4b} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{4b} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{4b} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알켄일이다. 특정 실시양태에서, R^{4b} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알킨일이다. 특정 실시양태에서, R^{4b} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{4b} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{4b} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R^{4b} 는, 메톡시페닐이다. 특정 실시양태에서, R^{4b} 는 4-메톡시페닐이다. 특정 실시양태에서, R^{4b} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{4b} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{4b} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로사이클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{4b} 는, R^{1a} 가 본원에 정의되어 있는 $-C(O)R^{1a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{4b} 는, R^{1a} 가 본원에 정의되어 있는 $-C(O)OR^{1a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{4b} 는, R^{1b} 및 R^{1c} 가 각각 본원에 정의되어 있는 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{4b} 는, R^{1a} , R^{1b} , 및 R^{1c} 각각 본원에 정의되어 있는 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{4b} 는, R^{1a} 가 본원에 정의되어 있는 $-S(O)R^{1a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{4b} 는, R^{1a} 가 본원에 정의되어 있는 $-S(O)_2R^{1a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{4b} 는, R^{1b} 및 R^{1c} 가 각각 본원에 정의되어 있는 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{4b} 는, R^{1b} 및 R^{1c} 가 각각 본원에 정의되어 있는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이다.

[0364] 특정 실시양태에서, R^5 는, R^{5a} , R^{5c} , R^{5d} , 및 R^{5e} 가 각각 본원에 정의되어 있는 $-N(R^{5e})CR^{5a}R^{5c}R^{5d}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^5 는, R^{5a} , R^{5c} , 및 R^{5d} 가 각각 본원에 정의되어 있는 $-NHCR^{5a}R^{5c}R^{5d}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^5 는, R^{5a} 가 본원에 정의되어 있는 $-NHCH_2R^{5a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^5 는, R^{5a} 가 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴(이는 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환됨)인 $-NHCH_2R^{5a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^5 는, R^{5a} 가 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬인 $-NHCH_2R^{5a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^5 는, R^{5a} 가 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴인 $-NHCH_2R^{5a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^5 는, R^{5a} 가 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{7-15} 아르알킬인 $-NHCH_2R^{5a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^5 는, R^{5a} 가 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로아릴인 $-NHCH_2R^{5a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^5 는, R^{5a} 가 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로사이클릴인 $-NHCH_2R^{5a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^5 는, R^{5a} 가 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴(이는 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환됨)인 $-NHCH_2R^{5a}$ 이다.

[0365] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다.

[0366] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 가, 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 (a) 할로, 시아노, 나이트로, 및 펜타플루오로설파닐; (b) C_{1-6} 알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴, 각각의 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환됨; 및 (c) $-B(R^{1a})OR^{1d}$, $-OR^{1a}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, 및 $-S(O)_2R^{1a}$ 로부터 선택되고, 이때 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의되어 있다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 나이트로, 펜타플루오로설파닐, 메틸, 트라이플루오로메틸, 티엔일, 트라이아졸일, 피리딘일, 벤즈이미다졸일, 메틸피페라진일, 하이드록실, 메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 플루오로벤질옥시, 클로로티아졸일메톡시, 피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리딘일옥시, 하이드록시메톡시, 하이드록시카본일메톡시, 다이메틸아미노, 하이드록시보릴, 및 메탄설폰일로부터 선택된다.

[0367] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 페닐 또는 나프틸이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 페닐 또는 나프틸이다, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 (a) 할로, 시아노, 나이트로, 및 펜타플루오로설파닐; (b) C_{1-6} 알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴(각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환됨); 및 (c) $-B(R^{1a})OR^{1d}$, $-OR^{1a}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, 및 $-S(O)_2R^{1a}$ (이때 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의되어 있음)이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 페닐 또는 나프틸이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 나이트로, 펜타플루오로설파닐, 메틸, 트라이플루오로메틸, 티엔일, 트라이아졸일, 피리딘일, 벤즈이미다졸일, 메틸피페라진일, 하이드록실, 메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 플루오로벤질옥시, 클로로티아졸일메톡시, 피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리딘일옥시, 하이드록시메톡시, 하이드록시카본일메톡시, 다이메틸아미노, 하이드록시보릴, 및 메탄설폰일로부터 선택된다.

[0368] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 (i) 비치환된 C_{6-14} 아릴: 페닐 또는 나프틸이고; (ii) 일치환된 C_{6-14} 아릴: 클로로페닐, 시아노페닐, 나이트로페닐, 펜타플루오로설파닐페닐, 트라이플루오로메틸페닐, 하이드록시페닐, 메톡시페닐, (플루오로벤질옥시)페닐, (하이드록시메톡시)페닐, (하이드록시카본일메톡시)페닐, (피리미딘일옥시)페닐, (트라이플루오로메틸피리미딘일옥시)페닐, (트라이플루오로메틸피리딘일옥시)페닐, 티엔일페닐, 트라

이아졸일페닐, 피리딘일페닐, 벤즈이미다졸일페닐, 메틸피페라진일페닐, 또는 메틸설폰일페닐; (iii) 이치환된 C_{6-14} 아릴: 다이클로로페닐, 플루오로-클로로-페닐, 플루오로-시아노-페닐, 플루오로-메틸-페닐, 플루오로-하이드록시-페닐, 플루오로-메톡시-페닐, 플루오로-트라이플루오로메톡시-페닐, 클로로-하이드록시페닐, 브로모-하이드록시페닐, 나이트로-메톡시-페닐, 하이드록시-나이트로-페닐, 하이드록시-메틸-페닐, 하이드록시-다이플루오로메톡시-페닐, 하이드록시-메톡시-페닐, 다이하이드록시페닐, 메톡시-트라이플루오로메틸-페닐, 메톡시-(클로로티아졸일메톡시)-페닐, 또는 (하이드록시보릴)-메톡시페닐; 또는 (iv) 삼치환된 C_{6-14} 아릴: 다이플루오로-하이드록시-페닐, 다이메틸-메톡시-페닐, 트라이하이드록시페닐, 하이드록시-다이메틸페닐, 하이드록시-다메톡시페닐, 또는 하이드록시-메톡시-다이메틸아미노-페닐이다.

[0369] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, (i) 페닐 또는 나프트-1-일; (ii) 4-클로로페닐, 4-시아노페닐, 4-나이트로페닐, 4-펜타플루오로설파닐페닐, 4-트라이플루오로메틸페닐, 2-티엔-2-일페닐, 4-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐, 4-피리딘-2-일페닐, 4-(벤즈이미다졸-1-일)페닐, 4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-(2-하이드록시에톡시)페닐, 4-(2-하이드록시에톡시)페닐, 4-(4-플루오로벤질옥시)페닐, 3-(피리미딘-2-일옥시)페닐, 2-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-(피리미딘-2-일옥시)페닐, 4-(4-트라이플루오로메틸피리미딘-2-일옥시)페닐, 4-(5-트라이플루오로메틸피리딘-2-일옥시)페닐, 4-(피리미딘-2-일옥시)페닐, 4-(5-트라이플루오로메틸피리딘-2-일옥시)페닐, 2-(하이드록시카본일메톡시)페닐, 또는 4-메틸설폰일페닐; (iii) 2-플루오로-6-클로로페닐, 4-플루오로-3-시아노페닐, 4-플루오로-2-메틸페닐, 4-플루오로-2-하이드록시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 3-플루오로-4-트라이플루오로메톡시-페닐, 2,4-다이클로로페닐, 2-클로로-6-하이드록시페닐, 4-클로로-2-하이드록시페닐, 5-클로로-2-하이드록시페닐, 5-브로모-2-하이드록시페닐, 2-나이트로-5-하이드록시페닐, 3-나이트로-4-하이드록시페닐, 4-나이트로-3-하이드록시페닐, 5-나이트로-2-하이드록시페닐, 3-나이트로-4-메톡시페닐, 5-트라이플루오로메틸-2-메톡시페닐, 2-하이드록시-4-메틸페닐, 2,4-다이하이드록시페닐, 2,5-다이하이드록시페닐, 2-하이드록시-3-메톡시페닐, 2-하이드록시-4-메톡시페닐, 2-하이드록시-6-메톡시페닐, 4-하이드록시-3-메톡시페닐, 3-하이드록시-4-다이플루오로메톡시페닐, 3-메톡시-4-(2-클로로티아졸-5-일메톡시)페닐, 또는 5-(하이드록시보릴)-2-메톡시페닐; 또는 (iv) 3,5-다이플루오로-4-하이드록시페닐, 2,4-다이클로로-6-하이드록시페닐, 2,3-다이메틸-4-메톡시페닐, 4-하이드록시-3,5-다이메틸페닐, 4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐, 4-하이드록시-3,5-다이메틸페닐, 2,4,6-트라이하이드록시페닐, 3-하이드록시-4,5-다메톡시페닐, 또는 4-하이드록시-5-메톡시-3-다이메틸아미노페닐이다.

[0370] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 임의적으로 본원에 정의되어 있는 1개, 2개, 3개, 4개의 치환체 Q로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 1개, 2개, 3개, 4개의 치환체 Q로 임의적으로 치환된 헤테로아릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-OR^{1a}$,

[0371] $-NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2R^{1a}$ 로부터 선택되고; 이때 R^{1a} , R^{1b} , 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의되어 있고; 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 각각 임의적으로 본원에 정의되어 있는 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 1개, 2개, 3개, 4개의 치환체 Q로 임의적으로 치환된 헤테로아릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 페닐티오메틸, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 메톡시, 피리딘일, 테트라하이드로피롤일, 모폴린일, 아미노, 또는 페닐설폰일로부터 선택된다.

[0372] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 임의적으로 본원에 정의되어 있는 1개, 2개, 3개, 4개의 치환체 Q로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 1개, 2개, 3개, 4개의 치환체 Q로 임의적으로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-OR^{1a}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2R^{1a}$ 로부터 선택되고; R^{1a} , R^{1b} , 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의되어 있고; 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 각각 임의적으로 본원에 정의되어 있는 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 1개, 2개, 3개, 4개의 치환체 Q로 임의적으로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 페닐티오메틸, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 메톡시, 피리딘일, 테트라하이드로피롤일, 모폴린일,

아미노, 또는 페닐설폰일로부터 선택된다.

[0373] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 임의적으로 본원에 정의되어 있는 1개, 2개, 3개, 4개의 치환체 Q로 치환된 바이사이클릭 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 1개, 2개, 3개, 4개의 치환체 Q로 임의적으로 치환된 바이사이클릭 헤테로아릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-OR^{1a}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2R^{1a}$ 로부터 선택되고; R^{1a} , R^{1b} , 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의되어 있고; 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 각각 임의적으로 본원에 정의되어 있는 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 1개, 2개, 3개, 4개의 치환체 Q로 임의적으로 치환된 바이사이클릭 헤테로아릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 페닐티오메틸, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 메톡시, 피리딘일, 테트라하이드로피롤일, 모폴린일, 아미노, 또는 페닐설폰일이다.

[0374] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 각각 임의적으로 본원에 정의되어 있는 1개, 2개, 3개, 4개의 치환체 Q로 치환된 퓨란일, 피롤일, 티오펜일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피리딘일, 피라진일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸일, 또는 4H-벤조[d][1,3]다이옥신일이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 각각 1개, 2개, 3개, 4개의 치환체 Q로 임의적으로 치환된 퓨란일, 피롤일, 티오펜일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피리딘일, 피라진일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸일, 또는 4H-벤조[d][1,3]다이옥신일이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-OR^{1a}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2R^{1a}$ 로부터 선택되고; R^{1a} , R^{1b} , 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의되어 있고; 알킬, 아릴, 헤테로아릴은 각각 임의적으로 본원에 정의되어 있는 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환된다.

[0375] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 각각 1개, 2개, 3개, 4개의 치환체 Q로 임의적으로 치환된 퓨란일, 피롤일, 티오펜일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피리딘일, 피라진일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸일, 또는 4H-벤조[d][1,3]다이옥신일이고, 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 페닐티오메틸, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 메톡시, 피리딘일, 테트라하이드로피롤일, 모폴린일, 아미노, 또는 페닐설폰일로부터 선택된다.

[0376] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 (i) 비치환된 헤테로아릴: 피롤일, 티오펜일, 이미다졸일, 피라진일, 벤즈이미다졸일, 또는 벤조[d][1,2,3]티아디아졸일; (ii) 일치환된 헤테로아릴: (클로로페닐)퓨란일, (하이드록시메틸)퓨란일, 페닐설폰일-피롤일, (피리딘일)티오펜일, (플루오로페닐)피라졸일, (플루오로페닐)피라진일, 메틸-이속사졸일, 클로로-티아졸일, 아미노-티아졸일, 메틸-티아졸일, 테트라하이드로피롤일-피리딘일, (모폴린일)피리딘일, 플루오로-피리딘일, 클로로-피리딘일, 메톡시-피리딘일, 메틸-인돌일, 또는 플루오로-4H-벤조[d][1,3]다이옥신일; (iii) 이치환된 헤테로아릴: 클로로-트라이플루오로메틸-피라졸일, 에틸-메틸-이미다졸일, 페닐-클로로-이미다졸일, 다이클로로피라진일, 또는 클로로-메틸-인돌일; 또는 (iv) 삼- 또는 사-치환된 헤테로아릴: 메틸-페닐티오메틸-클로로-피라졸일, 메틸-트라이플루오로메틸-클로로-피라진일, 또는 테트라플루오로인돌일이다.

[0377] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 5-(4-클로로페닐)퓨란-2-일, 5-(하이드록시메틸)퓨란-2-일, 피롤-2-일, 피롤-3-일, 1-페닐설폰일피롤-2-일, 티오펜-2-일, 2-(피리딘-2-일)티오펜-5-일, 3-(4-플루오로페닐)피라졸-4-일, 3-클로로-5-트라이플루오로메틸피라졸-4-일, 1-메틸-3-페닐티오메틸-5-클로로피라졸-4-일, 1-메틸-3-트라이플루오로메틸-5-클로로피라졸-4-일, 3-(4-플루오로페닐)피라졸-4-일, 이미다졸-4-일, 2-에틸-5-메틸이미다졸-4-일, 2-페닐-5-클로로이미다졸-4-일, 5-메틸이속사졸-5-일, 2-클로로-티아졸-5-일, 2-아미노티아졸-5-일, 4-메틸티아졸-5-일, 2-테트라하이드로피롤-1-일피리딘-3-일, 3-테트라하이드로피롤-1-일피리딘-5-일, 2-(모폴린-4-일)피리딘-5-일, 2-클로로피리딘-3-일, 2-클로로피리딘-5-일, 2-클로로피리딘-6-일, 3-플루오로피리딘-2-일, 2-메톡시피리딘-5-일, 피라진-2-일, 3,5-다이클로로피라진-2-일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸-5-일, 2-메틸인돌-3-일, 1-메틸-2-클로로인돌-3-일, 4,5,6,7-테트라플루오로인돌-3-일, 6-플루오로-4H-벤조[d][1,3]다이옥신-8-일, 또는 벤즈이미다졸-2-일이다.

[0378] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로사이클릴이다. 특정

실시양태에서, R^{5a} 는, 1개, 2개, 3개, 4개의 치환체 Q로 임의적으로 치환된 헤테로사이클릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, 및 $-S(O)_2R^{1a}$ 로부터 선택되고; 이때 R^{1a} 는 본원에 정의되어 있다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 1개, 2개, 3개, 4개의 치환체 Q로 임의적으로 치환된 헤테로사이클릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 아세틸, 벤질옥시카본일, 및 메탄설폰일로부터 선택된다.

[0379] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 1개, 2개, 3개, 4개의 치환체 Q로 임의적으로 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, 및 $-S(O)_2R^{1a}$ 로부터 선택되고; R^{1a} 는 본원에 정의되어 있는 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 1개, 2개, 3개, 4개의 치환체 Q로 임의적으로 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 아세틸, 벤질옥시카본일, 및 메탄설폰일로부터 선택된다.

[0380] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 각각 1개, 2개, 3개, 4개의 치환체 Q로 임의적으로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, 및 $-S(O)_2R^{1a}$ 로부터 선택되고; 이때 R^{1a} 는 본원에 정의되어 있다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 1개, 2개, 3개, 4개의 치환체 Q로 임의적으로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 아세틸, 벤질옥시카본일, 및 메탄설폰일로부터 선택된다.

[0381] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 각각 1개, 2개, 3개, 4개의 치환체 Q로 임의적으로 치환된 테트라하이드로피롤일, 피페리딘일, 또는 피페라진일이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, 및 $-S(O)_2R^{1a}$ 이고; R^{1a} 는 본원에 정의되어 있는 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 각각 1개, 2개, 3개, 4개의 치환체 Q로 임의적으로 치환된 테트라하이드로피롤일, 피페리딘일, 또는 피페라진일이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 아세틸, 벤질옥시카본일, 및 메탄설폰일로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 (벤질옥시카본일)테트라하이드로피롤일, 피페리딘일, 메틸설폰일피페리딘일, 또는 아세틸피페라진일이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 1-(벤질옥시카본일)테트라하이드로피롤-2-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸설폰일피페리딘-4-일, 또는 4-아세틸피페라진-1-일이다.

[0382] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 (a) 할로, 시아노, 나이트로, 및 펜타플루오로설파닐; (b) C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴(각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환됨); 및 (c) $-B(R^{1a})OR^{1d}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-OR^{1a}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, 및 $-S(O)_2R^{1a}$ (이때 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의되어 있음)로부터 선택된다.

[0383] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 나이트로, 펜타플루오로설파닐, 메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 페닐티오메틸, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 티엔일, 트라이아졸일, 피리딘일, 벤즈이미다졸일, 메틸피페라진일, 테트라하이드로피롤일, 모폴린일, 하이드록실, 메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 플루오로벤질옥시, 클로로티아졸일메톡시, 피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리딘일옥시, 하이드록시메톡시, 하이드록시카본일메톡시, 아미노, 다이메틸아미노, 하이드록시보릴, 아세틸, 벤질옥시카본일, 메틸설폰일, 및 페닐설폰일로부터 선택된다.

[0384] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 페닐, 나프틸, 퓨란일 피롤일, 티엔일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피리딘일, 피라진일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸일, 4H-벤조[d][1,3]다이옥신일, 테트라하이드로피롤일, 피페리딘일, 또는 피페라진일이다.

- [0385] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 페닐, 나프틸, 퓨란일, 피롤일, 티오펜일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피리딘일, 피라진일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸일, 4H-벤조[d][1,3]다이옥신일, 테트라하이드로피롤일, 피페리딘일, 또는 피페라진일이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 (a) 할로, 시아노, 나이트로, 및 펜타플루오로설파닐; (b) C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴(각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환됨); 및 (c) $-B(R^{1a})OR^{1d}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-OR^{1a}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, 및 $-S(O)_2R^{1a}(R^{1a}, R^{1b}, R^{1c})$ 및 R^{1d} 각각 본원에 정의되어 있다)로부터 선택된다.
- [0386] 특정 실시양태에서, R^{5a} 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 페닐, 나프틸, 퓨란일, 피롤일, 티오펜일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피리딘일, 피라진일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸일, 4H-벤조[d][1,3]다이옥신일, 테트라하이드로피롤일, 피페리딘일, 또는 피페라진일이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 나이트로, 펜타플루오로설파닐, 메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 페닐티오메틸, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 티오펜일, 트리아졸일, 피리딘일, 벤즈이미다졸일, 메틸피페라진일, 테트라하이드로피롤일, 모폴린일, 하이드록실, 메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 플루오로벤질옥시, 클로로티아졸일메톡시, 피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리딘일옥시, 하이드록시메톡시, 하이드록시카본일메톡시, 아미노, 다이메틸아미노, 하이드록시보릴, 아세틸, 벤질옥시카본일, 메틸설펜일, 및 페닐설펜일로부터 선택된다.
- [0387] 특정 실시양태에서, R^{5c} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{5c} 는 할로이다. 특정 실시양태에서, R^{5c} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5c} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알켄일이다. 특정 실시양태에서, R^{5c} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알킨일이다. 특정 실시양태에서, R^{5c} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5c} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5c} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5c} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5c} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로사이클릴이다.
- [0388] 특정 실시양태에서, R^{5d} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{5d} 는 할로이다. 특정 실시양태에서, R^{5d} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5d} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알켄일이다. 특정 실시양태에서, R^{5d} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알킨일이다. 특정 실시양태에서, R^{5d} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5d} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5d} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5d} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5d} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로사이클릴이다.
- [0389] 특정 실시양태에서, R^{5e} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{5e} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5e} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알켄일이다. 특정 실시양태에서, R^{5e} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알킨일이다. 특정 실시양태에서, R^{5e} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5e} 는, 임의적으로 하나 이

상의 치환체 Q로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5e}는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C₇₋₁₅ 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5e}는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5e}는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로사이클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5e}는, R^{1a}가 본원에 정의되어 있는 -C(O)R^{1a}이다. 특정 실시양태에서, R^{5e}는, R^{1a}가 본원에 정의되어 있는 -C(O)OR^{1a}이다. 특정 실시양태에서, R^{5e}는, R^{1b} 및 R^{1c}가 각각 본원에 정의되어 있는 -C(O)NR^{1b}R^{1c}이다. 특정 실시양태에서, R^{5e}는, R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}가 각각 본원에 정의되어 있는 -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}이다. 특정 실시양태에서, R^{5e}는, R^{1a}가 본원에 정의되어 있는 -S(O)R^{1a}이다. 특정 실시양태에서, R^{5e}는, R^{1a}가 본원에 정의되어 있는 -S(O)₂R^{1a}이다. 특정 실시양태에서, R^{5e}는, R^{1b} 및 R^{1c}가 각각 본원에 정의되어 있는 -S(O)NR^{1b}R^{1c}이다. 특정 실시양태에서, R^{5e}는, R^{1b} 및 R^{1c}가 각각 본원에 정의되어 있는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이다.

[0390]

특정 실시양태에서, R⁶는 시아노이다. 특정 실시양태에서, R⁶는 할로이다. 특정 실시양태에서, R⁶는 플루오로, 클로로, 또는 브로모이다. 특정 실시양태에서, R⁶는 나이트로이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C₂₋₆ 알켄일이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C₃₋₁₀ 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C₇₋₁₅ 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0391]

특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1a} 및 R^{1d}가 각각 본원에 정의되어 있는 -B(R^a)OR^d이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1a} 및 R^{1d}가 각각 본원에 정의되어 있는 -B(OR^a)OR^d이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1a}가 본원에 정의되어 있는 -C(O)R^{1a}이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1a}가 본원에 정의되어 있는 -C(O)OR^{1a}이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1b} 및 R^{1c}가 각각 본원에 정의되어 있는 -C(O)NR^{1b}R^{1c}이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}가 각각 본원에 정의되어 있는 -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1a}가 본원에 정의되어 있는 -OR^{1a}이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1a}가 본원에 정의되어 있는 -OC(O)R^{1a}이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1a}가 본원에 정의되어 있는 -OC(O)OR^{1a}이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1b} 및 R^{1c}가 각각 본원에 정의되어 있는 -OC(O)NR^{1b}R^{1c}이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}가 각각 본원에 정의되어 있는 -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1a}가 본원에 정의되어 있는 -OS(O)R^{1a}이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1a}가 본원에 정의되어 있는 -OS(O)₂R^{1a}이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1b} 및 R^{1c}가 각각 본원에 정의되어 있는 -OS(O)NR^{1b}R^{1c}이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1b} 및 R^{1c}가 각각 본원에 정의되어 있는 -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1b} 및 R^{1c}가 각각 본원에 정의되어 있는 -NR^{1b}R^{1c}이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1a} 및 R^{1d}가 각각 본원에 정의되어 있는 -NR^{1a}C(O)R^{1d}이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1a} 및 R^{1d}가 각각 본원에 정의되어 있는 -NR^{1a}C(O)OR^{1d}이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}가 각각 본원에 정의되어 있는 -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}가 각각 본원에 정의되어 있는 -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}이다. 특정 실시양태에서, R⁶는, R^{1a} 및 R^{1d}가 각각 본원에 정의되어 있는 -NR^{1a}S(O)R^{1d}이다.

특정 실시양태에서, R^6 는, R^{1a} 및 R^{1d} 가 각각 본원에 정의되어 있는 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^6 는, R^{1a} , R^{1b} , 및 R^{1c} 가 각각 본원에 정의되어 있는 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^6 가, R^{1a} , R^{1b} , 및 R^{1c} 가 각각 본원에 정의되어 있는 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^6 는, R^{1a} 가 본원에 정의되어 있는 $-SR^{1a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^6 는, R^{1a} 가 본원에 정의되어 있는 $-S(O)R^{1a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^6 는, R^{1a} 가 본원에 정의되어 있는 $-S(O)_2R^{1a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^6 는, R^{1b} 및 R^{1c} 가 각각 본원에 정의되어 있는 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^6 는, R^{1b} 및 R^{1c} 가 각각 본원에 정의되어 있는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이다.

[0392] 특정 실시양태에서, R^{1a} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{1a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{1a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알켄일이다. 특정 실시양태에서, R^{1a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알킨일이다. 특정 실시양태에서, R^{1a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{1a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{1a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{1a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{1a} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0393] 특정 실시양태에서, R^{1b} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{1b} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{1b} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알켄일이다. 특정 실시양태에서, R^{1b} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알킨일이다. 특정 실시양태에서, R^{1b} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{1b} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{1b} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{1b} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{1b} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0394] 특정 실시양태에서, R^{1c} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{1c} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{1c} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알켄일이다. 특정 실시양태에서, R^{1c} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알킨일이다. 특정 실시양태에서, R^{1c} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{1c} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{1c} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{1c} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{1c} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0395] 특정 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1c} 는, 이들이 부착되는 C 및 N 원자와 함께, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0396] 특정 실시양태에서, R^{1b} 및 R^{1c} 는, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로사이클릴을 형성한다.

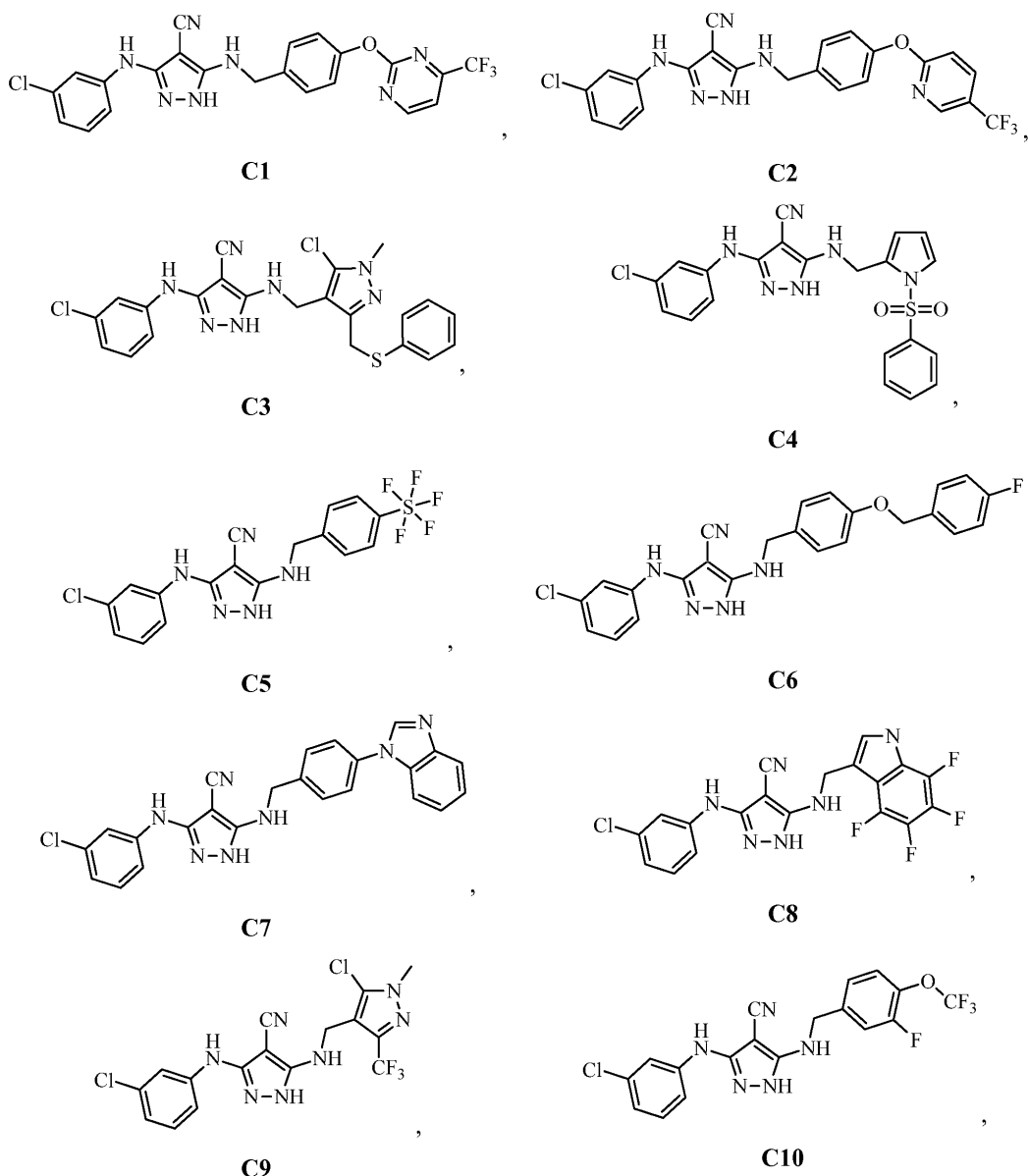
- [0397] 특정 실시양태에서, R^{1d} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{1d} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{1d} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알켄일이다. 특정 실시양태에서, R^{1d} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{2-6} 알킨일이다. 특정 실시양태에서, R^{1d} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{1d} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{1d} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{1d} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{1d} 는, 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 헤테로사이클릴이다.
- [0398] 특정 실시양태에서, n은 1이다. 특정 실시양태에서, n은 2이다. 특정 실시양태에서, n은 2이다. 특정 실시양태에서, n은 4이다. 특정 실시양태에서, n은 5이다.
- [0399] 하나의 실시양태에서,
- [0400] R^2 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 할로, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고, 이때 알킬 및 알콕시는 각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환되고;
- [0401] R^{5a} 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 (a) 할로, 시아노, 나이트로, 및 펜타플루오로설펜일; (b) C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴(이들 각각은 추가로 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환됨); 및 (c) $-B(R^{1a})OR^{1d}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-OR^{1a}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, 및 $-S(O)_2R^{1a}$ 로부터 선택되고;
- [0402] R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , 및 Q^a 는 각각 본원에 정의되어 있다.
- [0403] 또 다른 실시양태에서,
- [0404] R^2 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이때 각각의 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 클로로, 메틸, 부틸, 및 메톡시로부터 선택되고;
- [0405] R^{5a} 는, 각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 나이트로, 펜타플루오로설펜일, 메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 페닐티오메틸, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 티엔일, 트리아졸일, 피리딘일, 벤즈이미다졸일, 메틸피페라진일, 테트라하이드로피롤일, 모폴린일, 하이드록실, 메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 플루오로벤질옥시, 클로로티아졸일메톡시, 피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리딘일옥시, 하이드록시메톡시, 하이드록시카본일메톡시, 아미노, 다이메틸아미노, 하이드록시보릴, 아세틸, 벤질옥시카본일, 메틸설포닐, 및 페닐설포닐로부터 선택된다.
- [0406] 또 다른 실시양태에서,
- [0407] R^2 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 또는 피리딘일이고;
- [0408] R^{5a} 는, 각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q로 치환된 페닐, 나프틸, 퓨란일, 피롤일, 티엔일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피리딘일, 피라진일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸일, 4H-벤조[d][1,3]다이옥신일, 테트라하이드로피롤일, 피페리딘일, 또는 피페라진일이다.
- [0409] 또 다른 실시양태에서,

- [0410] R^2 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 또는 피리딘일이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 할로, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고, 이때 알킬 및 알콕시는 각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환되고;
- [0411] R^{5a} 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 페닐, 나프틸, 푸란일 피롤일, 티엔일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피리딘일, 피라진일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸일, 4H-벤조[d][1,3]다이옥신일, 테트라하이드로피롤일, 피페리딘일, 또는 피페라진일이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 (a) 할로, 시아노, 나이트로, 및 펜타플루오로설펜일; (b) C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴(각각 임의적으로 하나 이상의 치환체 Q^a 로 치환됨); 및 (c) $-B(R^{1a})OR^{1d}$, (OR^{1a}) , $-C(O)OR^{1a}$, $-OR^{1a}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, 및 $-S(O)_2R^{1a}$ 로부터 선택되고;
- [0412] R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , 및 Q^a 는 각각 본원에 정의되어 있다.
- [0413] 또 다른 실시양태에서,
- [0414] R^2 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 또는 피리딘일이고, 이때 각각의 Q는 독립적으로 시아노, 나이트로, 클로로, 메틸, 부틸, 및 메톡시로부터 선택되고;
- [0415] R^{5a} 는, 각각 임의적으로 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체 Q로 치환된 페닐, 나프틸, 푸란일 피롤일, 티엔일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피리딘일, 피라진일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸일, 4H-벤조[d][1,3]다이옥신일, 테트라하이드로피롤일, 피페리딘일, 또는 피페라진일이고, 이때 각각의 치환체 Q는 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 나이트로, 펜타플루오로설펜일, 메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 페닐티오메틸, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 티엔일, 트리아졸일, 피리딘일, 벤즈이미다졸일, 메틸피페라진일, 테트라하이드로피롤일, 모폴린일, 하이드록실, 메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 플루오로벤질옥시, 클로로티아졸일메톡시, 피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리미딘일옥시, 트라이플루오로메틸피리딘일옥시, 하이드록시에톡시, 하이드록시카본일메톡시, 아미노, 다이메틸아미노, 하이드록시보릴, 아세틸, 벤질옥시카본일, 메틸설펜일, 및 페닐설펜일로부터 선택된다.
- [0416] 또 다른 실시양태에서,
- [0417] R^2 는, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3,4-다이클로로페닐, 3,5-다이클로로페닐, 2,3,4,5-테트라클로로페닐, 4-시아노페닐, 4-나이트로페닐, 4-t-부틸페닐, 3,5-다이메틸페닐, 4-메톡시페닐, 피리딘-3-일이고;
- [0418] R^{5a} 는 (i) 페닐 또는 나프트-1-일; (ii) 4-클로로페닐, 4-시아노페닐, 4-나이트로페닐, 4-펜타플루오로설펜일페닐, 4-트라이플루오로메틸페닐, 2-티엔-2-일페닐, 4-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐, 4-피리딘-2-일페닐, 4-(벤즈이미다졸-1-일)페닐, 4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-(2-하이드록시에톡시)페닐, 4-(2-하이드록시에톡시)페닐, 4-(4-플루오로벤질옥시)페닐, 3-(피리미딘-2-일옥시)페닐, 2-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-(피리미딘-2-일옥시)페닐, 4-(4-트라이플루오로메틸피리미딘-2-일옥시)페닐, 4-(5-트라이플루오로메틸피리딘-2-일옥시)페닐, 4-(피리미딘-2-일옥시)페닐, 4-(5-트라이플루오로메틸피리딘-2-일옥시)페닐, 2-(하이드록시카본일메톡시)페닐, 또는 4-메틸설펜일페닐; (iii) 2-플루오로-6-클로로페닐, 4-플루오로-3-시아노페닐, 4-플루오로-2-메틸페닐, 4-플루오로-2-하이드록시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 3-플루오로-4-트라이플루오로메톡시-페닐, 2,4-다이클로로페닐, 2-클로로-6-하이드록시페닐, 4-클로로-2-하이드록시페닐, 5-클로로-2-하이드록시페닐, 5-브로모-2-하이드록시페닐, 2-나이트로-5-하이드록시페닐, 3-나이트로-4-하이드록시페닐, 4-나이트로-3-하이드록시페닐, 5-나이트로-2-하이드록시페닐, 3-나이트로-4-메톡시페닐, 5-트라이플루오로메틸-2-메톡시페닐, 2-하이드록시-4-메틸페닐, 2,4-다이하이드록시페닐, 2,5-다이하이드록시페닐, 2-하이드록시-3-메톡시페닐, 2-하이드록시-4-메톡시페닐, 2-하이드록시-6-메톡시페닐, 4-하이드록시-3-메톡시페닐, 3-하이드록시-4-다이플루오로메톡시페닐, 3-메톡시-4-(2-클로로티아졸-5-일메톡시)페닐, 또는 5-(하이드록시보릴)-2-메톡시페닐; (iv)

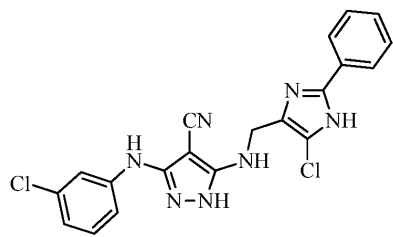
3,5-다이플루오로-4-하이드록시페닐, 2,4-다이클로로-6-하이드록시페닐, 2,3-다이메틸-4-메톡시페닐, 4-하이드록시-3,5-다이메틸페닐, 4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐, 4-하이드록시-3,5-다이메틸페닐, 2,4,6-트라이하이드록시페닐, 3-하이드록시-4,5-다이메톡시페닐, 또는 4-하이드록시-5-메톡시-3-다이메틸아미노페닐; (v) 5-(4-클로로페닐)퓨란-2-일, 5-(하이드록시메틸)퓨란-2-일, 피롤-2-일, 피롤-3-일, 1-페닐설폰일피롤-2-일, 티엔-2-일, 2-(피리딘-2-일)티엔-5-일, 3-(4-플루오로페닐)피라졸-4-일, 3-클로로-5-트라이플루오로메틸피라졸-4-일, 1-메틸-3-페닐티오메틸-5-클로로피라졸-4-일, 1-메틸-3-트라이플루오로메틸-5-클로로피라졸-4-일, 3-(4-플루오로페닐)피라졸-4-일, 이미다졸-4-일, 2-에틸-5-메틸이미다졸-4-일, 2-페닐-5-클로로이미다졸-4-일, 5-메틸이속사졸-5-일, 2-클로로-티아졸-5-일, 2-아미노티아졸-5-일, 4-메틸티아졸-5-일, 2-테트라하이드로피롤-1-일피리딘-3-일, 3-테트라하이드로피롤-1-일피리딘-5-일, 2-(모폴린-4-일)피리딘-5-일, 2-클로로피리딘-3-일, 2-클로로피리딘-5-일, 2-클로로피리딘-6-일, 3-플루오로피리딘-2-일, 2-메톡시피리딘-5-일, 피라진-2-일, 3,5-다이클로로피라진-2-일, 벤조[d][1,2,3]티아디아졸-5-일, 2-메틸인돌-3-일, 1-메틸-2-클로로인돌-3-일, 4,5,6,7-테트라플루오로인돌-3-일, 6-플루오로-4H-벤조[d][1,3]다이옥신-8-일, 또는 벤즈이미다졸-2-일; 또는 (vi) 1-(벤질옥시카본일)테트라하이드로피롤-2-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸설폰일피페리딘-4-일, 또는 4-아세틸피페라진-1-일로부터 선택된다.

[0419]

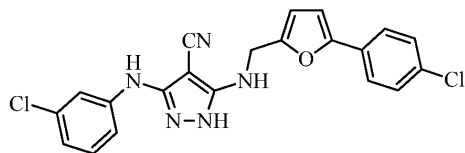
또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식으로부터 선택된 화합물 및 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 및 전구체를 제공한다:



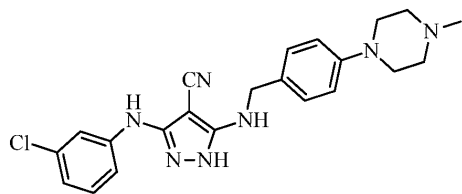
[0420]



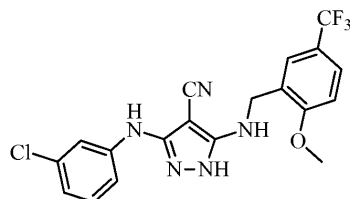
C11



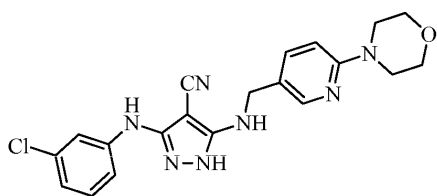
C12



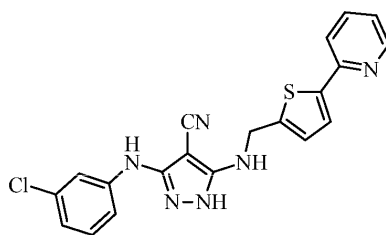
C13



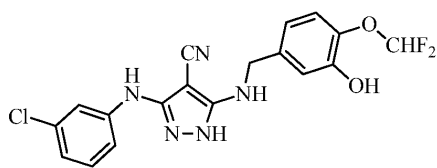
C14



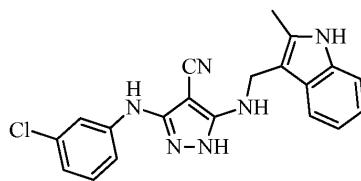
C15



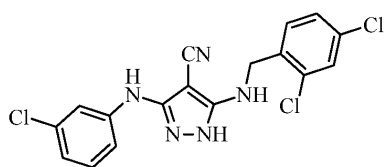
C16



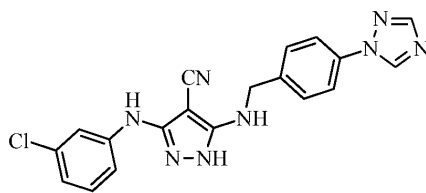
C17



C18

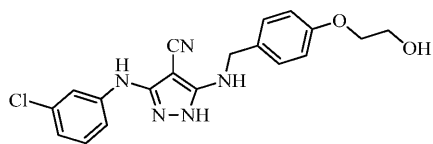


C19

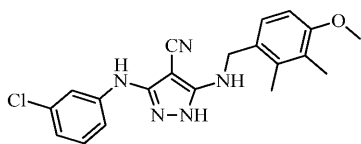


C20

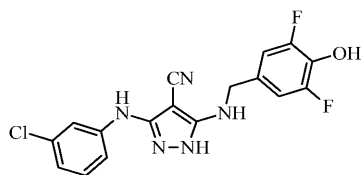
[0421]



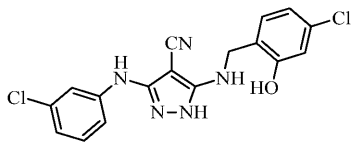
C21



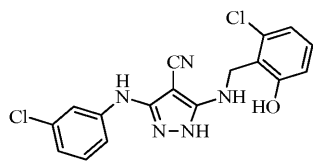
C22



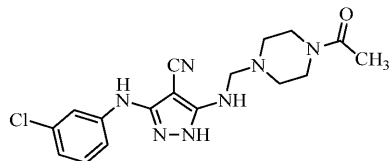
C23



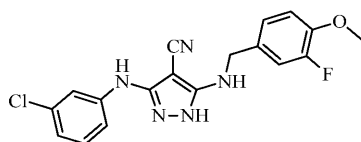
C24



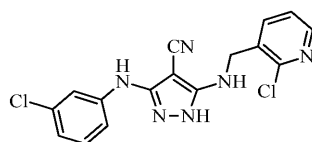
C25



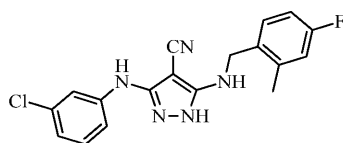
C26



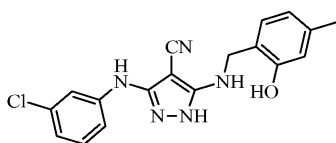
C27



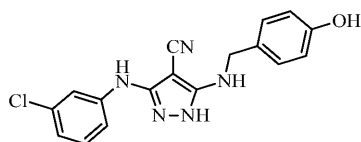
C28



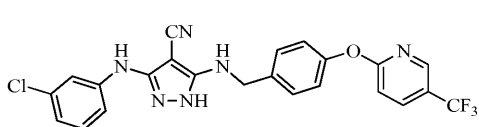
C29



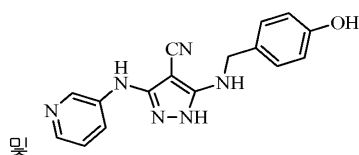
C30



C31



C32



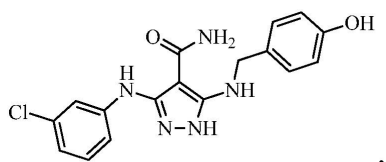
및

C33

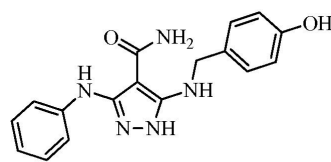
[0422]

[0423]

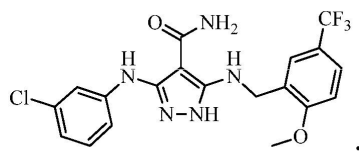
또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식으로부터 선택된 화합물 및 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 및 전구체를 제공한다:



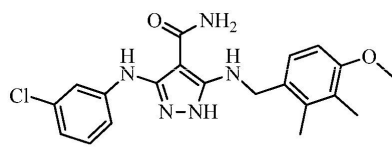
D1



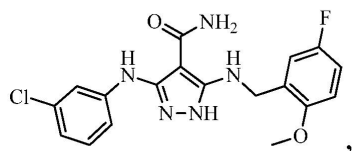
D2



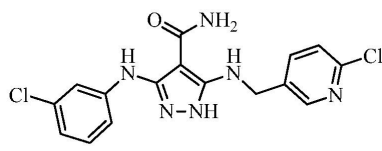
D3



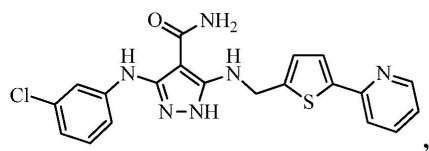
D4



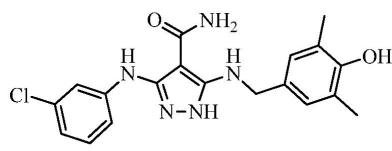
D5



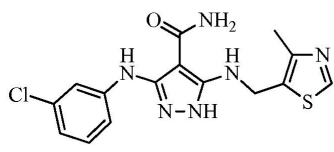
D6



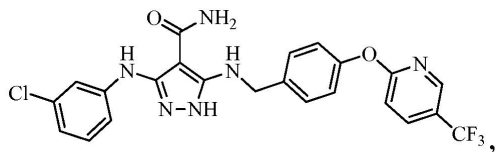
D7



D8

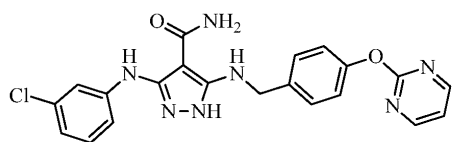


D9

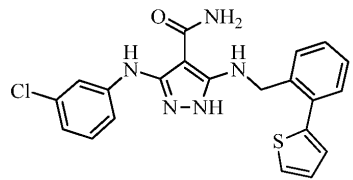


D10

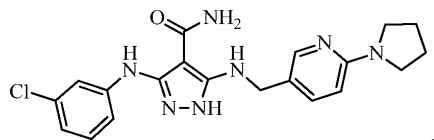
[0424]



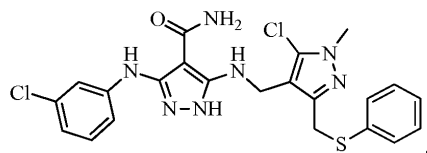
D11



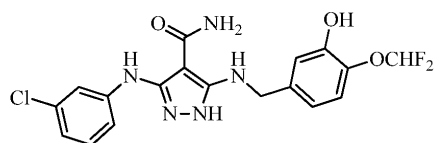
D12



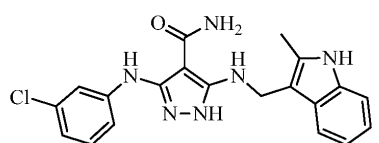
D13



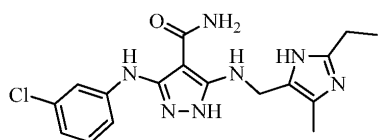
D14



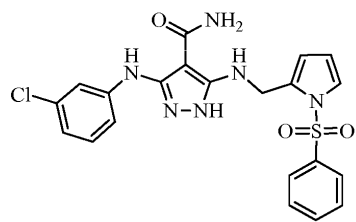
D15



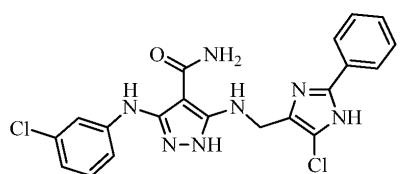
D16



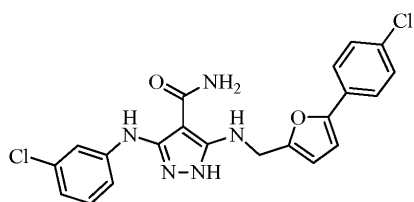
D17



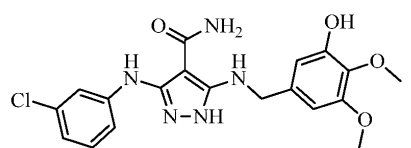
D18



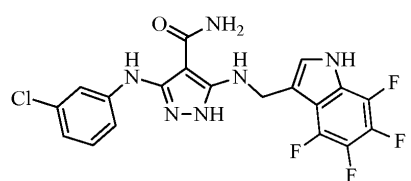
D19



D20

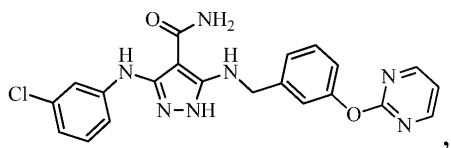


D21

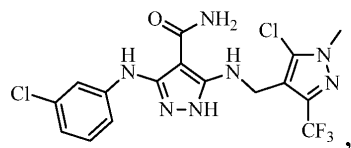


D22

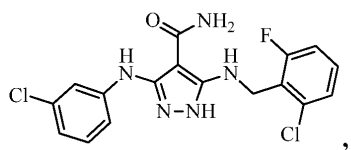
[0425]



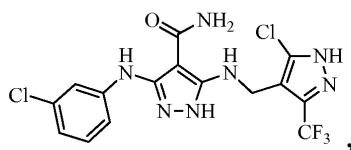
D23



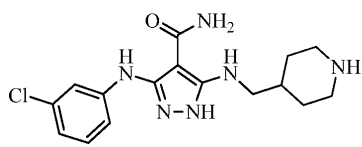
D24



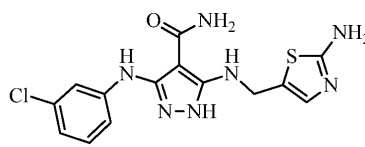
D25



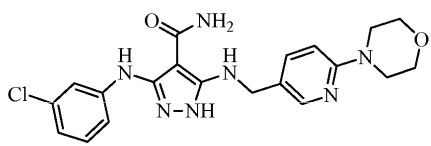
D26



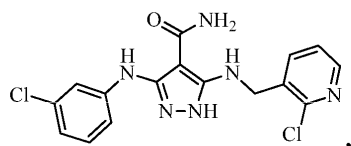
D27



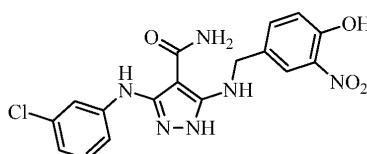
D28



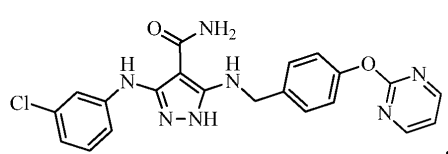
D29



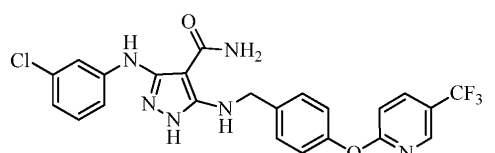
D30



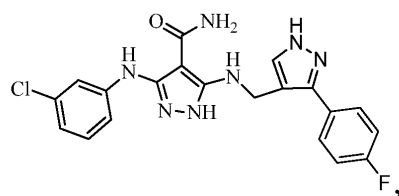
D31



D32

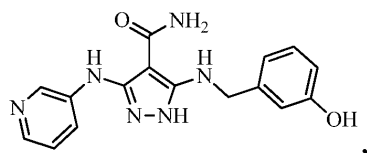


D33

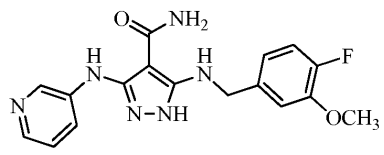


D34

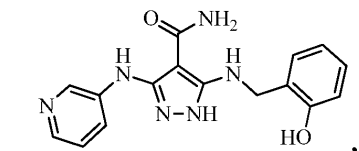
[0426]



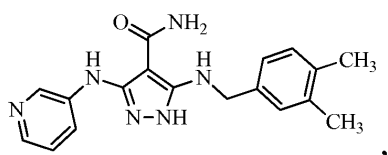
D38



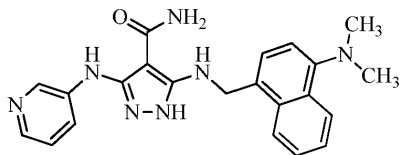
D40



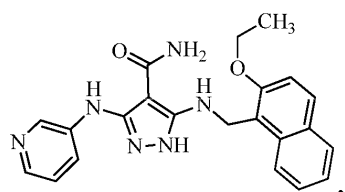
D39



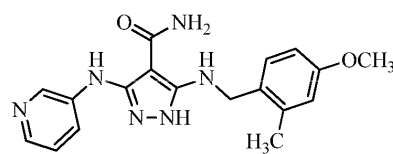
D41



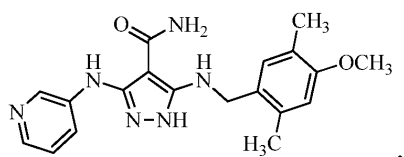
D42



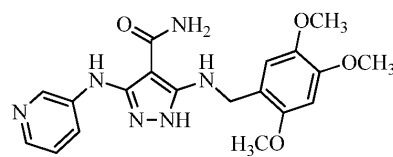
D43



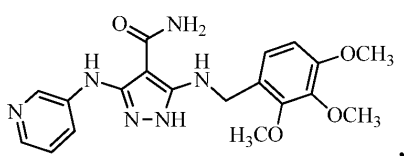
D44



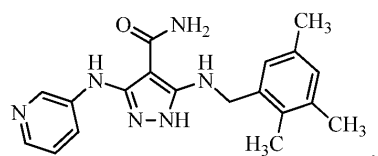
D45



D46

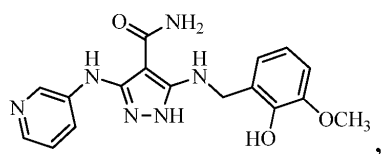


D47

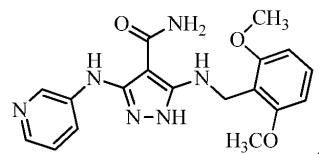


D48

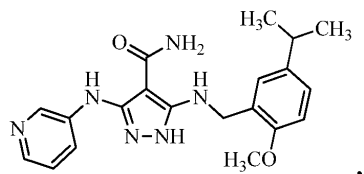
[0427]



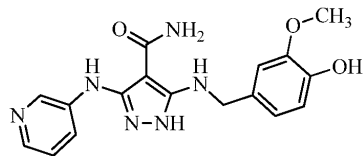
D49



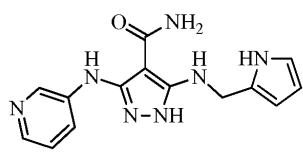
D50



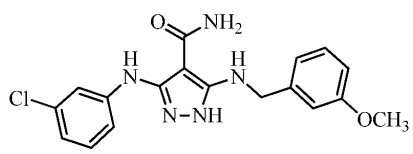
D51



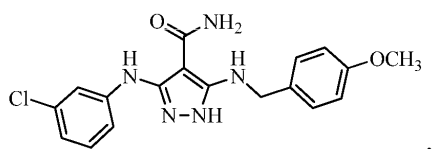
D52



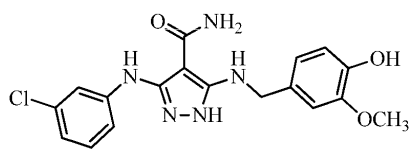
D53



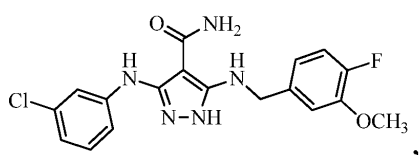
D54



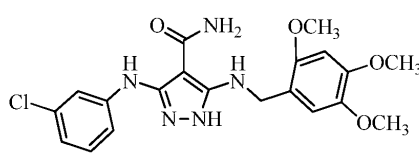
D55



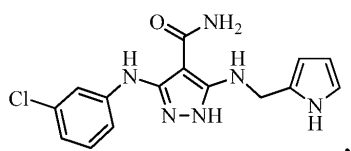
D56



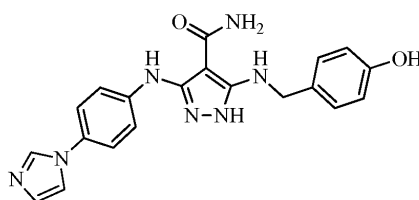
D57



D58

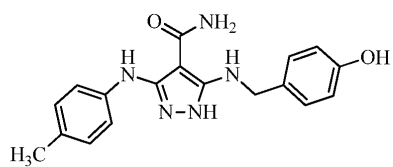


D59

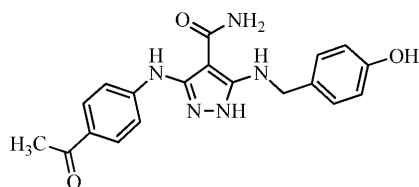


D60

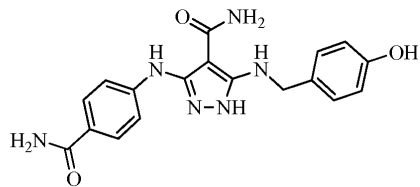
[0428]



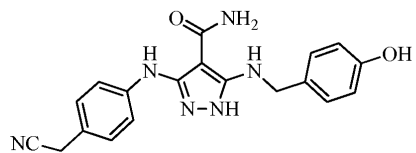
D61



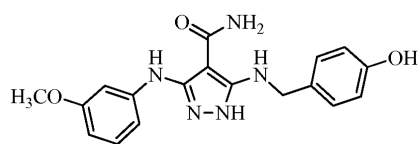
D62



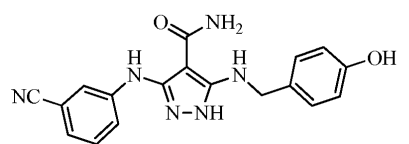
D63



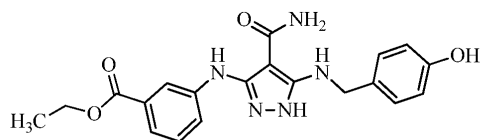
D64



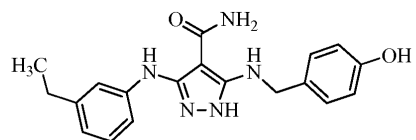
D65



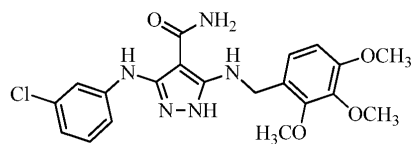
D66



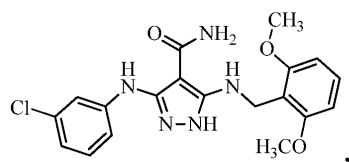
D67



D68

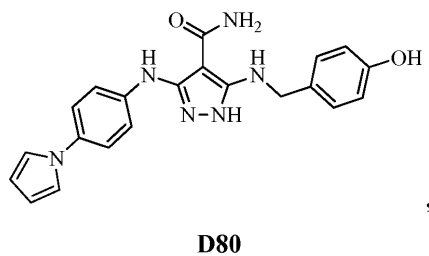
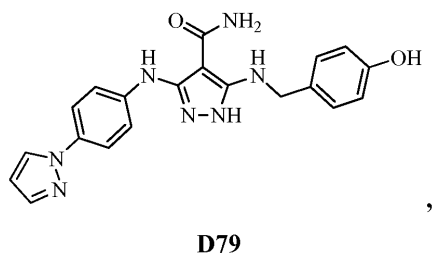
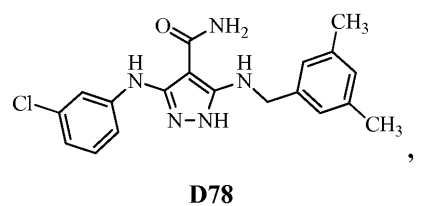
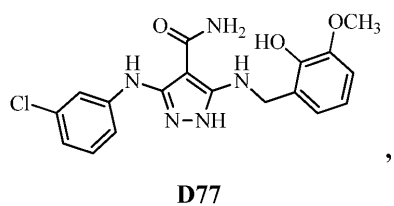
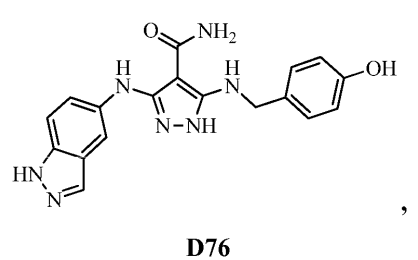
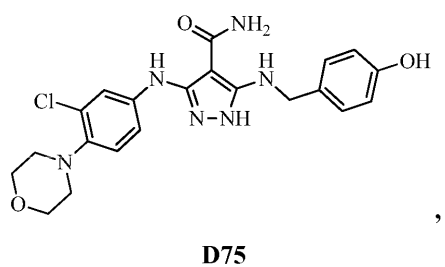
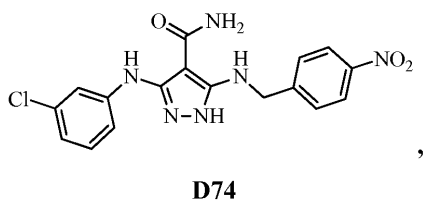
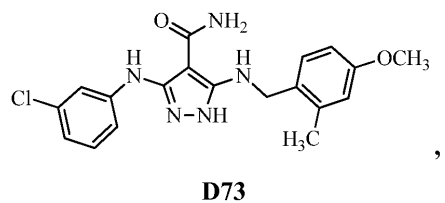
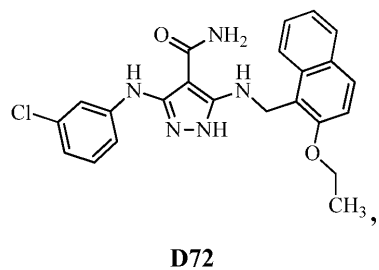
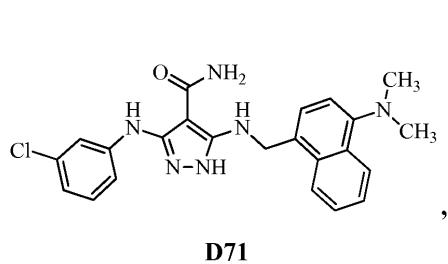


D69

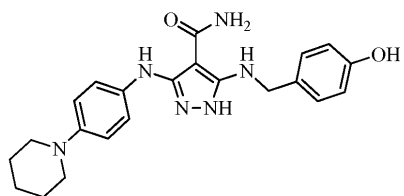


D70

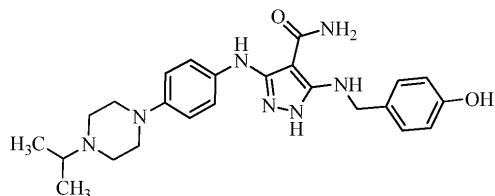
[0429]



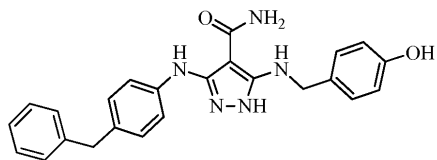
[0430]



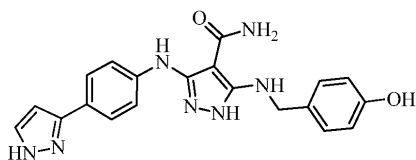
D81



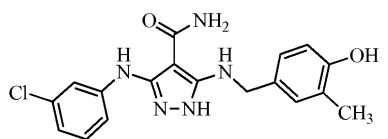
D82



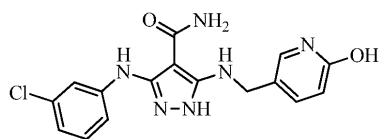
D83



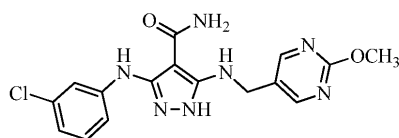
D84



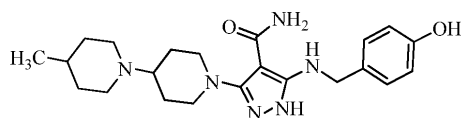
D85



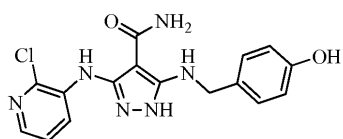
D86



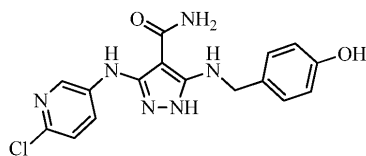
D87



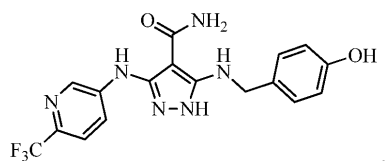
D88



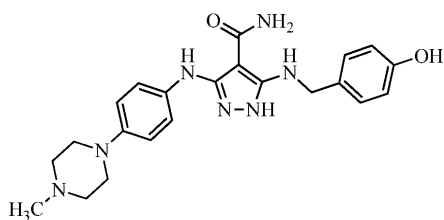
D89



D90

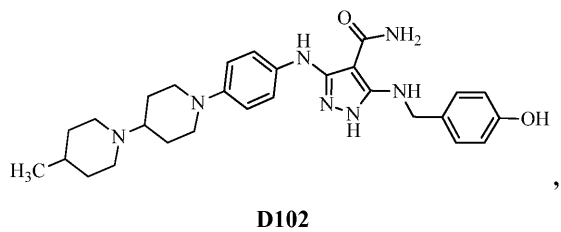
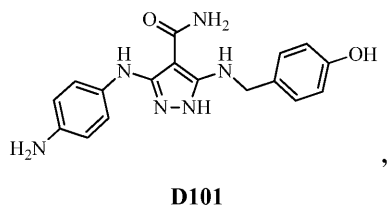
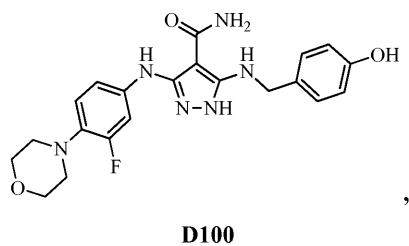
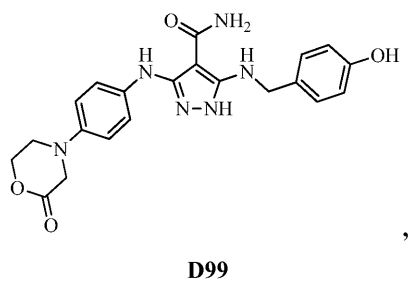
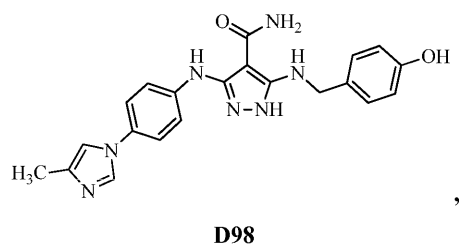
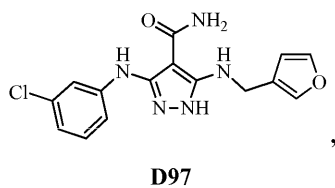
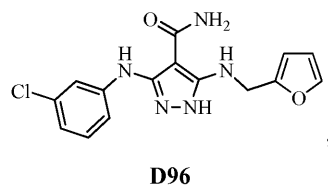
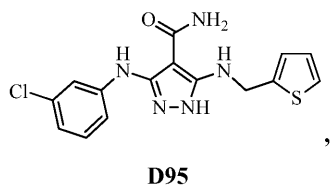
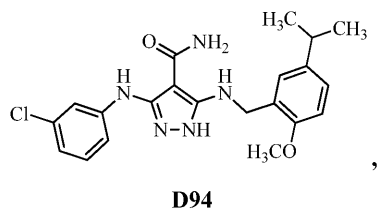
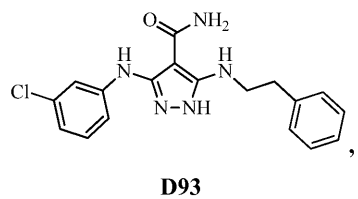


D91

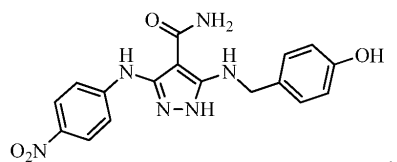


D92

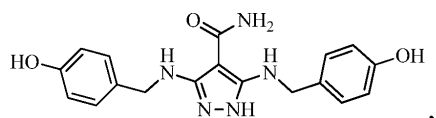
[0431]



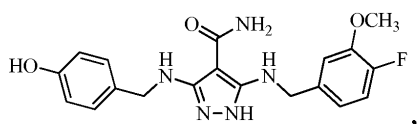
[0432]



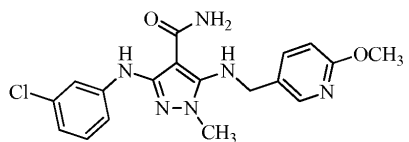
D103



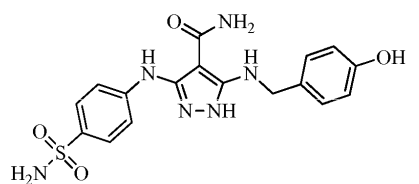
D104



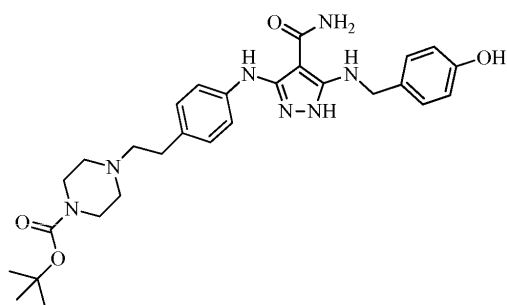
D105



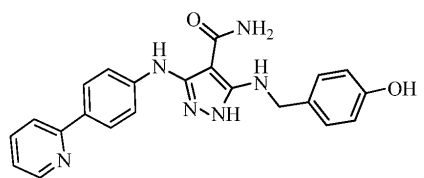
D106



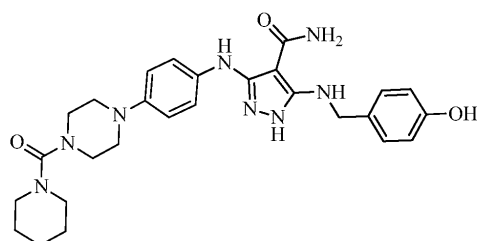
D107



D108

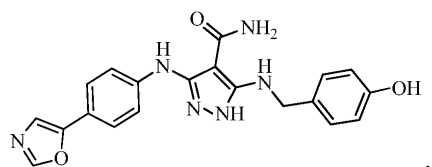


D109

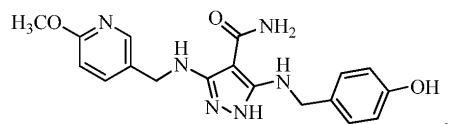


D110

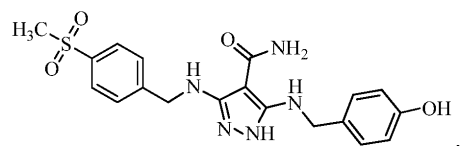
[0433]



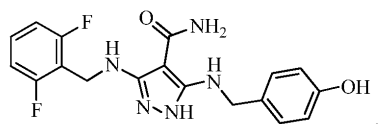
D111



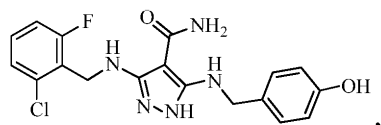
D112



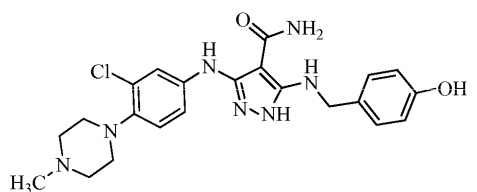
D113



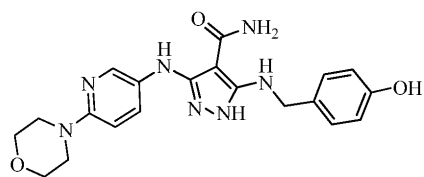
D114



D115

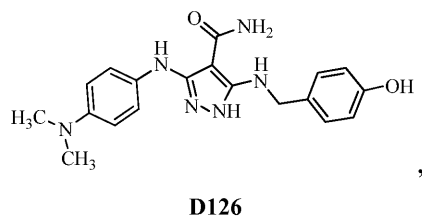
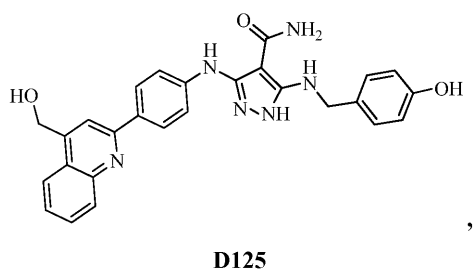
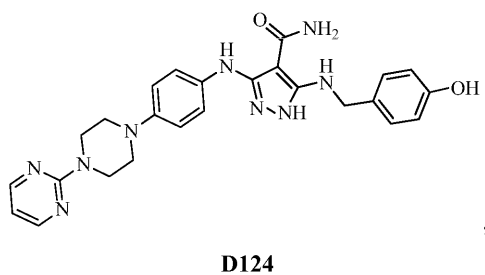
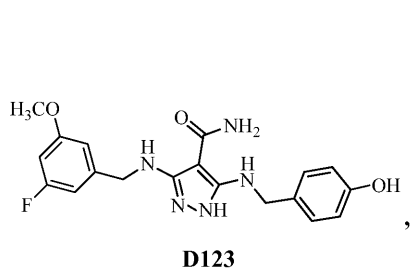
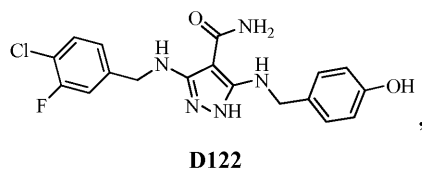
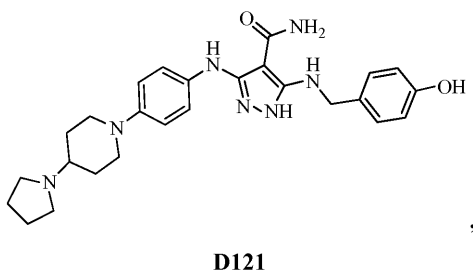
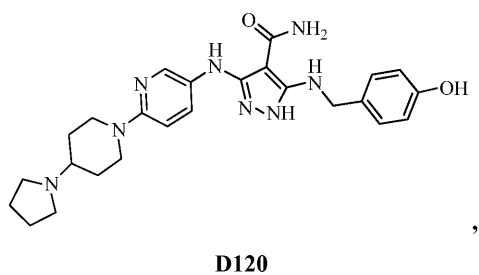
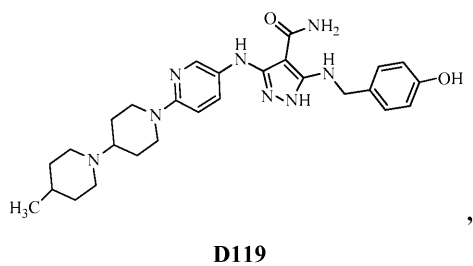


D116

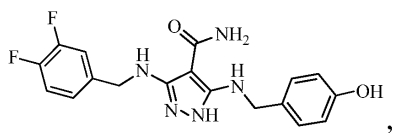


D118

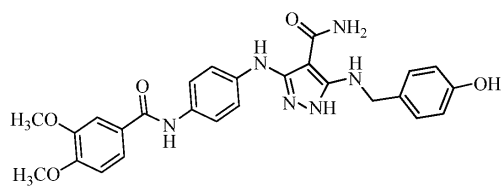
[0434]



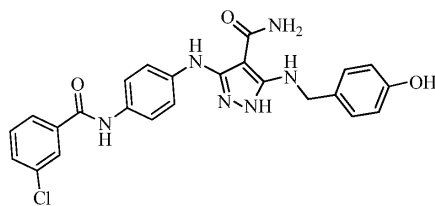
[0435]



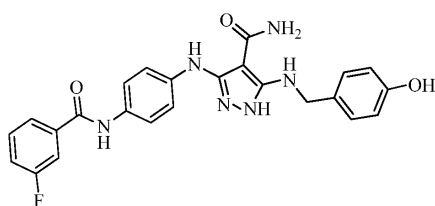
D127



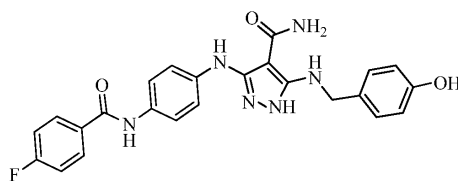
D129



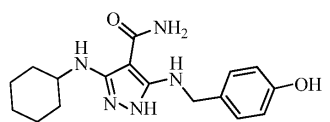
D130



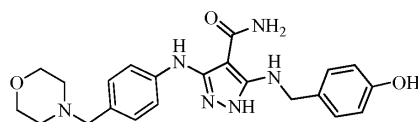
D131



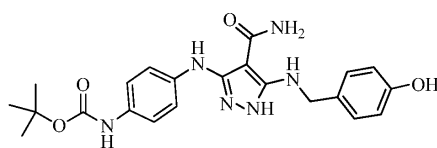
D132



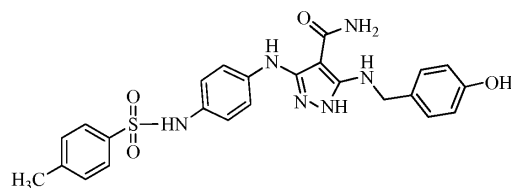
D133



D134

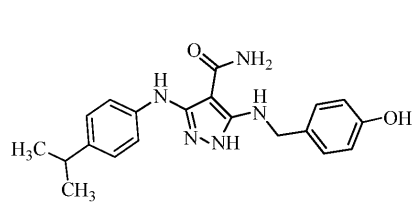


D135

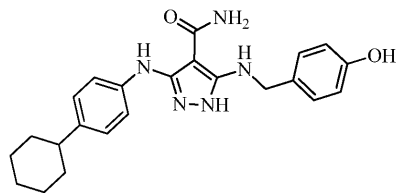


D136

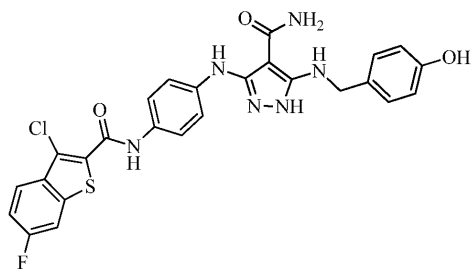
[0436]



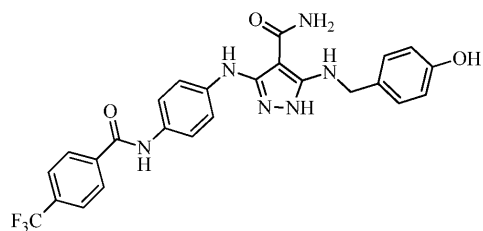
D137



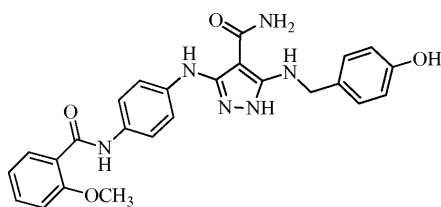
D138



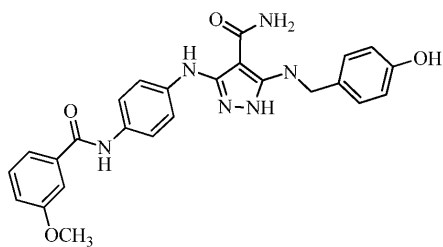
D141



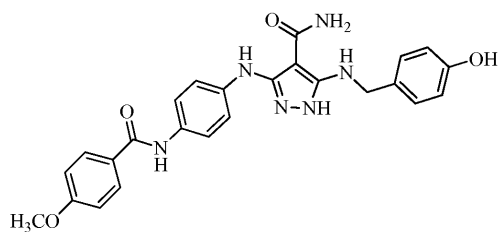
D142



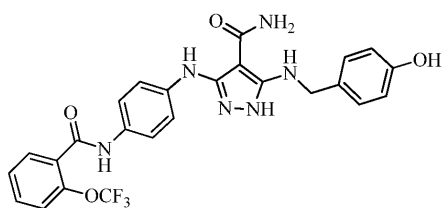
D143



D144

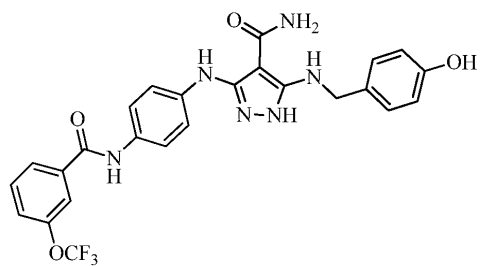


D145

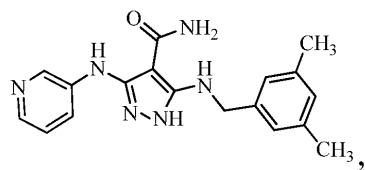


D146

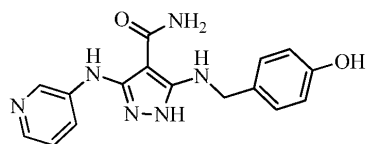
[0437]



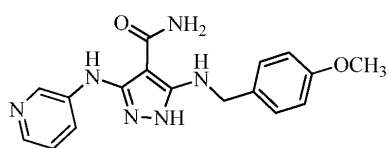
D147



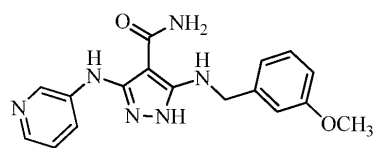
D148



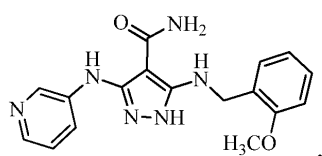
D150



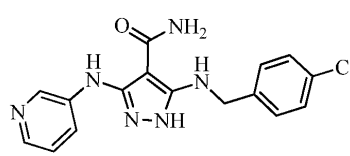
D151



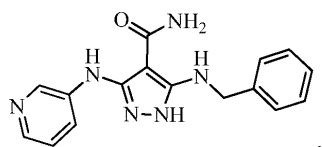
D152



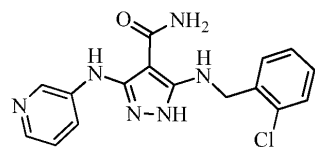
D153



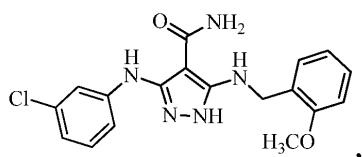
D154



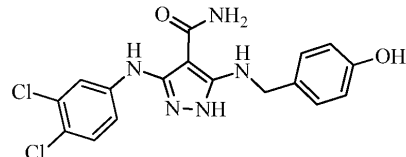
D155



D156

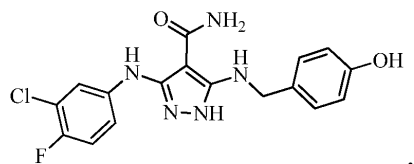


D157

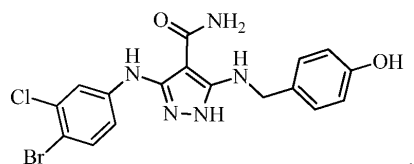


D158

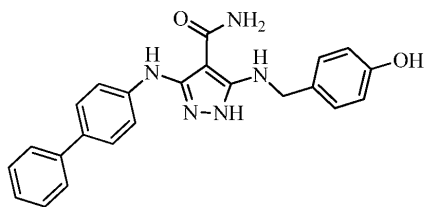
[0438]



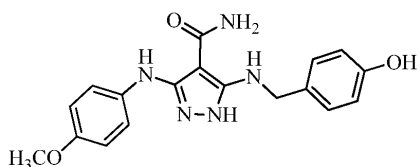
D159



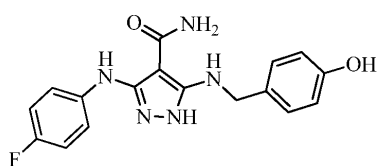
D160



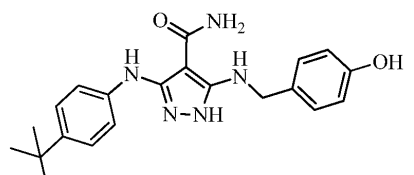
D161



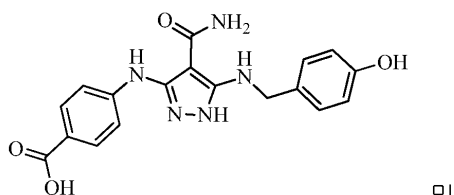
D162



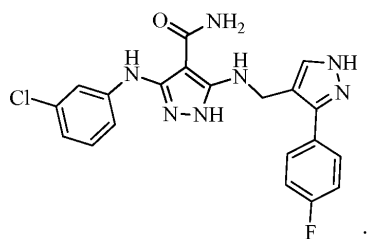
D163



D164



D165



D166

[0439]

[0440]

본 발명에서 제공된 화합물은, 특정 입체화학이 명시되지 않는 한, 모든 가능한 입체이성질체를 포괄하는 것으로 의도된다. 본원에 제공된 화합물이 알켄일 또는 알켄일렌 기를 포함하는 경우, 이 화합물은 시스/트랜스(또는 Z/E) 기하 이성질체 중 하나 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있다. 구조 이성질체가 저에너지 장벽을 통해 상호전환가능한 경우, 이 화합물은 단일 호변 이성질체 또는 호변 이성질체들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 상기 화합물은, 예를 들어 이미노, 케토 또는 옥심 기를 함유하는 화합물에서의 양성자 호변이성질 형태; 또는 방향족 잔부를 함유하는 화합물에서의 소위 원자가(valence) 호변이성질 형태를 취할 수 있다. 단일 화합물이 하나보다 많은 형태의 이성질(isomerism)을 나타낼 수도 있다.

[0441]

본 발명의 화합물은 광학이성질체적으로 순수하거나(예컨대, 단일 광학이성질체 또는 단일 부분입체 이성질체); 입체 이성질체들의 혼합물이거나(예컨대, 광학이성질체들의 혼합물, 예를 들면 2종의 광학이성질체의 라세미 혼합물); 2종 이상의 부분입체 이성질체들의 혼합물일 수 있다. 또한, 당업자는, 생체 내에서 에피머화를 겪는 화합물의 경우, (R) 형태의 화합물을 투여하는 것이 (S) 형태의 화합물을 투여하는 것과 균등함을 인지할 것이다. 개별적인 거울상 이성질체를 제조/단리하는 통상적인 기술은, 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 합성, 비키랄 출발 물질로부터의 비대칭 합성, 또는 거울상 이성질체 혼합물의 분리(예컨대, 키랄 크로마토그래피, 재결정화, 분리), 부분입체 이성질체 염 형성, 또는 부분입체 이성질체 부가물로의 유도체화 및 이어서 분리를 포함한다.

[0442]

본 발명의 화합물이 산성 또는 염기성 잔부를 함유하는 경우, 이는 또한, 약학적으로 허용가능한 염으로 제공될 수 있다(문헌 [Berge et al., J. Pharm. Sci. **1977**, 66, 1-19]; 및 [Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use; Stahl and Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VHCA: Zurich, Switzerland, 2002] 참조).

[0443]

이러한 약학적으로 허용가능한 염의 제조에 사용하기 적합한 산은, 비제한적으로, 아세트산, 2,2-다이클로로아세트산, 아실화된 아미노산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세트아

마이도벤조산, 붕산, (+)-캄포르산, 캄포르선폰산, (+)-(1S)캄포르-10-선폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 사이클로헥산선폰산, 도데실황산, 에탄-1,2-다이선폰산, 에탄 선폰산, 2-하이드록시-에탄선폰산, 폼산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 클루코헵톤산, D-글루콘산, D-글루쿠론산, L-글루탐산, α-옥소글루타르산, 글루콜산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, (+)-L-락트산, (±)-DL-락트산, 락토바이온산, 라우르산, 말레산, (-)-L-말산, 말론산, (±)-DL-만텔산, 메탄선폰산, 나프탈렌-2-선폰산, 나프탈렌-1,5-다이선폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 과염소산, 인산, L-파이로글루탐산, 당산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세바스산, 스테아르산, 석신산, 황산, 탄산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔선폰산, 운데실렌산, 및 발레르산을 포함한다.

[0444] 이러한 약학적으로 허용가능한 염의 제조에 사용하기 적합한 염기는 비제한적으로, 무기 염기, 예를 들어 마그네슘 하이드록사이드, 칼슘 하이드록사이드, 칼륨 하이드록사이드, 아연 하이드록사이드, 또는 나트륨 하이드록사이드; 및 유기 염기, 예를 들어 1급, 2급, 3급 및 4급 지방족 및 방향족 아민, 예컨대 L-아르기닌, 베네트아민, 벤자틴, 콜린, 데아놀, 다이에탄올아민, 다이에틸아민, 다이메틸아민, 다이프로필아민, 다이이소프로필아민, 2-(다이에틸아미노)-에탄올, 에탄올아민, 에틸아민, 에틸렌다이아민, 이소프로필아민, N-메틸-글루크아민, 하이드라브아민, 1H-이미다졸, L-라이신, 모폴린, 4-(2-하이드록시에틸)-모폴린, 메틸아민, 피페리딘, 피페라진, 프로필아민, 피롤리딘, 1-(2-하이드록시에틸)-피롤리딘, 피리딘, 퀴누클리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 2급 아민, 트라이에탄올아민, 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, N-메틸-D-글루크아민, 2-아미노-2-(하이드록시메틸)-1,3-프로판다이올, 및 트로메트아민아민을 포함한다.

[0445] 본 발명에서 제공된 화합물은 또한, 예를 들어 화학식 IA의 화합물의 작용성 유도체이고 생체 내에서 모(parent) 화합물로 용이하게 전환될 수 있는 전구체로서 제공될 수 있다. 전구체가 흔히 유용하며, 그 이유는, 일부 경우에, 모 화합물보다 전구체가 더 용이하게 투여될 수 있기 때문이다. 예를 들어, 전구체는 경구 투여에 생물학적으로 이용가능하지만, 모 화합물은 그렇지 못할 수 있다. 전구체는 또한, 약학적 조성물에서 모 화합물에 비해 개선된 용해도를 가질 수 있다. 전구체는 다양한 기작, 예컨대 효소 과정 및 대사적 가수분해에 의해 모 약물로 전환될 수 있다. 문헌[Harper, Progress in Drug Research **1962**, 4, 221-294]; [Morozowich et al. in Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs; Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci.: 1977]; [Gangwar et al., Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, **1977**, 409-421]; [Bundgaard, Arch. Pharm. Chem. **1979**, 86, 1-39; Farquhar et al., J. Pharm. Sci. **1983**, 72, 324-325]; [Wernuth in Drug Design: Fact or Fantasy; Jolles et al. Eds.; Academic Press: London, 1984; pp 47-72]; [Design of Prodrugs; Bundgaard et al. Eds.; Elsevier: 1985]; [Fleisher et al., Methods Enzymol. **1985**, 112, 360-381]; [Stella et al., Drugs **1985**, 29, 455-473]; [Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application; Roche Ed.; APHA Acad. Pharm. Sci.: 1987]; [Bundgaard, Controlled Drug Delivery **1987**, 17, 179-96]; [Waller et al., Br. J. Clin. Pharmac. **1989**, 28, 497-507]; [Balant et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. **1990**, 15, 143-53]; [Freeman et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1991**, 875-877]; [Bundgaard, Adv. Drug Delivery Rev. **1992**, 8, 1-38]; [Nathwani and Wood, Drugs **1993**, 45, 866-94]; [Friis and Bundgaard, Eur. J. Pharm. Sci. **1996**, 4, 49-59]; [Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. **1996**, 19, 115-130]; [Sinhababu and Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. **1996**, 19, 241-273]; [Taylor, Adv. Drug Delivery Rev. **1996**, 19, 131-148]; [Gagnault et al., Pract. Med. Chem. **1996**, 671-696]; [Browne, Clin. Neuropharmacol. **1997**, 20, 1-12]; [Valentino and Borchardt, Drug Discovery Today **1997**, 2, 148-155]; [Pauletti et al., Adv. Drug. Delivery Rev. **1997**, 27, 235-256]; [Mizen et al., Pharm. Biotech. **1998**, 11, 345-365]; [Wiebe and Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. **1999**, 39, 63-80]; [Tan et al., Adv. Drug Delivery Rev. **1999**, 39, 117-151]; [Balimane and Sinko, Adv. Drug Delivery Rev. **1999**, 39, 183-209]; [Wang의 et al., Curr. Pharm. Design **1999**, 5, 265-287]; [Han et al., AAPS Pharmsci. **2000**, 2, 1-11]; [Asgharnejad in Transport Processes in Pharmaceutical Systems; Amidon et al., Eds.; Marcel Dekker: 2000; pp 185-218]; [Sinha et al., Pharm. Res. **2001**, 18, 557-564]; [Anand et al., Expert Opin. Biol. Ther. **2002**, 2, 607-620]; [Rao, Resonace **2003**, 19-27; Sloan et al., Med. Res. Rev. **2003**, 23, 763-793]; [Patterson et al., Curr. Pharm. Des. **2003**, 9, 2131-2154]; [Hu, IDrugs **2004**, 7, 736-742]; [Robinson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **2004**, 101, 14527-14532]; [Erion et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. **2005**, 312, 554-560]; [Fang et al., Curr. Drug Discov. Technol. **2006**, 3, 211-224]; [Stanczak et al., Pharmacol. Rep. **2006**, 58, 599-613]; [Sloan et al., Pharm. Res. **2006**, 23, 2729-2747]; [Stella et al., Adv. Drug Deliv. Rev. **2007**, 59, 677-694]; [Gomes et al., Molecules **2007**, 12, 2484-2506]; [Krafz et al., ChemMedChem **2008**, 3, 20-53]; [Rautio et al., AAPS J. **2008**, 10, 92-102]; [Rautio et al.,

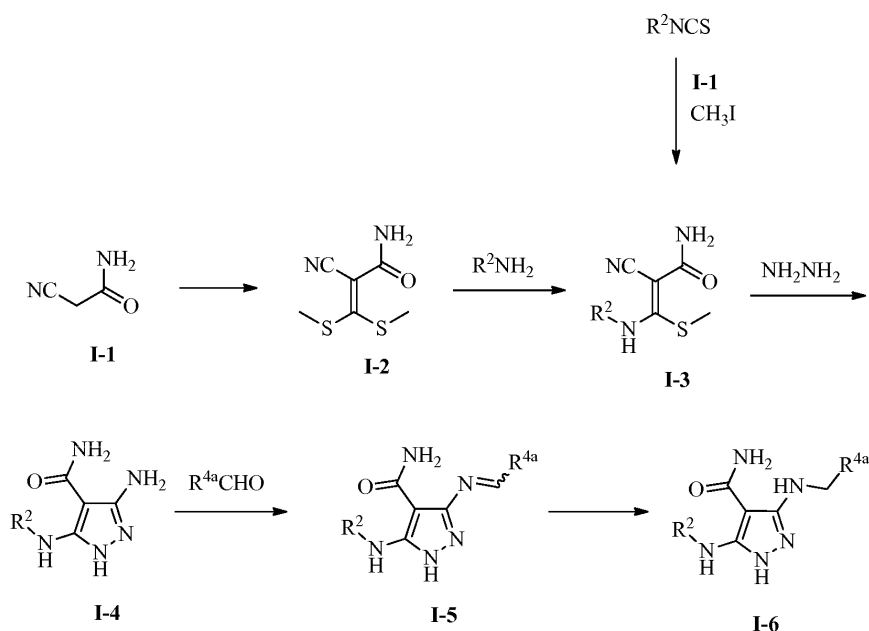
Nat. Rev. Drug. Discov. **2008**, 7, 255-270]; [Pavan et al., Molecules, **2008**, 13, 1035-1065]; [Sandros et al., Molecules **2008**, 13, 1156-1178]; [Singh et al., Curr. Med. Chem. **2008**, 15, 1802-1826]; [Onishi et al., Molecules, **2008**, 13, 2136-2155]; [Huttunen et al., Curr. Med. Chem. **2008**, 15, 2346-2365]; 및 [Serafin et al., Mini Rev. Med. Chem. **2009**, 9, 481-497]를 참조하라.

[0446] **합성 방법**

[0447] 본원에 제공된 화합물은 당업계에 숙련자에게 공지된 임의의 방법으로 제조되고, 분리되고, 또는 수득될 수 있고; 하기 실시예는 단지 대표하는 것일 뿐, 다른 관련된 방법 및 절차를 배제하지 않는다.

[0448] 하나의 실시양태에서, 예를 들어, 화학식 IA의 화합물은 반응식 I에 도시된 바와 같이 제조된다. 화합물 **I-1**은 먼저 카본 다이설파이드 및 다이메틸설파이트와 반응함으로써 화합물 **I-2**로 전환될 수 있다. 화합물 **I-2**는 이어서 아민, 예컨대 R^2NH_2 와 반응하여 화합물 **I-3**을 형성할 수 있다. 이어서, 화합물 **I-3**은 하이드라진과 반응하여 화합물 **I-4**를 형성하고, 이는 이어서 카본일 화합물, 예컨대 알데하이드 $R^{4a}CHO$ 또는 케톤 $R^{4a}COR^{4b}$ 으로 처리되어 화학식 IA의 화합물, 예컨대 화합물 **I-5**를 형성한다. 화합물 **I-5**의 이민 기는 환원제, 예컨대, 나트륨 보로하이드라이드($NaBH_4$) 또는 나트륨 시아노보로하이드라이드($NaB(CN)H_3$)로 환원되어 화합물 **I-6**을 형성할 수 있다.

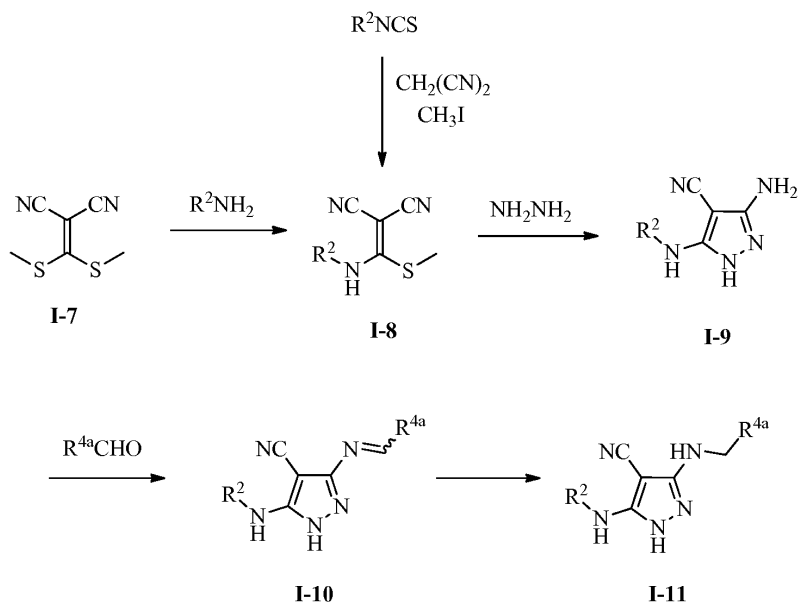
[0449] 반응식 I



[0450]

[0451] 또 다른 실시양태에서, 예를 들어, 화학식 IA의 화합물은 반응식 II에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 화합물 **I-7**은 아민, 예컨대 R^2NH_2 와 반응하여 화합물 **I-8**을 형성한다. 달리, 화합물 **I-8**은, 이소티오시아네이트 (R^2NCS)와 말로노나이트릴 및 메틸 아이오다이드를 반응시켜 제조될 수 있다. 화합물 **I-8**은 이어서 하이드라진으로 처리되어 화합물 **I-9**를 형성하고, 이는 카본일 화합물, 예컨대 알데하이드 $R^{4a}CHO$, 또는 케톤 $R^{4a}COR^{4b}$ 과 반응하여 화학식 IA의 화합물, 화합물 **I-10**을 형성한다. 화합물 **I-10**의 이민 기는 환원제, 예컨대 $NaBH_4$ 또는 $NaB(CN)H_3$ 로 환원되어 화합물 **I-11**을 형성할 수 있다.

[0452] 반응식 II

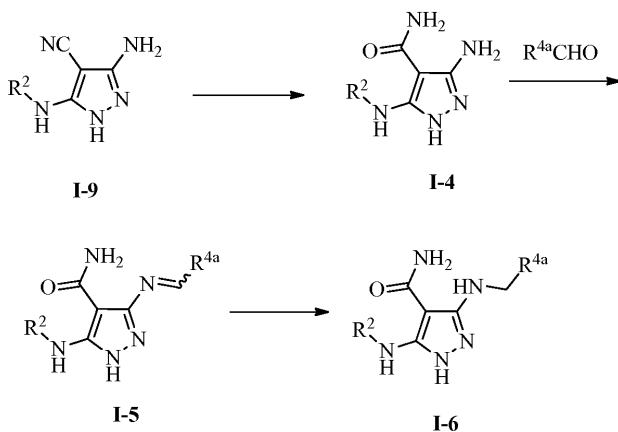


[0453]

[0454] 또 다른 실시양태에서, 예를 들어, 화학식 IA의 화합물은 반응식 III에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 화합물 I-9의 시아노 기를, 예컨대, 과산화수소와 반응시켜 아미노카본일로 전환할 수 있다. 화합물 I-4는 이어서 본원에 기술된 바와 같이 화합물 I-5 및 I-6로 전환될 수 있다.

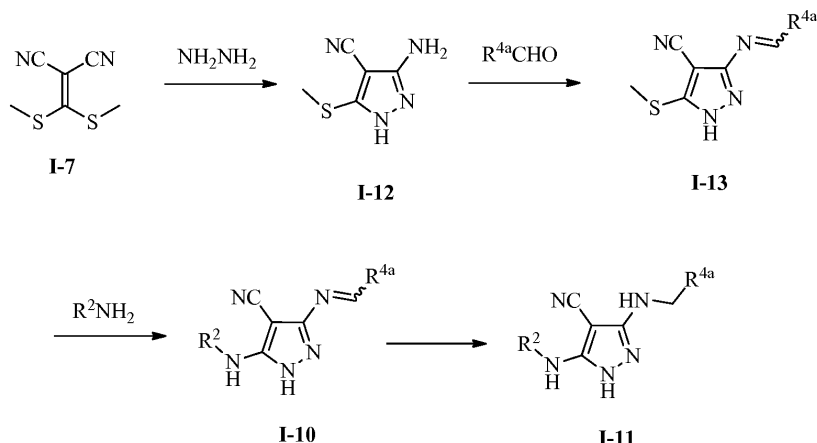
[0455] 또 다른 실시양태에서, 예를 들어, 화학식 IA의 화합물은 반응식 IV에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 화합물 I-7은 먼저 하이드라진으로 처리되어 화합물 I-12를 형성하고, 이를 이어서 카본일 화합물, 예컨대 알데하이드 R^{4a}CHO 또는 케톤 $\text{R}^{4a}\text{COR}^{4b}$ 로 처리되어, 화학식 IA의 화합물인 화합물 I-13을 형성한 후, 아민, 예컨대 R^2NH_2 와 반응하여 화합물 I-10을 형성하고, 이는 추가로 본원에 기술된 화합물 I-11로 변환될 수 있다.

[0456] 반응식 III



[0457]

[0458] 반응식 IV



[0459]

[0460] 약학 조성물

[0461] 본 발명은, 본원에 제공된 화학식 IA의 화합물(이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체 포함) 및 약학적 부형제를 활성 성분으로서 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0462] 적합한 부형제는 당업계 숙련자에게 공지된 바와 같고, 적합한 부형제의 비제한적인 예는 본원에 제공되어 있다. 특정 부형제가 약학 조성물 또는 투여 형태로 혼입되기 적합한지의 여부는, 비제한적으로, 투여 방법을 비롯한 당업계 공지된 다양한 요소에 달려있다. 예를 들어, 경구 투여 형태, 예컨대 정제는 비경구 투여에 사용하기에 적합하지 않은 부형제를 포함할 수 있다. 특정 부형제의 적합성은 투여 형태에서 특정 활성 성분에 의존할 수 있다. 예를 들어, 몇몇 활성 성분의 분해는 몇몇 부형제, 예컨대 락토오스에 의해, 또는 물에 노출될 경우에 가속화될 수 있다. 1차 또는 2차 아민을 포함하는 활성 성분은 특히 그러한 가속화된 분해에 영향을 받기 쉽다. 따라서, 소량(존재하는 경우)의 락토오스, 또는 다른 일- 또는 이-당류를 포함하는 약학 조성물 및 투여 형태가 본원에서 제공된다. 본원에 사용된 "락토오스-부재(lactose-free)"라는 용어는, 존재하는 락토오스의 양이 활성 성분의 분해 속도를 실질적으로 증가시키기에 불충분함을 의미한다. 하나의 실시양태에서, 락토오스-부재 조성물은 본원에 제공된 활성 성분, 결합제/충전제, 및 윤활제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 락토오스-부재 투여 형태는 활성 성분, 미정질 셀룰로스, 예비-젤라틴화된 스타치, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0463] 본 발명의 화합물은, 단독으로 또는 본 발명의 하나 이상의 다른 화합물과 조합되어 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물(예컨대, 화학식 IA의 화합물) 또는 이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체를 포함하는 약학적 조성물은 경구, 비경구 및 국소 투여를 위한 다양한 투여 형태로 제형화될 수 있다. 상기 약학 조성물은 또한, 개질된 방출 투여 형태, 예컨대 지연된-, 연장된(extended, prolonged)-, 서방형-, 박동성(pulsatile)-, 제어된-, 촉진된-, 속성-, 표적화된-, 프로그램화된-방출 및 위장 체류 투여 형태로 제형화될 수 있다. 이러한 투여 형태는, 당업자에게 공지된 통상적인 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다(문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy] 및 문헌[Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2003; Vol. 126] 참조).

[0464] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대 화학식 IA의 화합물)(이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체 포함); 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 상기 약학 조성물은 경구 투여용 투여 형태로 제공된다.

[0465] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예컨대 화학식 IA의 화합물)(이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체 포함); 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 상기 약학 조성물은 비경구 투여용 투여 형태로 제공된다.

[0466] 본원에 제공된 화합물(예컨대 화학식 IA의 화합물)(이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물,

또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체 포함); 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 상기 약학 조성물은 국소 투여용 투여 형태로 제공된다.

[0467] 본원에 제공된 약학 조성물은 단일-투여 형태 또는 다중-투여 형태로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 단일-투여 형태는, 인간 및 동물 대상에 투여하기 적합하고 당분야에 공지된 바와 같이 개별적으로 포장된 물리적으로 분리된 단위를 지칭한다. 각각의 단위-투여량은, 요구되는 약학적 담체 또는 부형제와 관련하여, 목적하는 치료 효과를 생성하는데 충분한 사전결정된 양의 활성 성분(들)을 포함한다. 단위-투여 형태의 예는 앰플, 시린지 및 개별적으로 포장된 정제 및 캡슐을 포함한다. 예를 들어, 100 mg의 단일 투여는 포장된 정제 또는 캡슐 내에 약 100 mg의 활성 성분을 포함한다. 단위-투여 형태는 분획으로 또는 다중으로 투여될 수 있다. 다중-투여 형태는, 분리된 단위-투여 형태로 투여되기 위해 하나의 용기에 포장된 다수의 동일한 단위-투여 형태이다. 다중-투여 형태의 예는 바이알, 정제 또는 캡슐의 병, 또는 파인트(pint) 또는 갤론(gallon) 단위의 병을 포함한다.

[0468] 본 발명의 약학적 조성물은 한번 또는 일정한 간격으로 여러번 투여될 수 있다. 정확한 투여량 및 치료 기간은 치료받는 환자의 나이, 몸무게 및 상태에 따라서 달라질 수 있으며, 공지된 검사 프로토콜을 이용하거나 생체 내 또는 시험관 내 테스트 또는 진단 데이터로부터의 외삽에 의해 실험적으로 결정될 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 특정한 개체에 있어서, 특정한 투여 요법은 개체의 요구와 사람에게 제형을 투여하거나 제형의 투여를 감시하는 전문적 판단에 따라서 시간이 흐름에 따라 조절되어야 하는 것으로 이해된다.

[0469] A. 경구 투여

[0470] 본원에 제공된 약학적 조성물은 경구 투여용 고체, 반고체(semisolid) 또는 액체 투여 형태로 제공될 수 있다. 또한, 본원에서 경구 투여는, 볼(buccal), 설하(lingual) 및 피하 투여를 포함한다. 적합한 경구 투여 형태는 비제한적으로, 정제, 패스트멜트(fastmelt), 저작정(chewable tablet), 캡슐, 알약(pill), 스트립(strip), 트로키(troche), 로젠지(lozenge), 향정(pastille), 카세제(cachet), 펠렛, 약물첨가된 츄잉검(medicated chewing의 gum), 벌크 파우더(bulk powder), 발포성(effervescent) 또는 비발포성(non-effervescent) 분말 또는 과립, 오랄 미스트(oral mist), 용액, 에멀전, 현탁액, 와퍼(wafer), 스프링클(sprinkle), 엘릭시르(elixir) 및 시럽을 포함한다. 활성 성분(들)에 더하여, 상기 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제(비제한적으로, 결합제, 충전제, 희석제, 붕해제(disintegrant), 습윤제, 윤활제, 활택제, 착색제, 이염 억제제(dye migration inhibitor), 감미제 및 향미제, 에멀전화제, 현탁 및 분산제, 보존제, 용매, 비-수성 액체, 유기산, 및 이산화탄소의 원료 포함)를 포함할 수 있다.

[0471] 결합제(binder) 또는 과립기(granulator)는 압축 후에 정제가 손상되지 않도록 정제에 응집성을 부여한다. 적합한 결합제 또는 과립기는 비제한적으로, 옥수수 전분, 감자 전분 및 미리 젤라틴화된 전분(예를 들어, STARCH 1500)과 같은 전분; 젤라틴; 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 몰라세(molasse) 및 락토오스와 같은 당(sugar); 아카시아, 알긴산, 알지네이트, 아이리쉬 모스(Irish moss)의 추출물, 판와검(Panwar gum), 가티검(ghatti gum), 이사브골 허스크(isabgol husk)의 점액질(mucilage), 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 비검(Veegum), 낙엽송 아라보갈락탄(larch anarabogalactan), 분말화된 트래거캔스(tragacanth) 및 구아검(guar gum)과 같은 천연 검 및 합성 검; 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카복시메틸 셀룰로스 칼슘, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC)와 같은 셀룰로스; AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105(FMC Corp., Marcus Hook, PA)와 같은 미정질 셀룰로스; 및 이들의 혼합물을 포함한다. 적합한 충전제는 비제한적으로, 활석, 칼슘 카보네이트, 미정질 셀룰로스, 분말화된 셀룰로스, 텍스트레이트, 고령토, 만니톨, 규산(silicic acid), 소르비톨, 전분, 미리젤라틴화된 전분 및 이들의 혼합물을 포함한다. 결합제 또는 충전제는 본 발명의 약학적 조성물에서 대비 약 50 내지 약 99 중량%일 수 있다.

[0472] 적합한 희석제는 비제한적으로, 이칼슘 포스페이트, 칼슘 설페이트, 락토오스, 소르비톨, 수크로스, 이노시톨, 셀룰로스, 고령토, 만니톨, 염화 나트륨, 건조 전분 및 분말화된 당(sugar)을 포함한다. 만니톨, 락토오스, 소르비톨, 수크로스 및 이노시톨과 같은 특정 희석제는, 충분한 양으로 존재할 때, 몇몇 압축된 정제가 씹힐 때 입안에서 분해되는 물성을 제공할 수 있다. 그러한 압축된 정제는 저작정으로 사용될 수 있다. 본원에 제공된 약학 조성물에서 희석제의 양은 제형의 유형에 따라 다양하고, 당업계 숙련자에게 용이하게 식별가능하다.

[0473] 적합한 붕해제는 비제한적으로, 한천; 벤토나이트; 메틸셀룰로스 및 카복시메틸셀룰로스와 같은 셀룰로스; 우드 제품; 천연 스펀지; 양이온-교환 수지; 알긴산; 구아검 및 비검 HV(Veegum HV)와 같은 검; 시트러스 펄프(citrus pulp); 크로스카멜로오스(croscarmellose)와 같은 가교된 셀룰로스; 크로스포비딘(crospovidone)과 같

은 가교된 중합체; 가교된 전분; 칼슘 카보네이트; 나트륨 전분 글리코레이트와 같은 미정질 셀룰로스; 폴라크릴린(polacrillin) 칼륨; 옥수수 전분, 감자 전분, 타피오카 전분 및 미리 젤라틴화된 전분과 같은 전분; 점토; 알라인(algin); 및 이들의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 약학적 조성물 내의 붕해제의 함량은 제형의 유형에 따라 달라지며, 당업자에게 용이하게 식별될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 약 0.5 내지 약 15 중량% 또는 약 1 내지 약 5 중량%의 붕해제(disintegrant)를 포함할 수 있다.

[0474] 적합한 윤활제는 비제한적으로, 스테아르산 칼슘; 스테아르산 마그네슘; 광유(mineral oil); 경 광유(light mineral oil); 글리세린; 소르비톨; 만니톨; 글리세롤 베헤네이트(behenate) 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 글리콜; 스테아르산; 나트륨 라우릴 설페이트; 활석; 땅콩 오일, 면실유, 해바라기 오일, 참기름, 올리브 오일, 옥수수 오일, 콩기름을 비롯한 수소첨가된 식물성 오일(hydrogenated vegetable oil); 스테아르산 아연; 에틸 올레이트; 에틸 라우레이트; 한천; 전분; 라이코포듐(lycopodium); 에어로실(AEROSIL; 등록상표) 200(더블유.알. 그레이스 캄파니(W.R. Grace Co.); 미국 메릴랜드주 볼티모어) 및 카브-오-실(CAB-O-SIL; 등록상표)(캐봇 캄파니(Cabot Co.); 미국 매사추세츠주 보스턴)과 같은 실리카 또는 실리카 겔; 및 이들의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 약학적 조성물은 약 0.1 내지 약 5 중량%의 윤활제를 포함할 수 있다.

[0475] 적합한 활택제는 콜로이드성 규소 이산화물, 카브-오-실(등록상표)(캐봇 캄파니; 미국 매사추세츠주 보스턴) 및 석면이 제거된 활석(asbestos-free talc)을 포함한다. 착색제는, 알루미늄 수화물에 분산된, 승인되거나 증명된 수용성 FD&C 염료 및 비수용성 FD&C 염료; 칼라레이크(color lake); 및 이들의 혼합물을 포함한다. 칼라레이크는, 중금속의 수화 산화물(hydrous oxide)에 대한 수용성 염료의 흡착에 의해 염료의 불용성 형태를 제공하는 조합물이다. 향미제는, 과일과 같은 식물 및 페퍼민트 및 메틸 살리실레이트와 같은 식감을 형성하는 합성 화합물로부터 추출한 천연 향을 포함한다. 감미제는 수크로스, 락토오스, 만니톨, 시럽, 글리세린 및 사카린과 아스파탐과 같은 인공 감미제를 포함한다. 적합한 유화제는 젤라틴, 아카시아, 트래거캔스(tragacanth), 벤토나이트 및, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트(트윈(TWEEN; 등록상표) 20), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 80(트윈(등록상표) 80) 및 트라이에탄올아민 올레이트와 같은 계면활성제를 포함한다. 현탁액 및 분산제는 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 펙틴, 트래거캔스, 비검(Veegum), 아카시아, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 보존제는 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 벤조산 나트륨 및 알코올을 포함한다. 습윤제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레이트, 다이에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에터를 포함한다. 용매는 글리세린, 소르비톨, 에틸 알코올 및 시럽을 포함한다. 에멀전에 이용되는 비수용성 액체의 예는 광유(mineral oil) 및 면실유를 포함한다. 유기산은 시트르산 및 타르타르산을 포함한다. 이산화탄소의 공급원은 나트륨 바이카보네이트 및 나트륨 카보네이트를 포함한다.

[0476] 많은 담체 및 부형제가, 심지어 같은 제형 내에서도 여러 기능을 수행할 수 있음을 이해해야 한다.

[0477] 본 발명의 약학적 조성물은, 압축된 정제, 분쇄된 정제, 저작성 로젠지, 급속하게 용해되는 정제, 다중 압축된 정제 또는 장용 코팅된(enteric-coating) 정제, 당-코팅된 정제 또는 막-코팅된 정제로서 제공될 수 있다. 장용 코팅된 정제(enteric-coated tablet)는 위산의 작용에 저항하지만 장에서 녹거나 분해되어, 위(stomach)의 산성 환경으로부터 활성 성분을 보호하는 물질로 코팅된 압축된 정제이다. 장용 코팅은 비제한적으로, 지방산, 지방, 페닐살리실레이트, 왁스, 셀락, 암모니아 처리된(ammoniated) 셀락 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다. 당-코팅된(sugar-coated) 정제는, 거부감 있는 맛이나 냄새를 덮고 정제가 산화되는 것으로부터 보호하는데 유용할 수 있는, 당 코팅에 의해 둘러싸인 압축된 정제이다. 막-코팅된 정제는 수용성 물질의 얇은 층 또는 막으로 덮힌 압축된 정제이다. 막 코팅(film coating)은 비제한적으로, 하이드록시에틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다. 막 코팅은 당 코팅과 동일한 일반적인 특성을 부여한다. 다중 압축된 정제는 1 회 이상의 압축 사이클에 의해 제조된 압축된 정제이며, 다층 정제, 압축 코팅된 정제 또는 건조 코팅된 정제를 포함한다.

[0478] 정제 투여 형태는 분말화된 형태, 결정 형태 또는 과립 형태의 활성 성분 또는 본 발명에서 설명한 하나 이상의 담체 또는 부형제와 조합한 것으로부터 제조될 수 있으며, 상기 첨가제는 결합제, 붕해제, 조절된 방출성(controlled-release) 중합체, 윤활제, 희석제, 및/또는 착색제를 포함한다. 착향제 및 감미제는 특히, 저작정 및 로젠지로서 유용하다.

[0479] 본 발명의 약학적 조성물은 젤라틴, 메틸셀룰로스, 전분 또는 칼슘 알지네이트로부터 제조될 수 있는, 연질 또는 경질 캡슐로서 제공될 수 있다. DFC(건식-충진된 캡슐; dry-filled capsule)로도 알려진, 경질 캡슐은 하나의 섹션이 다른 섹션 위에 미끄러져서, 활성 성분을 완전히 감싸는, 2 개의 섹션으로 구성된다. 연질 캡슐

(SEC)은 글리세린, 솔비톨, 또는 이와 유사한 폴리올을 첨가함으로써 가소화된(plasticized), 젤라틴 셸(shell)과 같은 연질의 구형 셸이다. 연질 젤라틴 셸은 미생물의 성장을 방지하는 보존제를 포함할 수 있다. 적합한 보존제는 메틸 파라벤, 프로필 파라벤 및 소르빈산을 비롯한, 본 발명에서 제시한 것들이다. 본 발명에서 제공된 액체, 반고체 및 고체 투여 형태는, 캡슐로 캡슐화될 수 있다. 적합한 액체 및 반고체 투여 형태는 프로필렌 카보네이트, 식물성 오일 또는 트라이글리세라이드의 용액 및 현탁액을 포함한다. 그러한 용액을 포함하는 캡슐은 미국 특허번호 제4,328,245호; 제4,409,239호; 및 제4,410,545호에서 제시된 바와 같이 제조될 수 있다. 캡슐은 또한 활성 성분의 용해를 변형하거나 지속시키기 위하여 당업자에게 알려진 대로 코팅될 수 있다.

[0480] 본 발명의 약학적 조성물은 에멀전, 용액, 현탁액, 엘릭시르, 및 시럽을 비롯한, 액체 및 반고체 투여 형태로 제공될 수 있다. 에멀전은 2상 시스템(two-phase system)이며, 그 중에서 액체는 다른 액체의 전체에 작은 공 모양의 형태로 분산되어 있고, 이것은 수중 유적형(oil in water) 또는 유중 수적형(water in oil)일 수 있다. 에멀전은 약학적으로 허용되는 비수용성 액체 또는 용매, 유화제 및 보존제를 포함할 수 있다. 현탁액은, 약학적으로 허용되는 현탁액 및 보존제를 포함할 수 있다. 수성 알코올 용액은 저급 알킬 알데하이드("저급"이라는 용어는, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 의미함)의 다이(저급 알킬)아세탈과 같은 약학적으로 허용되는 아세탈, 예를 들면 아세탈알데하이드 다이에틸 아세탈; 및 프로필렌 글리콜 및 에탄올과 같은 하나 이상의 하이드록시 그룹을 갖는 수-혼화성 용매를 포함할 수 있다. 엘릭시르는 투명하고 달콤한 수알코올 용액이다. 시럽은 당(sugar), 예를 들면 수크로스의 농축된 수용액이며, 또한 보존제를 포함할 수 있다. 액체 투여 형태에 있어서, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜의 용액은, 투여할 때 편리하게 측정되는, 충분한 양의 약학적으로 허용되는 액체 담체, 예를 들면 물과 희석될 수 있다.

[0481] 또 다른 유용한 액체 및 반고체 투여 형태는 비제한적으로, 본 발명에서 제공된 활성 성분(들) 및 다이알킬화된 모노 알킬렌 글리콜 또는 폴리아킬렌 글리콜을 포함하는 투여 형태를 포함한다. 상기 다이알킬화된 모노 알킬렌 글리콜 또는 폴리아킬렌 글리콜은 1,2-다이메톡시메탄, 다이글립, 트라이글립, 테트라글립, 폴리에틸렌 글리콜-350-다이메틸 에터, 폴리에틸렌 글리콜-550-다이메틸 에터, 폴리에틸렌글리콜-750-다이메틸 에터를 포함하며, 상기 350, 550 및 750은 폴리에틸렌 글리콜의 대략적인 평균 분자량을 의미한다. 이러한 제형은 부틸레이티드 하이드록시톨루엔(BHT), 부틸레이티드 하이드록시아니솔(BHA), 프로필 갈레이트, 비타민 E, 하이드로퀴논, 하이드록시 쿠마린, 에탄올아민, 레시틴, 세파린, 아스코르브산, 말산, 솔비톨, 인산, 바이셀파이트, 나트륨 메타바이셀파이트, 티오다이프로피온산 및 그의 에스터 및 다이티오카바메이트와 같은 하나 이상의 항산화제를 더 포함할 수 있다.

[0482] 경구 투여용의 본 발명의 약학적 조성물은 리포솜, 마이셀, 미소구 또는 나노시스템의 형태로 또한 제공될 수 있다. 마이셀 투여 형태는 미국 특허번호 제6,350,458호에 개시된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0483] 본 발명의 약학적 조성물은, 액체 투여 형태로 재구성되는 비발포성(non-effervescent) 또는 발포성(effervescent) 과립 및 분말로서 제공될 수 있다. 비발포성(non-effervescent) 과립 또는 분말로 사용되는 약학적으로 허용되는 담체 및 부형제는 희석제, 감미제 및 습윤제를 포함할 수 있다. 발포성 과립 또는 분말에 사용되는 약학적으로 허용되는 담체 및 부형제는 유기산 및 이산화탄소의 공급원을 포함할 수 있다.

[0484] 착색제 및 향미제는 상기의 모든 투여 형태로 사용될 수 있다.

[0485] 본 발명의 약학적 조성물은 지연된 방출, 서방형 방출, 펄스화된 방출, 제어된 방출, 표적화된 방출 및 프로그래밍된 방출 형태를 비롯한, 즉각적 방출 또는 개질된 방출 투여 형태로서 제형화될 수 있다.

[0486] B. 비경구 투여

[0487] 본 발명의 약학적 조성물은 국부 투여용 또는 전신 투여용, 주사, 주입 또는 이식에 의해 비경구로 투여될 수 있다. 본 발명에서 사용된 바와 같은, 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 복강내, 경막내(intrathecal), 뇌실내(intraventricular), 전립선관내(intraurethral), 흉골내(intrasternal), 두개내(intracranial), 근육내(intramuscular), 활액내(intrasynovial), 및 피하내 투여를 포함한다.

[0488] 본 발명의 약학적 조성물은, 용액, 현탁액, 에멀전, 마이셀, 리포솜, 미소구, 나노시스템, 및 주사(injection) 이전에 액체인 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태를 비롯한, 비경구 투여에 적합한 투여 형태로 제형화될 수 있다. 그러한 투여 형태는 약학 과학의 분야의 당업자에게 알려진 종래의 방법에 따라서 제조될 수 있다(상기 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy] 참조).

[0489] 비경구 투여용 약학적 조성물은 비제한적으로, 수성 비히클, 수-혼화성 비히클(water-miscible vehicle), 비수

성 비히클, 미생물의 성장에 대항하는 항생제 또는 보존제, 안정화제, 용해 촉진제(solubility enhancer), 등장제, 완충제, 항산화제, 국부 마취제, 현탁화제, 분산제, 습윤제 또는 유화제, 착화제, 봉쇄제(sequestering agent), 킬레이트제, 동결방지제(cryoprotectant), 동결건조 보호제(lyoprotectant), 비후제, pH 조절제 및 불활성 기체를 비롯한, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 캐리어 및 부형제를 포함할 수 있다.

[0490] 적합한 수성 비히클은 비제한적으로, 물, 식염수, 생리학적 식염수 또는 인산 완충 식염수(PBS), 염화나트륨 주사액, 링거 주사액(Ringers injection), 등장성 덱스트로스 주사액(isotonic dextrose injection), 멸균수 주사액(injection), 덱스트로스 및 락테이트 링거 주사액(dextrose and lactated Ringers injection)을 포함한다. 비수성(non-aqueous) 비히클은 비제한적으로, 식물-유래 고정유(fixed oil), 피마자유, 옥수수 오일, 면실유, 올리브 오일, 땅콩 오일, 페퍼민트 오일, 홍화유, 참기름, 콩기름, 수소첨가된 식물성 오일, 수소첨가된 콩기름 및 코코넛 오일의 중쇄 트라이글리세라이드 및 팜 씨드 오일(palm seed oil)을 포함한다. 수-혼화성 비히클은 비제한적으로, 에탄올, 1,3-부탄다이올, 액체 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 300 및 폴리에틸렌 글리콜 400), 프로필렌 글리콜, 글리세린, N-메틸-2-피롤리돈, 다이메틸아세트아마이드 및 다이메틸술폭시드를 포함한다.

[0491] 적합한 항미생물제 또는 보존제는 비제한적으로, 페놀, 크레졸, 머큐리얼(mercurial), 벤질 알코올, 클로로부탄올, p-하이드록시벤조산 메틸, p-하이드록시벤조산 프로필, 티메로살, 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤 및 소르빈산을 포함한다. 적합한 등장제는 비제한적으로, 염화 나트륨, 글리세린 및 덱스트로스를 포함한다. 적합한 완충제는 비제한적으로, 포스페이트 및 시트레이트를 포함한다. 적합한 항산화제는, 바이셀파이트, 나트륨 메타바이셀파이트를 비롯한, 본 발명에 기재된 바와 같은 것들이다. 적합한 국부 마취제는 비제한적으로, 프로카인 하이드로클로라이드를 포함한다. 적합한 현탁화제 및 분산제는 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 비롯한, 본 발명에 기재된 바와 같은 것들이다. 적합한 유화제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 80 및 트라이에탄올아민 올레이트를 비롯한, 본 발명에 기재된 바와 같은 것들이다. 적합한 봉쇄제 또는 킬레이트제는 비제한적으로, EDTA를 포함한다. 적합한 pH 조절제는 비제한적으로, 수산화나트륨, 염산, 시트르산, 락트산을 포함한다. 적합한 착화제는 비제한적으로, 시클로덱스트린을 포함하며, 상기 시클로덱스트린에는 알파-시클로덱스트린, 베타-시클로덱스트린, 하이드록시프로필-베타-시클로덱스트린, 설포부틸에터-베타-시클로덱스트린 및 설포부틸에터 7-베타-시클로덱스트린(캡티솔(CAPTISOL; 등록상표), 시덱스(CyDex), 레넥시(Lenexa), KS)이 포함된다.

[0492] 본 발명의 약학적 조성물은 단일 투여량(single dosage) 투여용 또는 다중 투여량(multiple dosage) 투여용으로 제형화될 수 있다. 단일 투여량 제형은 앰플, 바이알 또는 시린지로 포장된다. 다중 투여량 비경구 제형은 정균 농도(bacteriostatic concentration) 또는 진균 억제 농도(fungistatic concentration)에서 항균제를 포함할 수 있다. 모든 비경구 제형은 당업계에서 알려지고 실행되는 바와 같이, 멸균되어야 한다.

[0493] 본 발명의 하나의 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은 즉시 사용형(ready-to-use) 멸균 용액으로 제공된다. 본 발명의 또다른 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은, 사용되기 전에 비히클과 함께 재구성되는, 동결건조된 분말 및 피하용(hypodermic) 정제를 비롯한, 수성 멸균 건조 제품으로서 제공된다. 본 발명의 또다른 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은 즉시 사용형(ready-to-use) 멸균 현탁액으로 제공된다. 본 발명의 또다른 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은 사용되기 전에 비히클과 함께 재구성되는 불용성 멸균 건조 제품으로 제공된다. 또한 본 발명의 또다른 실시양태에서, 약학적 조성물은 즉시 사용형(ready-to-use) 멸균 에멀전으로 제공된다.

[0494] 본 발명의 약학적 조성물은, 지연된 방출 형태, 서방형 방출 형태, 펄스화된 방출 형태, 제어된 방출 형태, 표적화된 방출 형태 및 프로그램화된 방출 형태를 비롯한 즉각적 방출 또는 개질된 방출 투여 형태로 제형화될 수 있다.

[0495] 상기 약학적 조성물은, 이식된 데포(implanted depot)로서의 투여를 위한 현탁액, 고체, 반고체, 또는 요변성 액체(thixotropic liquid)로서 제형화될 수 있다. 본 발명의 하나의 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 중합체 외막(outer polymeric membrane)에 의해 둘러싸인 고체 내부 매트릭스(solid inner matrix)에 분산되며, 상기 중합체 외막은 체액에서는 불용성이나 약학적 조성물의 활성 성분이 중합체 외막을 통하여 확산되어 나갈 수 있게 한다.

[0496] 적합한 내부 매트릭스(inner matrix)는 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화되거나 또는 비가소화된 폴리비닐클로라이드, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프

렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타다이엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸실록산, 실리콘 카보네이트 공중합체, 아크릴산과 메타크릴산의 에스터의 하이드로겔과 같은, 친수성 중합체, 콜라겐, 가교된 폴리비닐알코올 및 가교되고 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트를 포함한다.

[0497] 적합한 중합체 외막(outer polymeric membrane)은 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염화 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐아세테이트, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌을 함유한 염화비닐 공중합체, 아이오노머(ionomer) 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무, 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 삼원공중합체 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체를 포함한다.

[0498] C. 국소 투여

[0499] 본 발명의 약학적 조성물은 피부, 체구(orifice) 또는 점막에 국소적으로 투여될 수 있다. 본 발명에서 사용된 바와 같은, 국소 투여는 피부내(진피내), 결막, 각막내, 눈속, 눈, 심방, 경피, 비강, 질, 요도, 호흡 기관(respiratory) 및 직장 투여를 포함한다.

[0500] 본 발명의 약학적 조성물은 국부 또는 전신 효과를 위한 국소 투여에 적합한 투여 형태로 제형화될 수 있으며, 상기 투여 형태는 에멀전, 용액, 현탁액, 크림, 젤, 하이드로겔, 연고, 더스팅 파우더(dusting powder), 드레싱(dressing), 엘릭시르, 로션, 현탁액, 팅크제, 페이스트, 거품(foam), 필름, 에어로졸, 세정제(irrigation), 스프레이, 좌약, 붕대, 피부용 패치를 포함한다. 본 발명의 약학적 조성물의 국소 제형은 리포솜, 마이셀(micelle), 미소구, 나노시스템 및 이들의 혼합물을 또한 포함할 수 있다.

[0501] 본 발명의 국소 제형용으로 적합한 약학적으로 허용되는 담체 및 부형제는 비제한적으로, 수성 비히클, 수-혼화성 비히클, 비수성 비히클, 미생물의 성장에 대항하는 항균제 또는 보존제, 안정화제, 용해 증강제(solubility enhancer), 등장제, 완충제, 항산화제, 국부 마취제, 현탁화제 및 분산제, 습윤제 또는 유화제, 착화제, 봉쇄제, 또는 킬레이트제, 침투 증강제, 동결방지제, 동결건조 보호제, 비후제 및 불활성 기체를 포함한다.

[0502] 상기 약학적 조성물은 또한 전기전공법(electroporation), 이온영동법(iontophoresis), 음성영동법(phonophoresis), 초음파(sonophoresis), 파우더젝트(POWDERJECT, 상표명)(키론 코포레이션(Chiron Corp.)), 미국 캘리포니아주 에머리빌) 및 바이오젝트(BIOJECT, 상표명)(바이오젝트 메디컬 테크놀로지스 인코포레이티드(Bioject Medical Technologies Inc.)); 미국 오레곤주 투알라틴)와 같은 미세바늘 주사(microneedle injection) 또는 무바늘 주사(needlefree injection)에 의해 국소적으로 투여될 수 있다.

[0503] 본 발명의 약학적 조성물은 연고, 크림, 젤의 형태로 제공될 수 있다. 적합한 연고 비히클은 라드(lard), 안식향을 가한 라드(benzoinated lard), 올리브 오일, 면실유, 흰 바셀린(white petrolatum) 및 플라스틱베이스(plastibase)를 비롯한 유성 베이스(oleaginous base) 또는 탄화수소 베이스(hydrocarbon base); 친수성 바셀린(hydrophilic petrolatum), 하이드록시스테아린 설페이트, 무수 라놀린(anhydrous lanolin)과 같은 유제 베이스(emulsifiable base) 또는 흡수 베이스(absorption base); 소수성 연고와 같은 수-세정성 베이스(water-removable base); 다양한 분자량을 가진 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는, 수용성 연고 베이스; 세틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 라놀린 및 스테아르산을 포함하는 유중 수적형(W/O) 에멀전 또는 수중 유적형(O/W) 에멀전 중 어느 하나의 에멀전 베이스(상기 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy] 참조)를 포함한다. 상기 비히클들은 피부를 진정시키지만(emollient) 일반적으로 항산화제 및 보존제의 첨가를 필요로 한다.

[0504] 적합한 크림 베이스는 수중 유적형(O/W) 또는 유중 수적형(W/O)일 수 있다. 크림 비히클(cream vehicle)은 수 세성(water-washable)일 수 있고, 오일 상(oil phase), 유화제(emulsifier) 및 수성 상(aqueous phase)을 포함할 수 있다. 오일 상은 또한 "내부 상(internal phase)"으로 불리며, 일반적으로 바셀린(petrolatum) 및 세틸 알코올 또는 스테아릴 알코올과 같은 지방산 알코올로 구성된다. 수성 상은 통상적으로, 필연적이지 않으나, 오일 상보다 부피가 더 크며, 일반적으로 보습제를 포함한다. 크림 제형에 포함된 유화제(emulsifier)는 비이온성, 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성(amphoteric) 계면활성제일 수 있다.

[0505] 겔은 반고체, 현탁액-유형의 시스템이다. 단일상(single-phase) 겔은 액체 담체의 전체에 실질적으로 균일하게 분산된 유기 거대분자를 포함한다. 적합한 겔화제는, 카보머(carbomer), 카복시폴리아칼렌, 카보폴(Carbopol; 등록상표)과 같은 가교된 아크릴산 중합체; 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 및 폴리비닐알코올과 같은 친수성 중합체; 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프

로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 및 메틸셀룰로스와 같은 셀룰로스 중합체; 트래거캔스 및 잔탄 검과 같은 검; 나트륨 알지네이트; 및 젤라틴을 포함한다. 균일한 겔을 제조하기 위하여, 알코올 또는 글리세린과 같은 분산제가 첨가되거나, 겔화제가 마쇄, 기계적 혼합, 및/또는 교반에 의해 분산될 수 있다.

[0506] 본 발명의 약학적 조성물은, 좌약, 페서리(pessary), 부기(bougy), 찜질제(poultice) 또는 습포, 페이스트, 분말, 드레싱, 크림, 깁스(plaster), 피임약, 연고, 용액, 에멀전, 현탁액, 탐폰(tampon), 겔, 거품, 스프레이 또는 관장제의 형태로 직장, 요도, 질 또는 질 주위로 투여될 수 있다. 이러한 투여 형태는 상기 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy]에 제시된 바와 같은 종래의 공정을 이용하여 제조될 수 있다.

[0507] 직장, 요도 및 질의 좌약은 체구(body orifice)로 삽입하기 위한 고체형이며, 일상적인 온도에서는 고체이지만 체온에서 녹거나 부드러워져서 체구로 들어가면 활성 성분(들)을 방출한다. 직장 및 질의 좌약에 사용되는 약학적으로 허용되는 담체는 경화제(stiffening의 agent)와 같은 비히클을 포함하며, 상기 비히클은 본 발명의 약학적 조성물; 바이설파이트 및 나트륨 메타바이설파이트를 비롯한, 본 발명에 기재된 바와 같은 항산화제를 사용하여 제형화될 때 체온과 가까운 융점을 형성한다. 적합한 비히클은 비제한적으로, 코코아 버터(테오브로마 오일), 글리세린-젤라틴, 카보왁스(폴리옥시에틸렌 글리콜), 경랍(spermaceti), 파라핀, 흰 왁스, 노란 왁스, 지방산의 모노글리세라이드, 다이글리세라이드 및 트라이글리세라이드의 적합한 혼합물, 폴리비닐 알코올, 하이드록시에틸 메타크릴레이트, 폴리아크릴산과 같은 하이드로겔; 글리세린 젤라틴을 포함한다. 다양한 비히클을 조합하여 사용할 수 있다. 직장 및 질의 좌약은 압축 방법 또는 몰딩(molding)에 의해 제조될 수 있다. 직장 및 질의 좌약은 전형적인 중량은 약 2 내지 3 g이다.

[0508] 본 발명의 약학적 조성물은, 용액, 현탁액, 연고, 에멀전, 겔-형성 용액, 용액, 겔, 눈에 삽입 및 이식하기 위한 분말의 형태로 안과적으로 투여될 수 있다.

[0509] 본 발명의 약학적 조성물은 비강을 통해 투여되거나 흡입에 의해 기도관으로 투여될 수 있다. 약학적 조성물은 가압 용기, 스프레이, 미세한 분무 또는 네블라이저(nebulizer)를 생성하기 위하여 전기수력을 사용하는 분무기와 같은, 분무기를 사용하는 에어로졸 또는 용액의 형태로 제공될 수 있으며, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판과 같은, 적합한 압축기체(propellant)와 함께 제공될 수 있다. 약학적 조성물은 또한 흡입용 건조 분말로서 제공될 수 있으며, 락토오스 또는 인지질과 같은 불활성 담체; 점비제(nasal drop)와 함께 제공될 수 있다. 비강 용도를 위하여, 분말은, 키토산 또는 시클로텍스트린을 포함하는 생접착제로서 제공될 수 있다.

[0510] 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분무기, 네블라이저(nebulizer)에 사용하기 위한 용액 또는 현탁액은, 에탄올, 수용성 에탄올, 또는 본 발명의 활성 성분을 분산시키거나 용해시키거나 방출을 연장하기에 적합한 대체 제제, 용매로서의 분산제; 및/또는 소르비탄 트라이올레이트, 올레산 또는 올리고락트산과 같은 계면활성제를 함유하도록 제형화될 수 있다.

[0511] 본원에 제공된 약학 조성물은 50 μm 이하 또는 10 μm 이하와 같은, 흡입에 의한 전달에 적합한 크기로 미분화(micronize)될 수 있다. 그러한 크기의 입자는, 나선형 제트 밀링, 유동층 제트 밀링, 나노입자를 형성하기 위한 초임계 유체 공정, 고압 균질화 또는 스프레이 건조와 같은, 당업자에게 알려진 잘게 부수는 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0512] 흡입기 또는 취입기(insufflator)에 사용하기 위한 캡슐, 블리스터 및 카트라이지는, 본 발명의 약학적 조성물의 분말 믹스; 락토오스 또는 전분과 같은 적합한 파우더 베이스; 및 L-류신, 만니톨 또는 스테아르산 마그네슘과 같은 성능 개질제를 포함하도록 제형화될 수 있다. 락토오스는 무수이거나 단일수화물 형태일 수 있다. 다른 적합한 부형제는 텍스트란, 글루코스, 말토오스, 소르비톨, 자이리톨, 프룩토스, 수크로스 및 트레할로오스를 포함한다. 흡입/비강 투여용 본 발명의 약학적 조성물은 멘톨 및 레보멘톨과 같은 적합한 맛, 사카린 또는 사카린 나트륨과 같은 감미제를 더 포함할 수 있다.

[0513] 국소 투여용 본 발명의 약학적 조성물은 지연된 방출, 서방형 방출, 펄스화된 방출, 제어된 방출, 표적화된 방출, 및 프로그램화된 방출을 비롯한 즉각적 방출 또는 개질된 방출이 되도록 제형화될 수 있다.

[0514] D. 개질된 방출

[0515] 본 발명의 약학적 조성물은 개질된 방출 투여 형태로서 제형화될 수 있다. 본 발명에서 사용된 바와 같이, "개질된 방출"이라는 용어는, 동일한 경로로 투여시에 활성 성분(들)의 투여 형태의 방출 속도 또는 장소가 즉각적

투여 형태의 활성 성분(들)의 방출 속도 또는 장소와 다른 투여 형태를 의미한다. 개질된 방출 투여 형태는 지연된 방출, 연장된 방출(extended release, prolonged release), 서방형 방출, 박동성 방출 또는 펄스화된 방출, 제어된 방출, 촉진된 방출 및 속성 방출, 표적화된 방출, 프로그램화된 방출 및 위장 체류 투여 형태를 포함한다. 개질된 방출 투여 형태의 약학적 조성물은 비제한적으로, 매트릭스-제어된 방출 기구, 삼투압-제어된 방출 기구, 다중 미립자-제어된 방출 기구, 이온교환 수지, 장용 코팅, 다층 코팅, 미소구, 리포솜 및 이들의 혼합물을 비롯한, 다양한 개질된 방출 기구 및 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 활성 성분(들)의 방출 속도는 또한 활성 성분(들)의 입자 크기와 다형성(polymorphism)을 변형하는 것에 의해 개질될 수 있다.

[0516] 개질된 방출의 예는 비제한적으로, 미국특허 제3,845,770호, 제3,916,899호, 제3,536,809호, 제3,598,123호, 제4,008,719호, 제5,674,533호, 제5,059,595호, 제5,591,767호, 제5,120,548호, 제5,073,543호, 제5,639,476호, 제5,354,556호, 제5,639,480호, 제5,733,566호, 제5,739,108호, 제5,891,474호, 제5,922,356호, 제5,958,458호; 제5,972,891호; 제5,980,945호; 제5,993,855호; 제6,045,830호; 제6,087,324호; 제6,113,943호; 제6,197,350호; 제6,248,363호; 제6,264,970호; 제6,267,981호; 제6,270,798호; 제6,375,987호; 제6,376,461호; 제6,419,961호; 제6,589,548호; 제6,613,358호; 제6,623,756호; 제6,699,500호; 제6,793,936호; 제6,827,947호; 제6,902,742호; 제6,958,161호; 제7,255,876호; 제7,416,738호; 제7,427,414호; 제7,485,322호; 문헌[Bussemer et al., Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. **2001**, 18, 433-458]; [Modified-Release Drug Delivery Technology, 2nd ed.; Rathbone et al., Eds.]; [Marcel Dekker AG: 2005]; [Maroni et al., Expert. Opin. Drug Deliv. **2005**, 2, 855-871]; [Shi et al., Expert Opin. Drug Deliv. **2005**, 2, 1039-1058]; [Polymers in Drug Delivery; Ijeoma et al., Eds.]; [CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2006; Badawy et al., J. Pharm. Sci. **2007**, 9, 948-959]; [Modified-Release Drug Delivery Technology, supra; Conway, Recent Pat. Drug Deliv. Formul. **2008**, 2, 1-8]; [Gazzaniga et al., Eur. J. Pharm. Biopharm. **2008**, 68, 11-18]; [Nagarwal et al., Curr. Drug Deliv. **2008**, 5, 282-289]; [Gallardo et al., Pharm. Dev. Technol. **2008**, 13, 413-423]; [Chrzanowski, AAPS PharmSciTech. **2008**, 9, 635-638]; [Chrzanowski, AAPS PharmSciTech. **2008**, 9, 639-645]; [Kalantzi et al., Recent Pat. Drug Deliv. Formul. **2009**, 3, 49-63]; [Saigal et al., Recent Pat. Drug Deliv. Formul. **2009**, 3, 64-70]; 및 [Roy et al., J. Control Release **2009**, 134, 74-80]에 개시된 것들을 포함한다.

[0517] 1. 매트릭스-제어된 방출 기구

[0518] 개질된 방출 투여 형태의 본 발명의 약학적 조성물은 당업자에게 알려진 매트릭스-제어된 방출 기구를 사용하여 제조될 수 있다(문헌[Takada et al. in "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999] 참조).

[0519] 특정 실시양태에서, 개질된 방출 투여 형태의 본 발명의 약학적 조성물은, 다당류 및 단백질과 같은, 합성 중합체 및 천연 중합체 및 그의 유도체를 포함하는, 수팽윤성, 침식성 또는 용해성 중합체인 침식가능한 매트릭스 기구(erodible matrix device)를 사용하여 제형화된다.

[0520] 침식성 매트릭스를 형성하는데 유용한 물질은 비제한적으로, 키틴, 키토산, 텍스트란 및 폴루란; 아가 검(gum agar), 아라비아 검, 카라야 검(gum karaya), 메뚜기콩 검(locust bean gum), 트래거캔스 검, 카라기난(carrageenans), 가티 검(gum ghatti), 구아검(guar gum), 잔탄 검 및 스클레로글루칸(scleroglucan); 텍스트린 및 말토덱스트린과 같은 전분; 펙틴과 같은 친수성 콜로이드; 레시틴과 같은 포스파타이드; 알지네이트; 프로필렌 글리콜 알지네이트; 젤라틴; 콜라겐; 및 에틸 셀룰로스(EC), 메틸에틸 셀룰로스(MEC), 카복시메틸 셀룰로스(CMC), CMEC, 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 셀룰로스 아세테이트(CA), 셀룰로스 프로피오네이트(CP), 셀룰로스 부티레이트(CB), 셀룰로스 아세테이트 부티레이트(CAB), CAP, CAT, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC), HPMCP, HPMCAS, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트(HPMCAT) 및 에틸하이드록시 에틸셀룰로스(EHEC)와 같은 셀룰로스; 폴리비닐 피롤리돈; 폴리비닐 알코올; 폴리비닐 아세테이트; 글리세롤 지방산 에스터; 폴리아크릴아마이드; 폴리아크릴산; 에타크릴산 또는 메타크릴산의 공중합체(유드라지트(EUDRAGIT, 등록상표); 롬 아메리카 인코포레이티드(Rohm America, Inc.); 미국 뉴저지주 피스카타웨이); 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트); 폴리락티드; L-글루타민산 및 에틸-L-글루타민산염의 공중합체; 분해할 수 있는 락트산-글리콜산 공중합체; 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산; 부틸메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 에틸메타크릴레이트, 에틸아크릴레이트, (2-다이메틸아미노에틸)메타크릴레이트 및 (트라이메틸아미노에틸)메타크릴레이트 클로라이드의 단독중합체 및 공중합체와 같은 기타 아크릴산 유도체를

포함한다.

- [0521] 특정 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은 비-침식성 매트릭스 기구를 사용하여 제형화된다. 활성 성분(들)은 불활성 매트릭스에 용해되거나 분산되며, 한번 투여되면 불활성 매트릭스를 통하여 확산에 의해 주로 방출된다. 비-침식성 매트릭스 기구로 사용하는데 적합한 물질은 비제한적으로, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타다이엔, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 염화폴리에틸렌, 폴리비닐 클로라이드, 메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 비닐 아세테이트, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌을 비롯한 비닐클로라이드 공중합체, 아이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무, 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 삼원공중합체, 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체, 폴리비닐 클로라이드, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 실리콘 고무, 폴리다이메틸실록산, 실리콘 카보네이트 공중합체와 같은 불용성 플라스틱; 및 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 크로스포비돈, 및 가교되고 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트와 같은, 친수성 중합체; 카나우바 왁스, 미정질 왁스 및 트라이글리세라이드와 같은 지방족 화합물을 포함한다.
- [0522] 매트릭스-제어된 방출 시스템에서, 목적하는 방출 특성은 제어될 수 있으며, 예를 들면, 사용된 중합체 유형, 중합체 점도, 중합체 및/또는 활성 성분(들)의 입자 크기, 중합체에 대한 활성 성분(들)의 비율 및 조성물에 포함된 다른 부형제를 통하여 조절될 수 있다.
- [0523] 개질된 투여 형태의 본 발명의 약학적 조성물은 당업자에게 알려진 방법에 의해 제조될 수 있으며, 상기 방법은 직타법(direct compression), 압축 후의 건식 과립화 또는 습식 과립화, 압축 후의 용융 과립화(melt granulation)를 포함한다.
- [0524] 2. 삼투압-제어된 방출 기구(Osmotic Controlled Release Devices)
- [0525] 개질된 방출 투여 형태의 본 발명의 약학적 조성물은 삼투압-제어된 방출 기구를 사용하여 제조될 수 있으며, 상기 기구는 1-챔버 시스템, 2-챔버 시스템, 비대칭막 기법(AMT) 및 압출 코어 시스템(ECS)을 포함한다. 일반적으로, 그러한 기구는 적어도 두 개의 구성성분: (a) 활성 성분(들)을 포함하는 코어(core), 및 (b) 적어도 하나의 전달 포트(delivery port)를 가지며 상기 코어를 감싸는 반투과막을 갖는다. 상기 반투과막은 이용되는 수성 환경으로부터 코어를 향한 물의 유입을 조절하여 전달 포트(들)을 통해 압출에 의한 약물 방출을 유발한다.
- [0526] 활성 성분(들)에 더하여, 삼투압 기구의 코어는 선택적으로 삼투성 제제를 포함하며, 상기 삼투성 제제는 이용되는 환경으로부터 기구의 코어로 물이 수송되는데 필요한 추진력을 만들어낸다. "삼투성 중합체(osmopolymer)" 및 "하이드로겔"이라고도 불리는 삼투성 제제 수팽윤성 친수성 중합체는 비제한적으로, 칼슘 알지네이트, 폴리에틸렌 산화물(PEO), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜(PPG), 폴리(2-하이드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리(아크릴)산, 폴리(메타크릴)산, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 가교된 PVP, 폴리비닐 알코올(PVA), PVA/PVP 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 및 비닐 아세테이트와 같은 소수성 단량체를 포함하는 PVA/PVP 공중합체, 큰 PEO 블록을 포함하는 친수성 폴리우레탄, 나트륨 크로스카멜로오스, 카라기닌, 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC), 카복시메틸 셀룰로스(CMC) 및 카복시에틸 셀룰로스(CEC), 나트륨 알지네이트, 폴리카보필, 젤라틴, 잔탄 검 및 나트륨 전분 글리콜레이트와 같은 친수성 비닐 및 아크릴 중합체, 다당류를 포함한다.
- [0527] 다른 계열의 삼투성 제제는 오스모젠(osmogen)이며, 상기 오스모젠(osmogen)은 물을 흡수할 수 있어서 코팅을 둘러싼 장벽을 통과하는 삼투압 구배에 영향을 미친다. 적합한 오스모젠(osmogen)은 비제한적으로, 마그네슘 설페이트, 마그네슘 클로라이드, 칼슘 클로라이드, 염화 나트륨, 리튬 클로라이드, 칼륨 설페이트, 칼륨 포스페이트, 나트륨 카보네이트, 나트륨 설페이트, 리튬 설페이트, 염화 칼륨 및 나트륨 설페이트와 같은 무기염; 텍스트로스, 프룩토스, 글루코스, 이노시톨, 락토오스, 말토오스, 만니톨, 라피노오스, 소르비톨, 수크로스, 트레할로오스 및 자이리톨과 같은 당(sugar); 아스코르브산, 벤조산, 푸마르산, 시트르산, 말레산, 세바식산(세바스산), 소르빅산, 아디프산, 에데트산(edetic acid), 글루탐산, p-톨루엔설펜산, 숙신산 및 타르타르산과 같은 유기산; 요소(urea); 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0528] 상이한 용해 속도를 갖는 삼투성 제제들을, 초기에 투여 형태로부터 활성 성분(들)이 급속하게 전달되는 것에 영향을 주기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 마노젬(MANNOGEMTM) EZ(에스피아이 파마(SPI Pharma)); 미국 텔라웨이주 루이스)와 같은 무정형 당(sugar)은, 처음 2시간 동안은 목적하는 치료 효과를 즉각적으로 나타내도

록 신속한 전달을 제공하고, 연장된 기간 동안에는 치료 또는 예방 효과의 목적하는 수준을 유지하도록 나머지 양의 점진적이고 계속적 방출을 제공하는데 사용될 수 있다. 이러한 경우, 활성 성분(들)은 대사되어 분비되는 활성 성분의 양을 대체하는 속도로 방출된다.

- [0529] 반투과막을 형성하는데 유용한 물질은 다양한 등급의 아크릴, 비닐, 에터, 폴리아마이드, 폴리에스터, 및 생리학적으로 적절한 pH에서 수-투과성 및 수-불용성이거나 화학적 변형(예컨대, 가교)에 의해 수-불용성이 되기 쉬운 셀룰로스 유도체를 포함한다. 코팅을 형성하는데 유용한 적절한 중합체의 예는, 가소화되거나, 비가소화되거나, 강화된 셀룰로스 아세테이트(CA), 셀룰로스 다이아세테이트, 셀룰로스 트라이아세테이트, CA 프로피오네이트, 셀룰로스 니트레이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트(CAB), CA 에틸 카바메이트, CAP, CA 메틸 카바메이트, CA 숙시네이트, 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트(CAT), CA 다이메틸아미노아세테이트, CA 에틸 카보네이트, CA 클로로아세테이트, CA 에틸 옥살레이트, CA 메틸 설포네이트, CA 부틸 설포네이트, CA p-톨루엔 설포네이트, 한천 아세테이트, 아밀로스 트라이아세테이트, 베타 글루칸 아세테이트, 베타 글루칸 트라이아세테이트, 아세트알데히드 다이메틸 아세테이트, 로커스트콩 검(locust bean gum)의 트라이아세테이트, 하이드록실화된 에틸렌-비닐아세테이트, EC, PEG, PPG, PEG/PPG의 공중합체, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, 폴리(아크릴)산 및 그의 에스터, 폴리(메타크릴)산 및 그의 에스터 및 그의 공중합체, 전분, 텍스트란, 텍스트린, 키토산, 콜라겐, 젤라틴, 폴리알켄, 폴리에터, 폴리술폰, 폴리에터술폰, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐 에스터 및 에터, 천연 왁스 및 합성 왁스를 포함한다.
- [0530] 반투과막은 또한 소수성 다공성막일 수 있으며, 이때 기공은 실질적으로 기체로 채워져 있고 수성 매질에 의해 젖지 않지만 수증기에 대해서는 투과성이며, 이러한 내용은 미국특허 제5,798,119호에 개시되어 있다. 소수성 이지만 수증기가 투과할 수 있는 그러한 막은 전형적으로, 폴리알켄, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리아크릴산 유도체, 폴리에터, 폴리술폰, 폴리에터술폰, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐리덴 플루오라이드, 폴리비닐 에스터 및 에터, 천연 왁스 및 합성 왁스와 같은 소수성 중합체로 구성된다.
- [0531] 반투과막에 있는 전달 포트(들)는 기계적 또는 레이저 드릴링에 의한 후-코팅(post-coating)에 의해 형성될 수 있다. 전달 포트(들)는 또한, 수용성 물질의 플러그의 부식에 의해 또는 코어 안의 자국의 막의 얇은 부분의 과열에 의해 동일 반응계에서 형성될 수 있다. 전달 포트는 또한, 미국특허 제5,612,059호 및 제5,698,220호에 개시된 유형의 비대칭막 코팅의 경우와 같이, 코팅 공정 도중에 형성될 수 있다. 방출된 활성 성분(들)의 총 양 및 방출 속도는 반투과막의 두께 또는 공극률, 코어의 조성 및 전달 포트의 갯수, 크기 및 위치를 통하여 실질적으로 조절될 수 있다.
- [0532] 삼투압-제어된 방출 투여 형태의 약학적 조성물은 추가로, 제형의 성능 또는 가공을 촉진하기 위해, 본 발명에 기재된 바와 같은 추가적인 통상적인 부형제 또는 담체를 포함할 수 있다.
- [0533] 삼투압-제어된 방출 투여 형태는 당업자에게 알려진 종래의 방법 및 기법에 따라서 제조될 수 있다(상기 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Santus and Baker, J. Controlled Release **1995**, 35, 1-21]; [Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy **2000**, 26, 695-708] 및 [Verma et al., J. Controlled Release **2002**, 79, 7-27] 참조).
- [0534] 특정 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은, 활성 성분(들) 및 기타 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 코어를 코팅하는 비대칭 삼투막을 포함하는 AMT-제어된 방출 투여 형태로 제형화된다. 미국특허 제5,612,059호 및 WO 제2002/17918호를 참조한다. AMT-제어된 방출 투여 형태는, 직타법, 건식 과립화, 습식 과립화 및 덩-코팅 방법을 포함하는, 당업자에게 알려진 종래의 방법 및 기법에 따라서 제조될 수 있다.
- [0535] 특정 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 활성 성분(들), 하이드록시에틸 셀룰로스 및 약학적으로 허용되는 기타 부형제 및 담체를 포함하는 코어를 코팅하는 삼투막을 포함하는, ESC-제어된 방출 투여 형태로 제형화된다.
- [0536] 3. 다중 미립자-제어된 방출 기구(Multiparticulate Controlled Release Devices)
- [0537] 개질된 방출 투여 형태의 본 발명의 약학적 조성물은 약 10 μm 내지 약 3 mm, 약 50 μm 내지 약 2.5 mm 또는 약 100 μm 내지 1 mm의 직경을 갖는 다수의 입자, 과립 또는 펠렛을 포함하는 다중 미립자-제어된 방출 기구로 제조될 수 있다. 그러한 다중 미립자는, 습식 과립화, 건식 과립화, 압출/구형화, 롤러-컴팩션, 용해-응고, 스프레이 코팅 씨드 코어(spraycoating의 seed core)를 비롯한, 당업자에게 알려진 공정에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Multiparticulate Oral Drug Delivugery; Marcel Dekker: 1994]; 및 [Pharmaceutical

Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989]을 참조한다.

[0538] 다중 미립자를 가공하고 성형하는 것을 돕기 위해, 본 발명에서 개시된 바와 같은 부형제 또는 담체가 상기 약학적 조성물과 함께 배합될 수 있다. 생성 입자는 그 자체로 다중 미립자 기구(multiparticulate device)를 구성할 수 있거나, 장용(enteric) 중합체, 수팽윤성 및 수용성 중합체와 같은 다양한 막-형성 물질로 코팅될 수 있다. 다중 미립자는 캡슐 또는 정제로 더 가공될 수 있다.

[0539] 4. 표적화된 전달(Targeted Delivery)

[0540] 본 발명의 약학적 조성물은, 특정한 조직, 수용체 또는 치료되어야 하는 개체의 신체의 다른 부분을 타겟으로 하여 또한 제형화될 수 있다(리포좀계 전달 시스템, 방출된 적혈구계 전달 시스템 및 항체계 전달 시스템(antibody-based delivery systems) 포함). 이들의 예로서 비제한적으로, 미국특허 제5,709,874호; 제5,759,542호; 제5,840,674호; 제5,900,252호; 제5,972,366호; 제5,985,307호; 제6,004,534호; 제6,039,975호; 제6,048,736호; 제6,060,082호; 제6,071,495호; 제6,120,751호; 제6,131,570호; 제6,139,865호; 제6,253,872호; 제6,271,359호; 제6,274,552호; 제6,316,652호; 및 제7,169,410호에 기재된 것들을 들 수 있다.

[0541] **사용 방법**

[0542] 하나의 실시양태에서, 본 발명은, 본원에 제공된 화합물(예컨대 화학식 IA의 화합물)(이의 입체이성질체, 광학 이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체 포함)을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상의 RC 키나아제-매개된 장애, 질병, 또는 증상의 하나 이상의 징후를 치료, 예방 또는 경감시키는 방법을 제공한다.

[0543] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 본원에 제공된 화합물(예컨대 화학식 IA의 화합물)(이의 입체이성질체, 광학 이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체 포함)을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상의 RC 키나아제 활성의 조절에 반응하는 장애, 질병, 또는 증상의 하나 이상의 징후를 치료, 예방 또는 경감시키는 방법을 제공한다.

[0544] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 본원에 제공된 화합물(예컨대 화학식 IA의 화합물)(이의 입체이성질체, 광학 이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체 포함)을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상의 RC 키나아제 활성의 억제에 반응하는 장애, 질병, 또는 증상의 하나 이상의 징후를 치료, 예방 또는 경감시키는 방법을 제공한다.

[0545] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 본원에 제공된 화합물(예컨대 화학식 IA의 화합물)(이의 입체이성질체, 광학 이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체 포함)을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상의 호산구-관련 장애, 질병, 또는 증상의 하나 이상의 징후를 치료, 예방 또는 경감시키는 방법을 제공한다.

[0546] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 본원에 제공된 화합물(예컨대 화학식 IA의 화합물)(이의 입체이성질체, 광학 이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체 포함)을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상의 호염구-관련 장애, 질병, 또는 증상의 하나 이상의 징후를 치료, 예방 또는 경감시키는 방법을 제공한다.

[0547] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 본원에 제공된 화합물(예컨대 화학식 IA의 화합물)(이의 입체이성질체, 광학 이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체 포함)을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상의 대식 세포-관련 장애, 질병, 또는 증상의 하나 이상의 징후를 치료, 예방 또는 경감시키는 방법을 제공한다.

[0548] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 본원에 제공된 화합물(예컨대 화학식 IA의 화합물)(이의 입체이성질체, 광학 이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체 포함)을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상의 염증성 질환의 하나 이상의 징후를 치료, 예방 또는 경감시키는 방법을 제공한다.

[0549] 하나의 실시양태에서, 대상은 포유류이다. 또 다른 실시양태에서, 대상은 인간이다.

- [0550] 본원에 제공된 화합물, 예컨대 화학식 IA의 화합물(이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 또는 동위 원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체 포함)로 치료가능한 장애, 질환, 또는 증상은, 비제한적으로, (1) 전신 아나필락시스 및 과민성 장애, 아토피성 피부염, 두드러기, 약물 알레르기, 곤충 자상 알레르기(insect sting의 allergies), 음식물 알레르기(만성소화장애증 및 이와 유사한 것을 포함함) 및 비만세포증을 비롯한 염증성 또는 알레르기성 질환; (2) 크론병, 궤양성 대장염, 회장염(ileitis) 및 장염(enteritis)을 비롯한 염증성 장 질환; (3) 혈관염 및 베체트 증후군; (4) 피부염, 습진, 아토피성 피부염, 알레르기성 접촉 피부염, 두드러기를 비롯한 건선 및 염증성 피부병, 인간 유두종 바이러스, HIV 또는 RLV 감염, 박테리아의, 곰팡이의 및 그외 다른 기생충성 피부의 병적 이상(parasital cutaneous pathologies) 및 피부의 홍반성 루푸스로부터 유래한 것을 비롯한 바이러스성 피부의 병적 이상(viral cutaneous pathologies); (5) 알레르기성 천식, 운동 유발성 천식, 알레르기성 비염, 중이염, 알레르기성 결막염, 과민성 폐병 및 만성 폐쇄 폐병을 비롯한 천식 및 알레르기성 호흡기병; (6) 관절염(류마티스성 관절염 및 건선 관절염을 포함함), 전신성 홍반성 낭창, 유형 I 당뇨병, 중증 근육 무력증, 다발성 경화증, 그레이브스 병 및 사구체신염을 비롯한 자가면역 질환; (7) 이식 거부(동종이식 거부 및 이식 대 숙주병(graft-v-host 질환) 포함), 예를 들어, 피부 이식 거부, 실질 장기 이식 거부, 골수 이식 거부; (8) 열(fever); (9) 급성 심부전, 저혈압, 고혈압, 협심증, 심근 경색증, 심근병증, 울혈성 심장 기능 상실, 죽상 동맥 경화증, 관상 동맥 질환, 재협착, 및 혈관 협착증을 비롯한 심장혈관 장애; (10) 외상 뇌 손상, 뇌졸중, 허혈 재관류 손상 및 동맥류를 비롯한 뇌혈관 장애; (11) 유방, 피부, 전립샘, 자궁 경부, 자궁, 난소, 고환, 방광, 폐, 간, 후두, 경구(oral cavity), 결장관 및 위장관(예를 들어, 식도, 위, 이자), 뇌, 갑상샘, 혈액 및 림프계의 암; (12) 섬유증, 결합 조직 질환 및 사르코이드증, (13) 발기 기능 장애를 비롯한 음부(genital) 및 생식기(reproductive) 상태; (14) 위염, 궤양, 메스꺼움, 췌장염 및 구토를 비롯한 위장 장애; (15) 알츠하이머 병을 비롯한 신경계 장애; (16) 불면증, 기면증, 수면 장애 증후군 및 피크윅 증후군을 비롯한 수면 장애; (17) 통증; (18) 콩팥 장애; (19) 녹내장을 비롯한 안과 장애; 및 (20) HIV를 비롯한 염증성 질환을 포함한다.
- [0551] 특정 실시양태에서, 상기 장애, 질병, 또는 증상은 천식, 알레르기 천식, 운동-유발 천식, 알레르기 비염, 통년성 알레르기 비염, 계절성 알레르기 비염, 아토피 피부염, 접촉 과민증, 접촉 피부염, 결막염, 알레르기 결막염, 호산구성 기관지염, 식물 알러지, 호산구성 위장염, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 비만세포증, 고 IgE 증후군, 전신성 홍반성 낭창, 건선, 여드름, 다발성 경화증, 동종이식 거부반응, 허혈재관류 손상, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 처그(Shurg)-스트라우스(Strauss) 증후군, 부비동염, 호염기성 백혈병, 만성 두드러기, 호염기성 백혈구 증가증, 습진, 관절염, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 및 골 관절염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0552] 특정 실시양태에서, 상기 장애, 질병, 또는 증상은 천식, 운동-유발 천식, 알레르기 비염, 아토피 피부염, 만성 폐쇄성 폐질환, 또는 알레르기 결막염이다. 특정 실시양태에서, 상기 장애, 질병, 또는 증상은 COPD이다.
- [0553] 치료할 장애, 질병, 또는 상태에 따라 및 개체의 상태에 따라, 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물은, 경구, 비경구(예컨대, 근육내, 복강내, 정맥내, ICV, 수조내 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 이식), 흡입, 비강, 질, 직장, 설하(sublingual)), 또는 국소(예컨대, 경피 또는 국부) 투여 경로로 투여될 수 있으며, 단독으로 배합되거나, 각각의 투여 경로에 적합한 약학적으로 허용가능한 부형제, 담체, 첨가제 및 비히클과 함께 적합한 투여 단위로 배합될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물은, 사전결정된 기간에 걸쳐 활성 성분이 방출되는 데포 제형으로 투여된다.
- [0554] 장애, 질환 및 증상의 하나 이상의 징후를 치료, 예방 또는 경감하는데 있어서, 일반적으로 적합한 투여량 수준은 환자 체중 1 kg의 당 하루에 약 0.001 내지 100 mg(mg/kg/일), 약 0.01 내지 약 75 mg/kg/일, 약 0.1 내지 약 50 mg/kg/일, 약 0.5 내지 약 25 mg/kg/일, 또는 약 1 내지 약 20 mg/kg/일 범위이며, 이를 단일 투여량 또는 다중 투여량으로 투여할 수 있다. 상기 범위 내에서, 투여량은 0.005 내지 0.05 mg/kg/일, 0.05 내지 0.5 mg/kg/일, 0.5 내지 5.0 mg/kg/일, 1 내지 15 mg/kg/일, 1 내지 20 mg/kg/일, 또는 1 내지 50 mg/kg/일 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 약 0.001 내지 100 mg/kg/일 범위이다. 특정 실시양태에서 투여량 농도는 약 0.01 내지 약 75 mg/kg/일 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여량 농도는 약 0.1 내지 약 50 mg/kg/일 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여량 농도는 약 0.5 내지 약 25 mg/kg/일 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여량 농도는 약 1 내지 약 20 mg/kg/일 범위이다.
- [0555] 경구 투여를 위하여, 상기 약학적 조성물은, 치료할 환자의 징후 조절을 위해, 1.0 내지 1,000 mg의 활성 성분, 하나의 실시양태에서 약 1 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 750 mg, 약

800, 약 900, 및 약 1,000 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제형화될 수 있다. 상기 약학적 조성물은 하루에 1 내지 4회, 예컨대 하루에 1회, 2회, 3회 및 4회의 요법으로 투여될 수 있다.

[0556] 그러나, 임의의 특정 환자에 대해 특정 투여 수준 및 투여 주기가 달라질 수 있으며, 이는, 사용되는 특정 화합물의 활성, 상기 화합물의 대사적 안정성 및 작용 기간, 나이, 체중, 일반적 건강, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 분비 속도, 약물의 조합, 특정한 상태의 심각성 및 치료를 받는 숙주를 비롯한 다양한 요인에 의존할 수 있음을 이해할 것이다.

[0557] 하나의 실시양태에서, 본 발명은, 본원에 제공된 화합물 예컨대 화학식 IA의 화합물(이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체 포함)을 RC 키나아제와 접촉시키는 것을 포함하는, RC 키나아제 활성을 조절하는 방법을 제공한다.

[0558] 본원에 제공된 화합물, 예컨대 화학식 IA의 화합물(이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 또는 동위 원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체 포함)은 또한 본 발명의 화합물이 유용한 장애, 질병 또는 상태 중 하나 이상의 증상(예를 들어, 비제한적으로, 천식, 알레르기성 비염, 습진, 건선, COPD, 아토피성 피부염, 열(fever), 패혈증, 전신성 홍반성 낭창, 당뇨병, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 죽상 동맥 경화증, 이식 거부, 염증성 장 질환, 암 및 상기에서 언급된 병증 포함)을 치료, 예방 또는 경감시키는데 유용한 다른 제제와 조합되거나, 이들과 병용될 수 있다.

[0559] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 당분야에 공지된 하나 이상의 스테로이드성 약물, 예컨대 비제한적으로, 알도스테론, 베클로메타손, 베타메타손, 데옥시코르티코스테론 아세테이트, 플루드로코르티손, 하이드로코르티손(코르티솔), 프레드니솔론, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손 및 트라이암시놀론을 포함하는 그룹과 조합될 수 있다.

[0560] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 당분야에 공지된 하나 이상의 항미생물제, 예컨대 비제한적으로, 암미카신, 아목시실린, 앰피실린, 아로스펜아민, 아지트로마이신, 아즈트레오남, 아줄로실린, 바시트라신, 카르베니실린, 세파클로, 세파드록실, 세파만돌, 세파졸린, 세팔렉신, 세프디니르, 세프디토린, 세페파임, 세픽사임, 세포페라존, 세포탁심, 세폭시틴, 세포독심, 세프로질, 세프타지다임, 세프티부텐, 세프티죽심, 세프트라이악손, 세푸록심, 클로르암페니콜, 실라스틴, 시프로플록사신, 클라리트로마이신, 클린다마이신, 클록사실린, 콜리스틴, 달포프리스틴, 데메클로사이클린, 다이클록사실린, 다이리트로마이신, 데옥시사이클린, 에리트로마이신, 엔로플록사신, 에르테페넴, 에탐부톨, 플루클록사실린, 포스포마이신, 푸라졸리돈, 가티플록사신, 겔다나마이신, 젠타마이신, 허비마이신, 이미페넴, 아이소니아지드, 카나마이신, 레보플록사신, 리네졸리드, 로메플록사신, 로라카르베프, 마페나이드, 목시플록사신, 메로페넴, 메트로나이다졸, 메즐로실린, 미노사이클린, 무피로신, 나프실린, 네오마이신, 네틸마이신, 나이트로푸란토인, 노르플록사신, 오픈플록사신, 옥시테트라사이클린, 페니실린, 피페라실린, 플라텐시마이신, 폴리마이신 B, 프론토실, 피라진아마이드, 퀴누프리스틴, 리팜핀, 록시트로마이신, 스펙티노마이신, 스트렙토마이신, 설프아세트아마이드, 설프아메티졸, 설프아메톡사졸, 테이코플라닌, 텔리트로마이신, 테트라사이클린, 티카르실린, 토브라마이신, 트라이메토프림, 트롤린도마이신, 트로바플락사신, 및 반코마이신을 포함하는 그룹과 조합될 수 있다.

[0561] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 당분야에 공지된 하나 이상의 항진균제, 예컨대 비제한적으로, 아모로파인, 앰포테리신 B, 아니둘라퐁긴, 바이포나졸, 부테나파인, 부토코나졸, 카스포퐁긴, 시클로피록스, 클로트라이마졸, 에코나졸, 펜티코나졸, 필리핀, 플루코나졸, 아이소코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미카퐁긴, 마이코나졸, 나프티파인, 나타마이신, 나이스타틴, 옥시코나졸, 라부코나졸, 포사코나졸, 리모시딘, 세르타코나졸, 술코나졸, 테르비나파인, 테르코나졸, 티오코나졸, 및 보리코나졸을 포함하는 그룹과 조합될 수 있다.

[0562] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 당분야에 공지된 하나 이상의 혈액응고 방지제, 예컨대 비제한적으로, 아세노코우마롤, 아르가트로반, 비발리루딘, 레피루딘, 폰다파리누스, 헤파린, 페닌디온, 와르파린, 및 자임라가트란을 포함하는 그룹과 조합될 수 있다.

[0563] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 당분야에 공지된 하나 이상의 혈전용해제, 예컨대 비제한적으로, 아니스트렐플라제, 레테플라제, tPA(알테플라제 활성화제), 스트렐토카이나제, 테넥테플라제, 및 유로카이나제를 포함하는 그룹과 조합될 수 있다.

[0564] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 당분야에 공지된 하나 이상의 비-스테로이드성 항-염증제, 예컨대 비제한적으로, 아세클로페낙, 아세메타신, 아목시프린, 아스피린, 아자프로파존, 베노릴레이트, 브롬페낙, 카르프

로펜, 셀레콕시립, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 다이클로페낙, 다이플루니살, 에토돌락, 에토리콕시립, 파이스아민, 펜부펜, 페노프로펜, 플루르바이프로펜, 아이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케톨락, 로목시캠, 록소프로펜, 루미라콕시립, 메클로페남산, 메페남산, 멜록시캠, 메타미졸, 메틸 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 나부메톤, 나프록센, 니메술라이드, 옥시펜부타존, 파레콕시립, 페닐부타존, 피록시캠, 살리실 살리실레이트, 숄린다, 설핀피라존, 수프로펜, 테녹시캠, 티아프로펜산, 및 톨메틴과 조합될 수 있다.

[0565] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 당분야에 공지된 하나 이상의 항혈소판제, 예컨대 비제한적으로, 애비식시맵, 실로스타졸, 클로피도그렐, 다이피리다몰, 티클로피딘, 및 티로피빈과 조합될 수 있다.

[0566] 본원에 제공된 화합물은 또한, 다른 부류의 화합물, 예컨대, 비제한적으로, (1) 알파-수용체(alpha-adrenergic agents); (2) 항부정맥제(antiarrhythmic agents); (3) 항-동맥경화제(anti-atherosclerotic agents), 예컨대 ACAT 억제제; (4) 항생제, 예컨대 안트라사이클린, 블레오마이신, 미토마이신, 닥티노마이신, 및 플리카마이신; (5) 항암제 및 세포독성제, 예컨대 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드, 알킬 설포네이트, 니트로요소, 에틸렌이민, 및 트리아아젠; (6) 혈액응고억제제, 예컨대 아세노쿠마롤, 아르가트로반, 비발리루딘, 레피루딘, 폰다파리누스, 헤파린, 페닌디온, 와파린, 및 자이멜라그라탄; (7) 당뇨치료제, 예컨대 바이구아나이드(예컨대, 메트포민), 글루코시다아제 억제제(예컨대, 아카보즈), 인슐린, 메글리티나이드(예컨대, 레파글리나이드), 설펜일요소(예컨대, 글리메피리드, 글리부리드, 및 글리피자이드), 티오졸리딘다이온(예컨대, 트로글리타존, 로시글리타존, 및 피오글리타존), 및 PPAR-감마 작용제; (8) 항진균제, 예컨대 아모로파인, 엠포테리신 B, 아니둘라폰긴, 바이포나졸, 부테나파인, 부토코나졸, 카스포푼진, 시클로피록스, 클로트라이마졸, 에코나졸, 펜티코나졸, 필리핀, 플루코나졸, 아이스코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미카푼진, 마이코나졸, 나프티파인, 나타마이신, 나이스타틴, 옥시코나졸, 라부코나졸, 포사코나졸, 리모시딘, 세르타코나졸, 술코나졸, 테르비나파인, 테르코나졸, 티오코나졸, 및 보리코나졸; (9) 항염증제, 예컨대, 비스테로이드성 항염증제, 예컨대 아세클로페낙, 아세메타신, 아목시프린, 아스피린, 아자프로파존, 베노틸레이트, 브롬페낙, 카르프로펜, 셀레콕시립, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 다이클로페낙, 다이플루니살, 에토돌락, 에토리콕시립, 파이스아민, 펜부펜, 페노프로펜, 플루르바이프로펜, 아이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케톨락, 로목시캠, 록소프로펜, 루미라콕시립, 메클로페남산, 메페남산, 멜록시캠, 메타미졸, 메틸 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 나부메톤, 나프록센, 니메술라이드, 옥시펜부타존, 파레콕시립, 페닐부타존, 피록시캠, 살리실 살리실레이트, 숄린다, 설핀피라존, 수프로펜, 테녹시캠, 티아프로펜산, 및 톨메틴; (10) 항대사성물질, 예컨대 엽산 길항제, 퓨린 유사체, 및 피리미딘 유사체; (11) 항혈소판제, 예컨대 GPIIb/IIIa 차단제(예컨대, 아브시심아브, 엡티피바타이드, 및 티로피반), P2Y(AC) 길항제(예컨대, 클로피도그렐, 티클로피딘 및 CS-747), 실로스타졸, 다이피리다몰, 및 아스피린; (12) 항증식제, 예컨대 메토트렉세이트, FK506(타크로리무스), 및 미코페놀레이트 모페틸; (13) 항-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체, 예컨대 에타너셉트, 라파마이신, 및 레프루니마이드; (14) aP2 억제제; (15) 베타-아드레날린제, 예컨대 카베딜롤 및 메토프롤롤; (16) 담즙산 격리제, 예컨대 퀘스트란; (17) 칼슘 채널 차단제, 예컨대 암로디핀 베실레이트; (18) 화학 치료제; (19) 사이클로옥시제아나제-2(COX-2) 억제제, 예컨대 셀레콕시브 및 로페콕시브; (20) 사이클로스포린; (21) 세포독성 약물, 예컨대 아자티오프린 및 사이클로포스파미드; (22) 이노제, 예컨대 클로로티아지드, 하이드로클로로티아지드, 플루메티아자이드, 하이드로플루메티아자이드, 벤드로플루메티아자이드, 메틸클로로티아자이드, 트라이클로로메티아자이드, 폴리티아자이드, 벤조티아자이드, 에타크린산, 티크리나펜, 클로로탈리돈, 퓨로세나이드, 무줄리민, 부메타나이드, 트리암테렌, 아밀로라이드, 및 스피로노락톤; (23) 엔도텔린 전환 효소(ECE) 억제제, 예컨대 포스포라미돈; (24) 효소, 예컨대 L-아스파라기나아제; (25) 인자 VIIa 억제제 및 인자 Xa 억제제; (26) 파르네실-단백질 전이효소 억제제; (27) 피브레이트; (28) 성장 인자 억제제, 예컨대 PDGF 활성의 조절제; (29) 성장 호르몬 분비 촉진제; (30) HMG의 CoA 환원효소 억제제, 예컨대 프라바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 심바스타틴, NK-104(이타바스타틴, 니스바스타틴, 또는 니스바스타틴으로도 공지됨), 및 ZD-4522 (로수바스타틴, 아타바스타틴, 또는 비사스타틴으로도 공지됨); 뉴트릴 엔도펩티다아제(NEP) 억제제; (31) 호르몬제, 예컨대 글루코코르티코이드(예컨대, 코르티손), 에스트로젠/항에스트로젠, 안드로젠/항안드로젠, 프로게스틴, 및 황체형성 호르몬-분비 호르몬 길항제, 및 옥트레오타이드 아세테이트; (32) 면역억제제; (33) 미네랄코르티코이드 수용체 길항제, 예컨대 스피로놀락톤 및 에플레레논; (34) 미세소관-장애제, 예컨대 액틴아시딘; (35) 미세소관-안정화제, 예컨대 팍시타셀, 도데탁셀, 및 에포틸론 A-F; (36) MTP 억제제; (37) 니아신; (38) 포스포디에스테레이즈 억제제, 예컨대 PDE III 억제제(예컨대, 실로스타졸) 및 PDE V 억제제(예컨대, 실데나필, 타다라필, 및 바데나필); (39) 식물추출물, 예컨대 빈카 알칼로이드, 에피포도필로톡신, 및 탁산; (40) 혈소판 활성 인자(PAF) 길항제; (41) 플라티늄 조합 착물, 예컨대 시스플라틴, 사트라플라틴, 및 카보플라틴; (42) 칼륨 채널 개방제; (43) 프레닐-단백질 전달효소 억제제; (44) 단백질 티로신 키나아제 억제제; (45) 레닌 억제제; (46) 스쿠알렌 합성효소 억

제제; (47) 스테로이드, 예컨대 알도스테론, 베클로메타손, 베타메타손, 디옥시코르티코스테론 아세테이트, 플루드로코르티손, 하이드로코르티손(코르티졸), 프레드니솔론, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 및 트라이암시놀론; (48) TNF-알파 억제제, 예컨대 테니답; (49) 트롬빈 억제제, 예컨대 히루딘; (50) 프로콜릭제, 예컨대 아니스트레플라제, 레테플라제, 테넥테플라제, 조직 플라스미노겐 활성화제(tPA), 재조합형 tPA, 스트레포키나아제, 우로키나아제, 프로우로키나아제, 및 아니솔화된 플라스미노겐 스트렙토키나아제 활성화 착체(APSAC); (51) 트롬복산 수용체 길항제, 예컨대 아이페트로반; (52) 토포이소머라제 억제제; (53) 바소렙티다아제 억제제(이중 NEP-ACE 억제제), 예컨대 오마파트릴라트 및 제모파트릴라트; 및 (54) 다른 여러가지의 제제, 예컨대, 하이드록시요소, 프로카바진, 미토탄, 헥사메틸멜라민, 및 금 화합물과 조합하여 투여될 수 있다.

[0567] 이러한 다른 제제, 또는 약물은, 본원에 제공된 화합물, 예컨대 화학식 IA의 화합물(입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 또는 동위 원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체 포함)과 동시에 또는 연속적으로, 루트를 통해 및 통상적으로 사용되는 양으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용될 때, 본 발명의 화합물과 함께 이러한 다른 약물을 포함하는 약학적 조성물이 이용될 수 있으나, 반드시 요구되는 것은 아니다. 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은, 본 발명의 화합물 이외에 하나 이상의 다른 활성 성분 또는 치료적 성분도 함유하는 조성물을 포함한다.

[0568] 제 2 활성 성분 에 대한 본 발명의 화합물의 중량 비는 달라질 수 있으며, 각각의 성분의 효과적인 투여량에 의존할 것이다. 일반적으로, 각각의 효과적인 투여량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들어, 본 발명의 화합물이 NSAID와 조합되는 경우, NSAID에 대한 본 발명의 화합물의 중량비는 약 1,000:1 내지 약 1:1,000, 또는 약 200:1 내지 약 1:200 범위일 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물과 다른 활성 성분의 조합물은 일반적으로, 전술된 범위 내에 있지만, 각각의 경우, 각각의 활성 성분의 효과적인 투여량이 사용되어야 한다.

[0569] 본 발명의 화합물은 또한, 당업자에게 널리 공지된 포장재를 사용하여 제조 물품으로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,323,907호, 제5,052,558호, 및 제5,033,252호를 참조한다. 약학적 포장재의 예는 비제한적으로, 블리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 팩, 바이알, 용기, 시린지, 및 선택된 조성물 및 투여 및 치료의 의도된 방식에 적합한 임의의 포장재를 포함한다.

[0570] 본원에서는 또한, 약사가 사용하는 경우, 개체에 적정량의 활성 성분의 투여를 단순화할 수 있는 키트도 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 용기(container) 및 본원에 제공된 화합물, 예컨대 화학식 IA의 화합물(이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 또는 동위 원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체 포함)의 투여 형태를 포함한다.

[0571] 특정 실시양태에서, 상기 키트는, 본원에 제공된 화합물, 예컨대 화학식 IA의 화합물(이의 입체이성질체, 광학이성질체, 광학이성질체의 혼합물, 또는 동위 원소의 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구체 포함)의 투여 형태를 포함하며, 용기 내에는 본원에 기술된 하나 이상의 다른 치료제가 포함된다.

[0572] 본 발명의 키트는 또한, 상기 활성 성분을 투여하는데 사용되는 장치를 포함할 수 있다. 이러한 장치의 예는 비제한적으로, 시린지, 바늘이 없는 주사기 드립 백, 패치 및 흡입기를 포함한다. 본 발명의 키트는 또한 활성 성분의 투여를 위한 콘돔을 포함할 수 있다.

[0573] 본 발명의 키트는 또한, 하나 이상의 활성 성분을 투여하는데 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 비히클을 포함할 수 있다. 예를 들어, 비경구 투여용으로 재구성되어야 하는 고체 형태로 활성 성분이 제공되는 경우, 상기 키트는, 활성 성분이 용해되어 미립자가 없는 살균 용액(비경구 투여에 적합함)을 형성할 수 있는 적합한 비히클의 밀봉된 용기를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 비히클의 예는 비제한적으로, 수성 비히클, 예컨대 비제한적으로 주사용 증류수(water for Injection) USP, 염화 나트륨 주사액, 링거 주사액, 텍스트로스 주사액, 텍스트로스 및 염화 나트륨 주사액 및 락테이트 링거 주사액; 수-혼화성 비히클, 예컨대 비제한적으로 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리프로필렌글리콜; 및 비수성 비히클, 예컨대 비제한적으로, 콤유(com oil), 면실유, 땅콩유, 참기름, 에틸 올레이트, 아이소프로필 미리스테이트, 및 벤질 벤조에이트를 포함한다.

[0574] 본 개시내용은 하기 비제한적인 실시예에 의해 더 잘 이해될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0575] 실시예

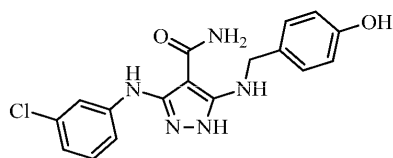
[0576] 본원에서 방법, 반응식 및 실시예에 사용되는 기호 및 통상적 절차는, 특정 약자가 명시적으로 정의되었는지에 관계없이, 통상적인 과학 문헌(예컨대, 문헌[the Journal of the American Chemical Society] 또는 문헌[the Journal of Biological Chemistry])에서 사용되는 것에 부합된다. 구체적으로, 그러나 비제한적으로, 하기 약어가 실시예 및 명세서 전반에 걸쳐 사용될 수 있다: g (그램); mg (밀리그램); mL (밀리리터); μ L (마이크로리터); L (리터); mM (밀리몰); μ M (마이크로몰); Hz (헤르츠); MHz (메가헤르츠); mmol (밀리몰); eq. (당량); hr 또는 hrs (시간); min (분); MS (질량 분광계); NMR (자기 공명 장치); ESI (전기분무 이온화); ACN (아세토나이트릴); CDCl_3 (중수소결합된 클로로포름); DCM (다이클로로메탄); DMF (N,N-다이메틸포름아미드); DMSO (다이메틸설폭사이드); DMSO-d_6 (중수소결합된 다이메틸설폭사이드); EtOAc (에틸 아세테이트); EtOH (에탄올); Et_2O (다이에틸에터); MeOH (메탄올); PE (페트롤늄 에터); TBDME (3급-부틸다이메틸에터); THF (테트라하이드로퓨란); DIPEA (N,N-다이이소프로필에틸아민); TEA (트라이에틸아민); DBU (1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔); DMAP (4-다이메틸아미노피리딘); AIBN (1,1'-아조비스(사이클로헥산카보나이트릴)); CDI (카본일다이이미다졸); EDCI 또는 EDC (N'-에틸-N-(3-다이메틸아미노프로필)-카보다이이미드); TBTU (O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄테트라플루오로보레이트); Me (메틸); Et (에틸); iPr (이소프로필); tBu (3급-부틸); Boc (3급-부톡실카본일); Cbz (벤질카보메이트); Fmoc (9-플루오렌일메틸 카보메이트); Bn (벤질); PMB (파라-메톡시 벤질); Bs (4-브로모-벤젠설포닐); TMS (트라이메틸실릴); TsOH (토실산); TsO (토실레이트); DEAD (다이에틸아조다이크ارب옥실레이트), DIAD (다이이소프로필아조다이크ارب옥실레이트); AcCl (아세틸 클로라이드); TFA (트라이플루오로아세트산); TBAF (테트라-n-부틸암모늄플루오라이드); 및 tBuOK (칼륨 3급-부톡사이드).

[0577] 하기 모든 실시예의 경우, 당업자에게 공지된 표준 후처리 및 정제 방법을 이용할 수 있다. 달리 기재되지 않는 한, 모든 온도는 $^{\circ}\text{C}$ (섭씨)로 표현된다. 달리 기재되지 않는 한, 모든 반응은 실온에서 수행된다. 본원에 예시된 합성 방법론은 특정 실시예의 이용을 통해 적용가능한 화학을 예시하기 위한 것이며, 본 발명의 범주를 나타내는 것은 아니다.

[0578] 본원에 기술된 하기 실시예에 사용된 출발 물질은 상업적으로 이용가능하거나 또는 당업계 숙련자에게 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

[0579] 실시예 1

[0580] 3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 D1의 합성

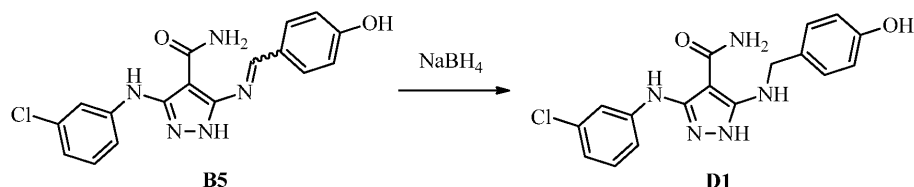


D1

[0581]

[0582] 반응식 I 및 1에 따라 화합물 D1을 제조하였다.

[0583] 반응식 1

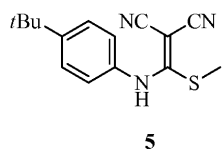


[0584]

[0585] MeOH(10 mL) 중의 화합물 **B5**(100 mg, 0.28 mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드(16 mg, 0.42 mmol)를 실온에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반시킨 후, 물(100 mL)을 첨가하였다. 생성 석출물을 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시켜 화합물 **D1**(69 mg, 69.5% 수율, 95.5% 순도)을 밝은 황갈색 분말로서 수득하였다.

[0586] 실시예 2

[0587] 2-(((4-(3급-부틸)페닐)아미노)(메틸티오)메틸렌)말로노나이트릴 5의 합성

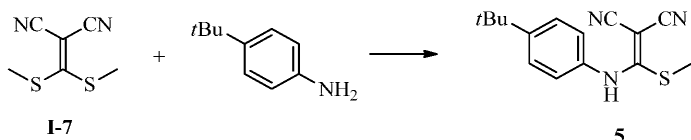


5

[0588] 5

[0589] 반응식 2에 따라 화합물 5를 제조하였다.

[0590] 반응식 2



I-7

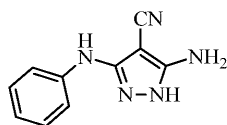
5

[0591]

[0592] EtOH(5 mL) 중의 2-(다이(메틸티오)메틸렌)말로노나이트릴 I-7(300 mg, 1.76 mmol) 및 4-3급-부틸아닐린(263 mg, 1.76 mmol)의 혼합물을 3일 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 생성 고체를 여과시키고, 최소의 EtOH로 세척하고, 건조하여 화합물 5(255 mg, 53.5% 수율, 98.9% 순도)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0593] 실시예

[0594] 3-아미노-3-(페닐아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴 7의 합성

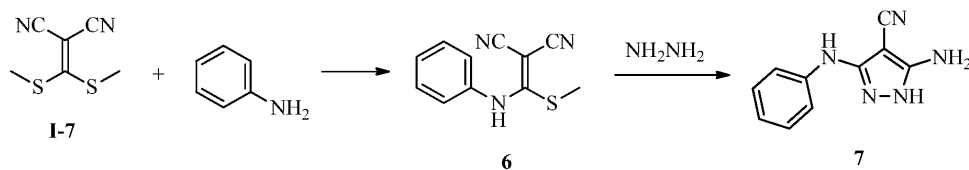


7

[0595]

[0596] 반응식 II 및 3에 따라 화합물 7을 제조하였다.

[0597] 반응식 3



I-7

6

7

[0598]

[0599] 2-((메틸티오)(페닐아미노)메틸렌)말로노나이트릴 6의 제조.

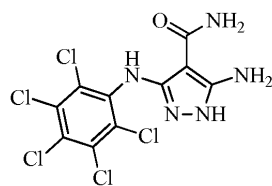
[0600] DMF 20 mL 중의 말로노나이트릴(1.0 g, 15.14 mmol)의 용액에 TEA(2.099 mL, 15.14 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시킨 후, 페닐이소티오시아네이트(2.047 g, 15.14 mmol)를 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. TLC로 측정하여 반응을 완료시킨 후, 메틸 아이오다이드(2.149 g, 15.14 mmol)를 첨가하고, TLC로 측정하여 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 100 mL 얼음 물에 부었다. 생성 석출물을 여과시키고, 오븐 내에서 밤새 건조시켜서 화합물 6(3.226 g, 98.2% 수율, 97.4% 순도)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[0601] 5-아미노-3-(페닐아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴 7의 제조.

[0602] EtOH(20 mL) 중의 화합물 6(3.2258 g, 14.85 mmol) 및 하이드라진(742 mg, 23.16 mmol)의 혼합물을, TLC로 측정하여 반응이 완료될 때까지 30분 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 100 mL 얼음 물에 부었다. 생성 석출물을 여과시키고 건조하여 화합물 7(2.599 g, 88.1% 수율, 99.8% 순도)을 백색 분말로서 수득하였다.

[0603] 실시예 4

[0604] 5-아미노-3-((피클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 10의 합성

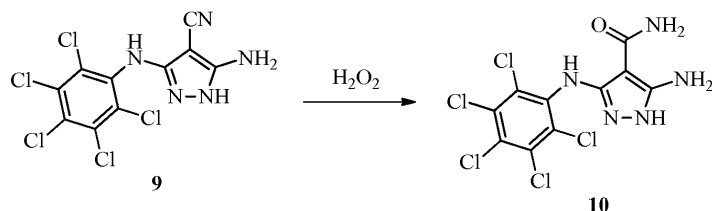


10

[0605]

[0606] 반응식 4에 따라 화합물 10을 제조하였다.

[0607] 반응식 4

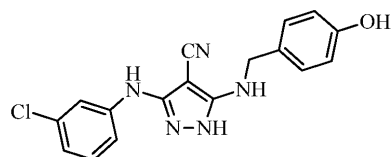


[0608]

[0609] DMSO(7 mL) 중의 화합물 9(2.356 g, 6.99 mmol) 및 칼륨 카보네이트(484 mg, 3.50 mmol)의 혼합물에 수소 퍼옥사이드 용액(2.4 mL, 30% w/w 용액)을 5분의 시간 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 이어서, TLC로 측정하여 반응이 완료될 때까지 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 이어서 200 mL 얼음 물에 부었다. 생성 석출물을 여과시키고, 오븐 내에서 밤새 건조시켜 화합물 10(2.644 g, 99% 순도)을 갈색 분말로서 수득하였다.

[0610] 실시예 5

[0611] 3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 C31의 합성

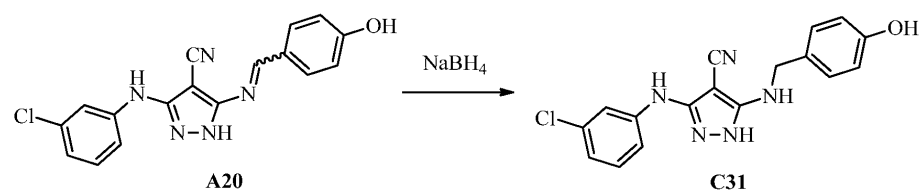


C31

[0612]

[0613] 반응식 5에 따라 화합물 C31을 제조하였다.

[0614] 반응식 5

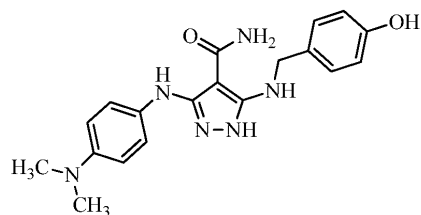


[0615]

[0616] MeOH(5 mL) 중의 화합물 A20(100 mg, 0.30 mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드(12 mg, 0.33 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 30분 동안 0℃에서 교반시킨 후, 반응 혼합물을 물로 킨하였다. 생성 석출물을 여과시키고, 물로 세척하고, 건조하여 화합물 C31(71 mg, 64.4% 수율, 96.3% 순도)을 백색 분말로서 수득하였다.

[0617] 실시예 6

[0618] 3-((4-(다이메틸아미노)페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 D126의 합성



D126

[0619]

[0620] 25 mL의 에탄올 중의 1.00 g의 (2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드)의 용액에 0.720 g(1.1 당량)의 N,N-다이메틸-p-페닐렌디아민을 첨가하고, HPLC로 확인시 출발 아미드가 없어질 때까지 반응물을 75℃에서 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 2-시아노-3-((4-(다이메틸아미노)페닐)아미노)-3-(메틸티오)아크릴아미드를 황백색 내지 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조시켰다(1.133 g, 91% 수율).

[0621]

[0622] 2-시아노-3-((4-(다이메틸아미노)페닐)아미노)-3-(메틸티오)아크릴아미드

[0623] 2-시아노-3-((4-(다이메틸아미노)페닐)아미노)-3-(메틸티오)아크릴아미드(0.997 g)를 10 mL의 에탄올 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(337 μ L, 1.5 당량)를 반응물에 적가하였다. 이어서, HPLC로 확인시 출발 물질이 더이상 존재하지 않을 때까지, 반응물을 75℃에서 가열하였다. 출발 물질이 존재하지 않으면(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((4-(다이메틸아미노)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황백색 내지 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조시켰다(900 mg, 72% 수율).

[0624]

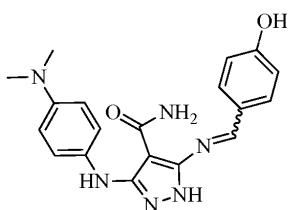
[0625] 5-아미노-3-((4-(다이메틸아미노)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0626] 5-아미노-3-((4-(다이메틸아미노)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(900 mg)를 10 mL의 에탄올 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(634 mg, 1.5 당량) 및 피페리딘(0.25 당량, 89 μ L)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 물질이 더이상 존재하지 않을 때까지, 반응물을 환류 하에 교반시켰다. 반응을 완료시킨 후(18시간), 실온으로 냉각시키고, 여과하여 3-((4-(다이메틸아미노)페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 내지 오렌지색 분말로서 수득하였다. 생성물을 에탄올로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(1.130 g, 90% 수율).

[0627]

[0628] 3-((4-(다이메틸아미노)페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

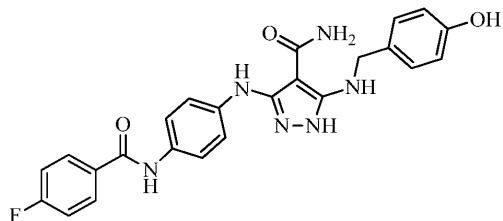
[0629] 3-((4-(다이메틸아미노)페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(200 mg)를 5



mL의 에탄올 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 반응이 완료된 후(1시간), 석출물을 여과하여 생성물로서 황백색 내지 연황색 분말을 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 70 mg(35% 수율)의 **D126**을 수득하였다.

[0630] 실시예 7

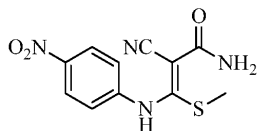
[0631] 3-((4-(4-플루오로벤즈아미도)페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 **D132**



D132

[0632]

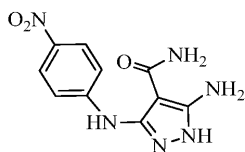
[0633] 100 mL의 에탄올 중에 10.00 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시켰다. 이어서 7.337 g(1.00 당량)의 4-나이트로아닐린을 반응 용기에 첨가하고, HPLC로 확인시 출발 물질이 존재하지 않을 때까지 반응물을 75℃에서 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 2-시아노-3-(메틸티오)-3-((4-나이트로페닐)아미노)아크릴아미드를 생성물로서 황백색 내지 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조시켰다.



[0634]

[0635] 2-시아노-3-(메틸티오)-3-((4-나이트로페닐)아미노)아크릴아미드

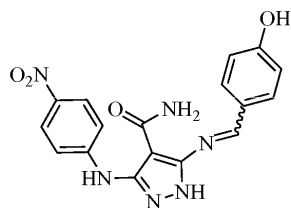
[0636] 2-시아노-3-(메틸티오)-3-((4-나이트로페닐)아미노)아크릴아미드를 이어서 100mL의 에탄올 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(5.153 mL, 2.00 당량)를 반응물에 적가하였다. 이어서, HPLC로 확인시 출발 물질이 더 이상 존재하지 않을 때까지 반응물을 75℃에서 가열하였다. 출발 물질이 존재하지 않으면(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((4-나이트로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 생성물로서 황백색 내지 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[0637]

[0638] 5-아미노-3-((4-나이트로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드

[0639] 5-아미노-3-((4-나이트로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 이어서 100mL의 에탄올 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(12.945 g, 2.00 당량) 및 피페리딘(0.25 당량)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 물질이 더 이상 존재하지 않을 때까지 반응물을 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-3-((4-나이트로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 황색 내지 오렌지색 분말로서 수득하였다. 생성물을 에탄올로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(9.00 g, 47% 수율).



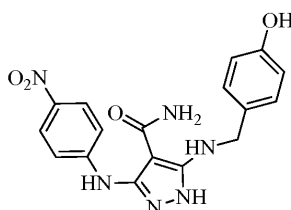
[0640]

[0641]

[0642]

5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-3-((4-나이트로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드

5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-3-((4-나이트로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(5.0 g)를 350 mL의 MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 완료된 후 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 반응이 완료된 후(1시간), 석출물을 여과하여 5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((4-나이트로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 황백색 내지 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 4.80 g(95% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.



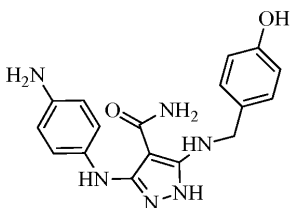
[0643]

[0644]

[0645]

5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((4-나이트로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드

5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((4-나이트로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(4.80 g)를 300 mL의 MeOH 중에 현탁시키고, 탄소 상의 팔라듐(물로 50% 흡윤 상태)(480 mg, 0.10 당량)을 이어서 반응 용기에 첨가하였다. 이어서, 반응물을 퍼지시키고, HPLC로 확인시 출발 물질이 더이상 존재하지 않을 때까지 수소 압력 하에서 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 완료된 후, 셀라이트를 반응 용기 내에서 교반시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 추가의 MeOH로 세척하였다. MeOH를 이어서 진공을 통해 증발시키고, 에틸 아세테이트 및 헥산으로 마쇄하여 3-((4-아미노페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 여과를 통해 수집하여 밝은 보라색 분말로서 수득하였다(1.60 g, 36% 수율).



[0646]

[0647]

[0648]

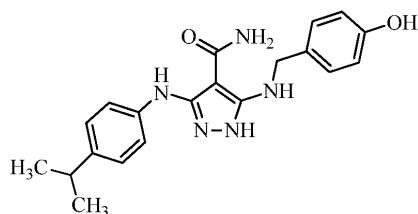
3-((4-아미노페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드

3-((4-아미노페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(100 mg)를 3.0 mL의 DMF 중에 용해시키고, TEA(125 μ L, 3.0 당량)를 이어서 반응 용기에 첨가하였다. 반응물을 이어서 얼음 배스 상에서 15분 동안 교반시키고, DMF(2.0 mL) 중의 4-플루오로벤조일 클로라이드(35 μ L, 1 당량)를 천천히 반응물에 첨가하였다. 반응물을 18시간 동안 교반시키고, 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 HPLC를 통해 추적하여, 완료되고 출발 물질이 더이상 존재하지 않으면, 용매를 이어서 진공 중에서 제거하고, 컬럼 크로마토그래피를 화합물을 정제하는데 사용하였다. 다이클로로메탄 중의 0 내지 20% MeOH의 구배를 사용하고, 목적 분획을 합치고, 증발시키고, 다이이소프로필 에터로 마쇄하고 이어서 여과시켜 생성물 **D132**를 황백색 분말로서 수득하였다(0.007 g, 4.0% 수율).

[0649]

실시예 8

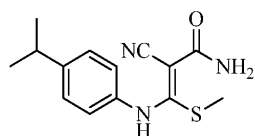
[0650] 5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((4-이소프로필페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 D137의 합성



D137

[0651]

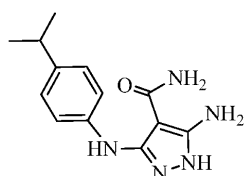
[0652] 15 mL의 에탄올 중의 1.50 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드의 용액에 1.084 mL(1.0 당량)의 4-이소프로필아닐린을 첨가하고, HPLC로 확인시 출발 아미드가 없어질 때까지 반응물을 75℃에서 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 2-시아노-3-((4-이소프로필페닐)아미노)-3-(메틸티오)아크릴아미드를 생성물로서 황백색 내지 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(1.360 g, 62% 수율).



[0653]

[0654] 2-시아노-3-((4-이소프로필페닐)아미노)-3-(메틸티오)아크릴아미드

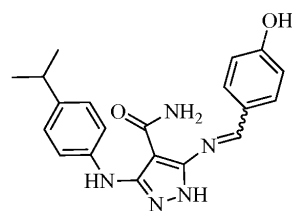
[0655] 2-시아노-3-((4-이소프로필페닐)아미노)-3-(메틸티오)아크릴아미드(1.360 g)를 15 mL의 에탄올 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(360 μL, 1.5 당량)를 반응물에 적가하였다. 이어서, HPLC로 확인시 출발 물질이 더이상 존재하지 않을 때까지 반응물을 75℃에서 가열하였다. 출발 물질이 존재하지 않으면(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((4-이소프로필페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황백색 내지 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조시켰다(850 mg, 66% 수율).



[0656]

[0657] 5-아미노-3-((4-이소프로필페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0658] 5-아미노-3-((4-이소프로필페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(850 mg)를 15 mL의 에탄올 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(601 mg, 1.5 당량) 및 피페리딘(0.50 당량, 168 μL)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 물질이 더이상 존재하지 않을 때까지, 반응물을 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-3-((4-이소프로필페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 내지 오렌지색 분말로서 수득하였다. 생성물을 에탄올로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(1.15 g, 97% 수율).



[0659]

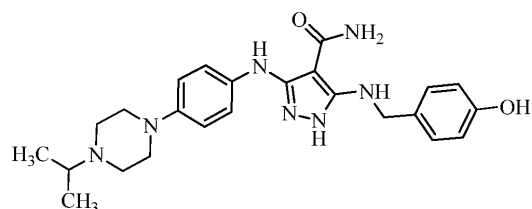
[0660] 5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-3-((4-이소프로필페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0661] 5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-3-((4-이소프로필페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(100 mg)를 10 mL의 MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 사용하여 반응이

완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 반응이 완료된 후(1시간), 석출물을 여과하여 **D137**을 황백색 내지 연황색 분말로써 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 85 mg(83% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0662] 실시예 9

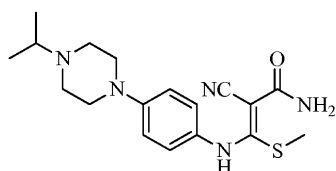
[0663] 5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 **D82**의 합성



D82

[0664]

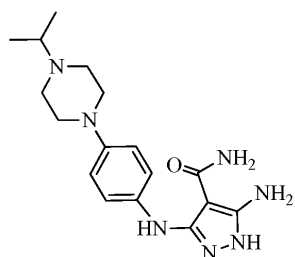
[0665] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 4-(4-(2-프로필)-피페라진-1-일)아닐린(1.0 당량)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 물질이 더이상 존재하지 않을 때까지 반응물을 75℃에서 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 2-시아노-3-((4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)아미노)-3-(메틸티오)아크릴아미드를 보라색 분말로써 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[0666]

[0667] 2-시아노-3-((4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)아미노)-3-(메틸티오)아크릴아미드

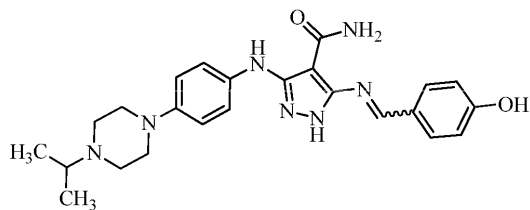
[0668] 2-시아노-3-((4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)아미노)-3-(메틸티오)아크릴아미드를 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC), 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 보라색 분말로써 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[0669]

[0670] 5-아미노-3-((4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드

[0671] 5-아미노-3-((4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(200 mg)를 이어서 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로써 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[0672]

[0673]

[0674]

5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

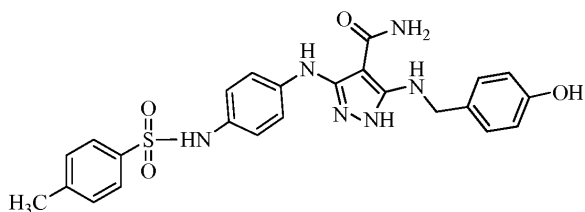
5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(100 mg)를 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D82**를 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 80 mg(77% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0675]

실시예 10

[0676]

5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((4-(4-메틸페닐설폰아미도)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 **D136**의 합성



D136

[0677]

[0678]

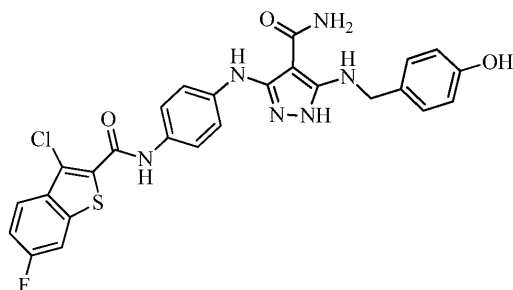
25.00 mL의 DMF 중에 3-((4-아미노페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(150 mg)를 TEA(211 μ L, 2.50 당량)와 함께 용해시키고, 얼음 상에서 15분 동안 교반시켰다. p-톨루엔설폰일 클로라이드(145 mg, 1.25 당량)를 1 mL의 DMF 중에 용해시키고, 천천히 반응 용기에 가하고, 반응물을 실온으로 가하면서 18시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후, HPLC로 확인시 출발 물질이 더이상 존재하지 않으면, 백색 석출물이 형성될 때까지 물을 반응물에 첨가하였다. 백색 석출물을 이어서 여과를 통해 수집하고, 진공 하에서 18시간 동안 건조시켰다(30 mg, 12% 수율).

[0679]

실시예 11

[0680]

3-((4-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복스아미도)페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 **D141**



D141

[0681]

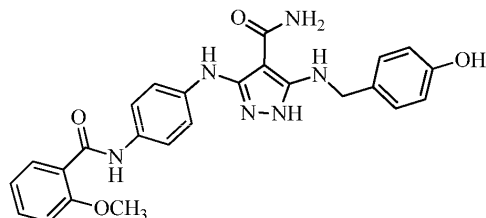
[0682]

3-((4-아미노페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(100 mg)를 3.0 mL의 DMF 중에 용해시키고, TEA(125 μ L, 3.0 당량)를 이어서 반응 용기에 첨가하였다. 반응물을 이어서 얼음 배스 상에서 15분 동안 교반시키고, 3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복스아미드(75 mg, 1.00 당량)를 DMF(2.0 mL) 중에 용해시키고, 천천히 반응 내로 첨가하였다. 반응물을 18시간 동안 교반시키고, 실온으로 가온시켰다. 반응물을 HPLC를 통해 추적하여, 완료된 후 아무런 출발 물질이 존재하지 않으면, 용매를 이어서 진공 중에서

제거하고, 컬럼 크로마토그래피를 화합물을 정제하는데 사용하였다. 다이클로로메탄 중의 0 내지 20%의 MeOH 구배를 사용하여 목적 분획을 합치고, 증발시키고, 다이이소프로필 에터로 마쇄하고 이어서 여과시켜 생성물을 황백색 분말로서 수득하였다(0.008 g, 6.0% 수율).

[0683] 실시예 12

[0684] 5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((4-(2-메톡시벤즈아미도)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 D143의 합성



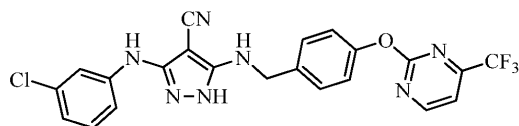
D143

[0685]

[0686] 3-((4-아미노페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(150 mg)를 8.0 mL의 DMF 중에 용해시키고, TEA(183 μ L, 3.0 당량)를 이어서 반응 용기에 첨가하였다. 반응물을 이어서 15분 동안 얼음 배스 상에서 교반시키고, DMF(2.0 mL) 중의 o-아니스산(67 mg, 1.00 당량)의 용액을 천천히 반응물에 첨가하였다. 반응물을 18시간 동안 교반시키고, 실온으로 가온시켰다. 반응물을 HPLC로 추적하여, 완료된 후 아무런 출발 물질이 존재하지 않으면, 용매를 이어서 진공 중에서 제거하고, 컬럼 크로마토그래피를 화합물을 정제하는데 사용하였다. 다이클로로메탄 중의 0 내지 20%의 MeOH 구배를 사용하여 목적 분획을 합치고, 증발시키고, 다이이소프로필 에터로 마쇄하고 이어서 여과시켜 생성물을 황백색 분말로서 수득하였다(0.025 g, 12.0% 수율).

[0687] 실시예 13

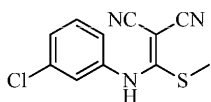
[0688] 3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴 C1의 합성



C1

[0689]

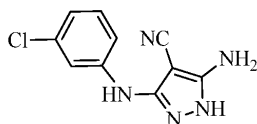
[0690] DMF(35 mL) 중에 말로노나이트릴(3.328 g)을 용해시키고, TEA(1 당량, 6.983 mL)를 첨가하고, 5분 동안 교반시킨 후, 3-클로로페닐이소티오시아네이트(1 당량, 8.54 mL)를 적가하고, 이어서 TLC를 통해 완료를 확인할 때까지(3-클로로페닐이소티오시아네이트의 부재, 3 시간) 교반시켰다. 메틸 아이오다이드(1 당량, 3.136 mL)를 적가하고, 이어서 중간체가 충분히 소모될 때까지(TLC 상에 부재, 18시간) 교반시키고; 500 mL 얼음 물에 붓고, 이어서 생성 용액을 여과시켜 2-(((3-클로로페닐)아미노)(메틸티오)메틸렌)말로노나이트릴을 백색 분말로서 수득하였다.



[0691]

[0692] 2-(((3-클로로페닐)아미노)(메틸티오)메틸렌)말로노나이트릴

[0693] EtOH(100 mL)중에 2-(((3-클로로페닐)아미노)(메틸티오)메틸렌)말로노나이트릴을 용해시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량, 2.44 mL)를 첨가하고, 이어서 TLC를 통해 완료를 확인할 때까지(출발 물질의 부재, 18시간) 가열 환류하였다. 얼음 물 내에 붓고, 여과하여 5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴을 황색 분말로서 수득하였다.



[0694]

[0695] 5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴

[0696]

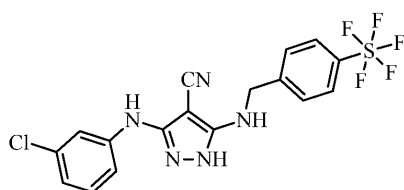
4 mL 에탄올 중에 5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(58 mg)을 용해시키고, 0.250 mmol의 4-((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)벤즈알데하이드에 이어서 한 방울의 피페리딘을 첨가하였다. 이 용액을 이어서 85℃로 17시간 동안 가열시키고, 이어서 에탄올을 증발시키고, 생성물을 반응 용기로부터 수거하였다. 분말을 이어서 4mL의 MeOH 중에 재현탁시키고, 3당량의 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하고, 밤새 실온에서 교반시켰다. MeOH를 이어서 증발시키고, 생성물 **C1**을 수거하고 모았다(50 mg).

[0697]

실시예 14

[0698]

3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-펜타플루오로티오벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴 **C5**의 합성



C5

[0699]

[0700]

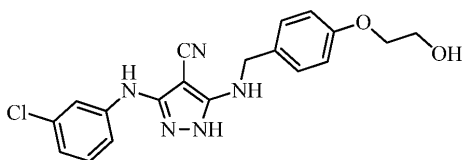
4 mL 에탄올 중에 5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(58 mg)을 용해시키고, 0.250 mmol의 4-(2-하이드록시에톡시)벤즈알데하이드에 이어서 한 방울의 피페리딘을 첨가하였다. 이 용액을 이어서 85℃로 17시간 동안 가열시키고, 이어서 에탄올을 증발시키고, 생성물을 반응 용기로부터 수거하였다. 분말을 이어서 4mL의 MeOH 중에 재현탁시키고, 3당량의 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하고, 밤새 실온에서 교반시켰다. MeOH를 이어서 증발시키고, 생성물 **C5**을 수거하고 모았다(100 mg).

[0701]

실시예 15

[0702]

3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-(2-하이드록시에톡시)벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴 **C21**의 합성



C21

[0703]

[0704]

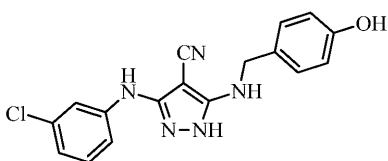
4 mL 에탄올 중에 5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴 (58 mg)을 용해시키고, 0.250 mmol의 4-(2-하이드록시에톡시)벤즈알데하이드에 이어서 한 방울의 피페리딘을 첨가하였다. 이 용액을 이어서 85℃로 17시간 동안 가열시키고, 이어서 에탄올을 증발시키고, 생성물을 반응 용기로부터 수거하였다. 분말을 이어서 4mL의 MeOH 중에 재현탁시키고, 3당량의 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하고, 밤새 실온에서 교반시켰다. MeOH를 이어서 증발시키고, 생성물 **C21**을 수거하고 모았다(100 mg).

[0705]

실시예 16

[0706]

3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴 **C31**의 합성



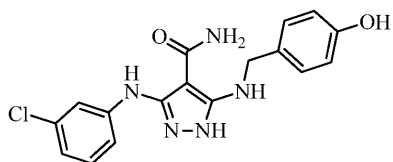
C31

[0707]

[0708] EtOH(12 mL) 중의 5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(350 mg)을 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(183 mg, 1 당량) 및 피페리딘(3 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 이민 생성물을 황색 분말로 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(355 mg, 70% 수율). 생성 이민(100 mg)을 얼음 욕 내에서 및 아르곤 분위기 하에서 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 나트륨 보로하이드라이드(1.1 당량, 9 μ L)를 천천히 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료 후(30분), 용액 물로 켄칭하고, 백색 석출물 C31을 여과하여 수집하였다(71 mg, 64%수율).

[0709] 실시예 17

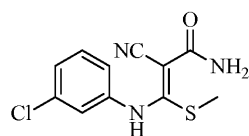
[0710] 3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 D1의 합성



D1

[0711]

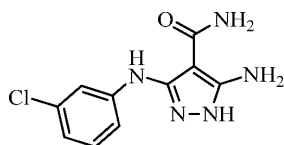
[0712] 125 mL의 에탄올 중에 7.00 g(2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드)를 용해시켰다. 이어서 4.348 mL(1.10 당량)의 3-클로로아닐린을 반응 용기에 첨가하고, HPLC로 확인시 출발 물질이 더이상 존재하지 않을 때까지 반응물을 75℃에서 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 3-((3-클로로페닐)아미노)-2-시아노-3-(메틸티오)아크릴아미드를 황백색 내지 연황색 분말로 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(6.0 g, 57% 수율).



[0713]

[0714] 3-((3-클로로페닐)아미노)-2-시아노-3-(메틸티오)아크릴아미드

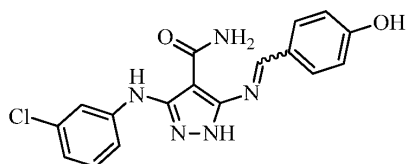
[0715] 3-((3-클로로페닐)아미노)-2-시아노-3-(메틸티오)아크릴아미드(6.00 g)를 100 mL의 에탄올 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1.478 mL, 1.5 당량)를 반응물에 적가하였다. 이어서, HPLC로 확인시 출발 물질이 더이상 존재하지 않을 때까지 반응물을 75℃에서 가열하였다. 출발 물질이 존재하지 않으면(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황백색 내지 황색 분말로 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(4.40 g, 83% 수율).



[0716]

[0717] 5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0718] 5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(4.40 g)를 125.00 mL의 에탄올 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(4.273, 1.5 당량) 및 피페리딘(0.50 당량, 865 μ L)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 물질이 더이상 존재하지 않을 때까지 반응물을 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리텐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 내지 옐로우색 분말로 수득하였다. 생성물을 에탄올로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(4.00 g, 65% 수율).



[0719]

[0720]

3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0721]

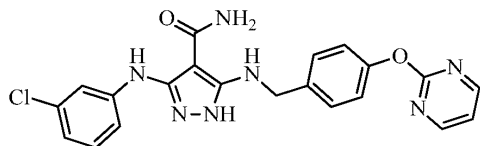
3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(2.10 g)를 50 mL의 MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하고, 이어서 50℃로 가열시켰다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 반응이 완료된 후(1시간), 반응물을 상온으로 냉각시키고, 석출물을 여과하여 **D1**을 생성물로서 황백색 내지 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 85 mg(83% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다(1.700 g, 81%수율).

[0722]

실시예 18

[0723]

3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-(피리미딘-2-일옥시)벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 **D11**의 합성

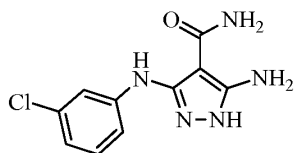


D11

[0724]

[0725]

DMSO(40 mL) 중에 5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴을 용해시키고, 칼륨 카보네이트(0.50 당량, 2.59 g)를 첨가하고, 이어서 10 분의 기간에 걸쳐 얼음욕 상에서 수소 퍼옥사이드 용액(3.5 mL의 탈이온화된 물 중의 30% 용액)을 적가하였다. 최종 첨가 후, 2시간 동안 얼음 배스 내에 두고, 이어서 실온으로 가열시키고, TLC를 통해 완료가 확인될 때까지 교반시켰다. 24시간 후, 반응이 완료되지 않아서, 수소 퍼옥사이드를 2배로 가하였다(추가로 3.5 mL). 수행한 후에도 여전히 완료되지 않아, 반응물을 주말 동안 실온에서 교반시켰다. 반응물을 3일 동안 교반시킨 후 TLC를 통해 완료를 확인하고, 350 mL의 얼음 물을 부었다. 석출물이 형성된 후, 용액을 여과시키고, 물로 세척하여 5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 회색 분말로서 수득하였다.



[0726]

[0727]

5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0728]

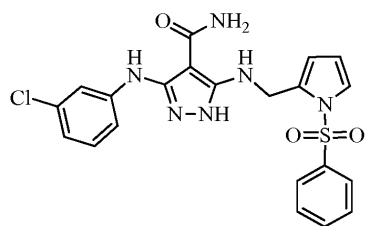
5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(100 mg)를 이어서 EtOH(4 mL) 중에 현탁시키고, 4-(피리미딘일옥시) 벤젠카브알데하이드(80 mg, 1 당량) 및 피페리딘(1 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반하였다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 이민 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(104 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 나트륨 보로하이드라이드(3 당량)를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D11**을 생성물로서 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다.

[0729]

실시예 19

[0730]

3-((3-클로로페닐)아미노)-5-(((1-(페닐설폰일)-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 **D18**의 합성

**D18**

[0731]

[0732]

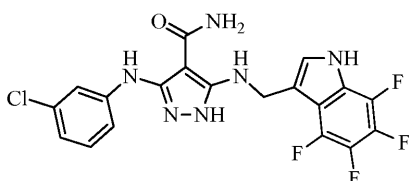
5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(100 mg)를 이어서 EtOH(4 mL) 중에 현탁시키고, 1-(페닐설폰일)-1H-피롤-2-카브알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(1 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 이민 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 나트륨 보로하이드라이드(3 당량)를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료 후(1 시간), 석출물을 여과하여 D18을 생성물로서 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다.

[0733]

실시예 20

[0734]

3-((3-클로로페닐)아미노)-5-(((4,5,6,7-테트라플루오로-1H-인돌-3-일)메틸)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 D22의 합성

**D22**

[0735]

[0736]

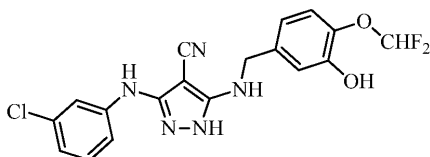
5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(100 mg)를 이어서 EtOH(4 mL) 중에 현탁시키고, 4,5,6,7-테트라플루오로-1H-인돌-3-카브알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(1 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 나트륨 보로하이드라이드(3 당량)를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료 후(1 시간), 석출물을 여과하여 D22를 생성물로서 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다.

[0737]

실시예 21

[0738]

3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-(다이플루오로메톡시)-3-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴 C17의 합성

**C17**

[0739]

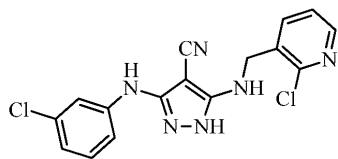
[0740]

4 mL 에탄올 중에 5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(58 mg)을 용해시키고, 0.250 mmol의 4-(다이플루오로메톡시)-3-하이드록시벤즈알데하이드에 이어서 한 방울의 피페리딘을 첨가하였다. 이 용액을 85℃로 17시간 동안 가열하고, 이어서 에탄올을 증발시키고, 생성물을 반응 용기로부터 수거하였다. 분말을 이어서 4mL의 MeOH 중에 재현탁시키고, 3당량의 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하고, 밤새 실온에서 교반시켰다. MeOH를 이어서 증발시키고, 생성물을 수거하고 모았다(100 mg).

[0741]

실시예 22

[0742] 3-((3-클로로페닐)아미노)-5-(((2-클로로피리딘-3-일)메틸)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴 C28의 합성



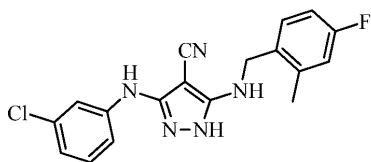
C28

[0743]

[0744] 4 mL 에탄올 중에 5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(58 mg)을 용해시키고, 0.250 mmol의 2-클로로니코틴알데하이드에 이어서 한 방울의 피페리딘을 첨가하였다. 이 용액을 이어서 85℃로 17시간 동안 가열시키고, 이어서 에탄올을 증발시키고, 생성물을 반응 용기로부터 수거하였다. 분말을 이어서 4mL의 MeOH 중에 재현탁시키고, 3당량의 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하고, 밤새 실온에서 교반시켰다. MeOH를 이어서 증발시키고, 생성물 C28을 수거하고 모았다(100 mg).

[0745] 실시예 23

[0746] 3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-플루오로-2-메틸벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴 C29의 합성



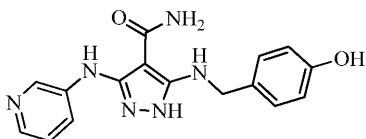
C29

[0747]

[0748] 4 mL 에탄올 중에 5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(58 mg)을 첨가하고, 0.250 mmol의 4-플루오로-2-메틸벤즈알데하이드에 이어서 한 방울의 피페리딘을 첨가하였다. 이 용액을 이어서 85℃로 17시간 동안 가열시키고, 이어서 에탄올을 증발시키고, 생성물을 반응 용기로부터 수거하였다. 분말을 이어서 4mL의 MeOH 중에 재현탁시키고, 3당량의 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하고, 밤새 실온에서 교반시켰다. MeOH를 이어서 증발시키고, 생성물 C29를 수거하고 모았다(50 mg).

[0749] 실시예 24

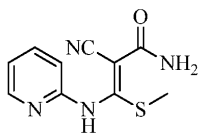
[0750] 5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 D150의 합성



D150

[0751]

[0752] 350 mL의 에탄올 중에 22.0 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시킨다. 이어서 12.01 g(1.10 당량)의 3-아미노피리딘을 반응 용기에 첨가하고, HPLC로 확인시 출발 물질이 더이상 존재하지 않을 때까지 반응물을 75℃에서 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 2-시아노-3-(메틸티오)-3-(피리딘-2-일아미노)아크릴아미드를 황백색 내지 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(100% 수율).

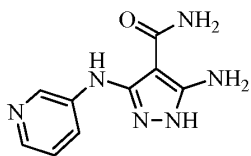


[0753]

[0754] 2-시아노-3-(메틸티오)-3-(피리딘-2-일아미노)아크릴아미드

[0755] 2-시아노-3-(메틸티오)-3-(피리딘-2-일아미노)아크릴아미드(17.00 g)를 200 mL의 에탄올 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(3.386 mL, 1.5 당량)를 반응물에 적가하였다. 반응물을 이어서, HPLC로 확인시 출발 물질

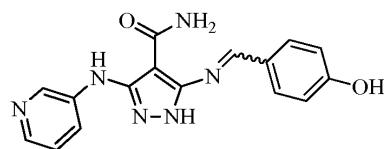
이 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 가열하였다. 출발 물질이 존재하지 않으면(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물로서 황백색 내지 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(10.0 g, 63% 수율).



[0756]

[0757] 5-아미노-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0758] 5-아미노-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(1.0 g)를 10 mL의 에탄올 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(559 mg, 1.0 당량) 및 피페리딘(0.10 당량, 47 μ L)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 물질이 더이상 존재하지 않을 때까지, 반응물을 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 내지 오렌지색 분말로서 수득하였다. 생성물을 에탄올로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(85 mg, 58% 수율).



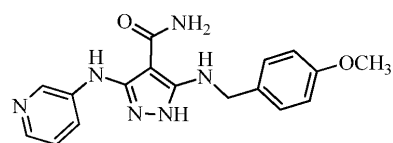
[0759]

[0760] 5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0761] 5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(0.200 g)를 5 mL의 에탄올 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하고, 이어서 60℃로 가열시켰다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 반응이 완료된 후(1시간), 반응물을 상온으로 냉각시키고, 석출물을 여과하여 생성물을 **D150**을 황백색 내지 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 150 mg(75% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0762] 실시예 25

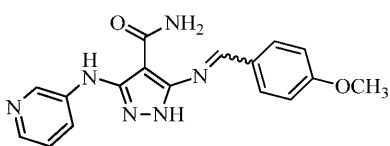
[0763] 5-((4-메톡시벤질)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 D151의 합성



D151

[0764]

[0765] 5-아미노-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(1.0 g)를 10 mL의 에탄올 중에 용해시키고, 4-메톡시벤즈알데하이드(559 mg, 1.0 당량) 및 피페리딘(0.10 당량, 47 μ L)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 물질이 더이상 존재하지 않을 때까지, 반응물을 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-((4-메톡시벤질리덴)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 내지 오렌지색 분말로서 수득하였다. 생성물을 에탄올로 세척하여 과량의 4-메톡시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(800 mg, 50% 수율).



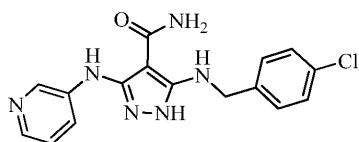
[0766]

[0767] 5-((4-메톡시벤질리덴)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0768] 5-((4-메톡시벤질리덴)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(0.200 g)를 5 mL의 에탄올 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하고, 이어서 60℃로 가열시켰다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 반응이 완료된 후(1시간), 반응물을 상온으로 냉각시키고, 식출물을 여과하여 **D151**을 생성물로 황백색 내지 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 170 mg(85% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0769] 실시예 26

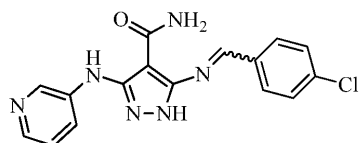
[0770] 5-((4-클로로벤질)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 **D154**의 합성



D154

[0771]

[0772] 5-아미노-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(1.0 g)를 10 mL의 에탄올 중에 현탁시키고, 4-클로로벤즈알데하이드(644 mg, 1.0 당량) 및 피페리딘(0.10 당량, 39 μ L)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 물질이 더이상 존재하지 않을 때까지, 반응물을 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-((4-클로로벤질리덴)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 내지 오렌지색 분말로서 수득하였다. 생성물을 에탄올로 세척하여 과량의 4-클로로벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(850 mg, 55% 수율).



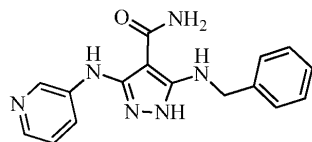
[0773]

[0774] 5-((4-클로로벤질리덴)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0775] 5-((4-클로로벤질리덴)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(0.200 g)를 5 mL의 에탄올 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하고, 이어서 60℃로 가열시켰다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 반응이 완료된 후(1시간), 반응물을 상온으로 냉각시키고, 식출물을 여과하여 **D154**를 생성물로 황백색 내지 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 150 mg(75% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0776] 실시예 27

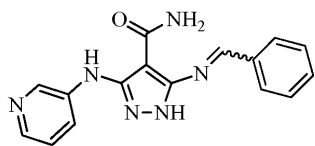
[0777] 5-(벤질아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 **D155**의 합성



D155

[0778]

[0779] 5-아미노-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(1.0 g)를 10 mL의 에탄올 중에 현탁시키고, 벤즈알데하이드(463 μ L, 1.0 당량) 및 피페리딘(0.10 당량, 47 μ L)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 물질이 더이상 존재하지 않을 때까지, 반응물을 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-(벤질리덴아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 내지 오렌지색 분말로서 수득하였다. 생성물을 에탄올로 세척하여 과량의 벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(800 mg, 57% 수율).



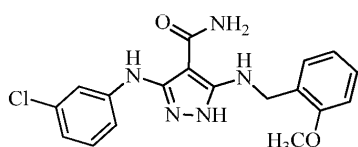
[0780]

[0781] 5-(벤질리덴아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0782] 5-(벤질리덴아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(0.200 g)를 5 mL의 에탄올 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하고, 이어서 60℃로 가열시켰다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 반응이 완료된 후(1시간), 반응물을 상온으로 냉각시키고, 석출물을 여과하여 D155를 생성물로 황백색 내지 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 150 mg(75% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0783] 실시예 28

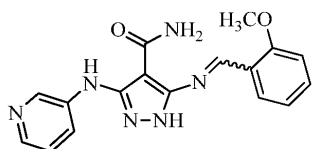
[0784] 3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((2-메톡시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 D157의 합성



D157

[0785]

[0786] 5-아미노-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(0.100 g)를 5 mL의 에탄올 중에 현탁시키고, o-아니스알데하이드(54 mg, 1.0 당량) 및 피페리딘(0.10 당량, 47 μ L)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 물질이 더 이상 존재하지 않을 때까지, 반응물을 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 내지 오렌지색 분말로서 수득하였다. 생성물을 에탄올로 세척하여 과량의 o-아니스알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(123 mg, 83% 수율).



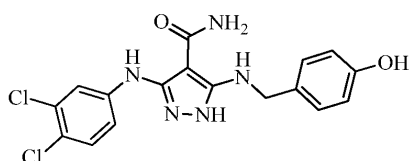
[0787]

[0788] 5-((2-메톡시벤질리덴)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0789] 5-((2-메톡시벤질리덴)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(0.123 g)를 3 mL의 MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하고, 이어서 60℃로 가열하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 반응이 완료된 후(1시간), 반응물을 상온으로 냉각시키고, 석출물을 여과하여 생성물을 황백색 내지 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 105 mg(85% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0790] 실시예 29

[0791] 3-((3,4-다이클로로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 D158의 합성

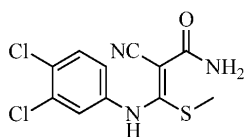


D158

[0792]

[0793] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 현탁시키고, 172 mg(1.0 당량)의 3,4-

다이클로로아닐린을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 2-시아노-3-((3,4-다이클로로페닐)아미노)-3-(메틸티오)아크릴아미드를 생성물로 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



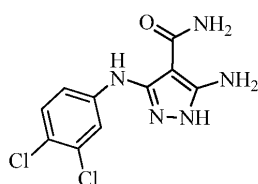
[0794]

2-시아노-3-((3,4-다이클로로페닐)아미노)-3-(메틸티오)아크릴아미드

[0795]

2-시아노-3-((3,4-다이클로로페닐)아미노)-3-(메틸티오)아크릴아미드를 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(20 μL, 1.0 당량)를 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.

[0796]



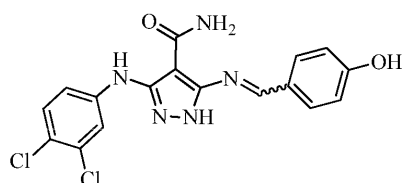
[0797]

5-아미노-3-((3,4-다이클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0798]

5-아미노-3-((3,4-다이클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(45 mg, 1 당량) 및 피페리딘(4 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 1시간 동안 진공 하에서 건조하였다(147 mg, 53% 수율).

[0799]



[0800]

3-((3,4-다이클로로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0801]

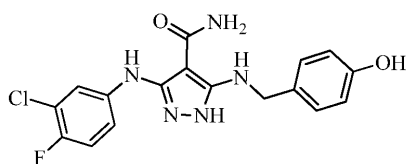
3-((3,4-다이클로로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D158**을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 70 mg(48% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0802]

[0803] 실시예 30

[0804] 3-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 **D159**의 합성

[0804]



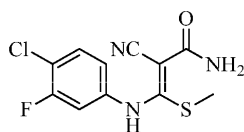
D159

[0805]

15 mL EtOH 중에 0.300 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 231 mg(1.0 당량) 3-클로

[0806]

로-4-플루오로아닐린을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 3-((4-클로로-3-플루오로페닐)아미노)-2-시아노-3-(메틸티오)아크릴아미드를 밝은 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



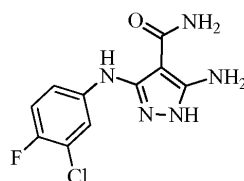
[0807]

[0808]

3-((4-클로로-3-플루오로페닐)아미노)-2-시아노-3-(메틸티오)아크릴아미드

[0809]

3-((4-클로로-3-플루오로페닐)아미노)-2-시아노-3-(메틸티오)아크릴아미드를 이어서 10mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(77 μ L, 1.0 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



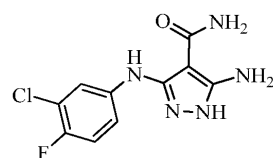
[0810]

[0811]

5-아미노-3-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0812]

5-아미노-3-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(45 mg, 1 당량) 및 피페리딘(4 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 3-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(147 mg, 53% 수율).



[0813]

[0814]

3-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0815]

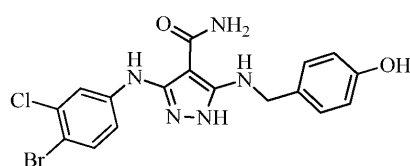
3-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D159**를 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 132 mg(53% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0816]

실시예 31

[0817]

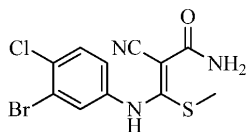
3-((4-브로모-3-클로로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 **D160**의 합성



[0818]

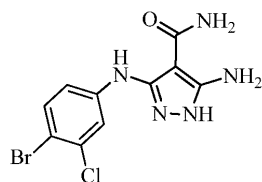
D160

[0819] 15 mL EtOH 중에 0.300 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 385 mg(1.0 당량) 4-브로모-3-클로로아닐린을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 3-((3-브로모-4-클로로페닐)아미노)-2-시아노-3-(메틸티오)아크릴아미드를 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



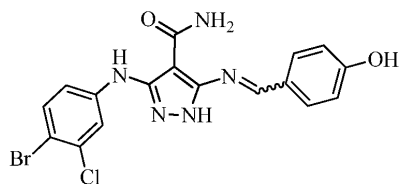
[0820] 3-((3-브로모-4-클로로페닐)아미노)-2-시아노-3-(메틸티오)아크릴아미드

[0821] 3-((3-브로모-4-클로로페닐)아미노)-2-시아노-3-(메틸티오)아크릴아미드를 이어서 10mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(77 μ L, 1.0 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((4-브로모-3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[0823] 5-아미노-3-((4-브로모-3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0824] 5-아미노-3-((4-브로모-3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(194 mg, 1 당량) 및 피페리딘(4 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 3-((4-브로모-3-클로로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



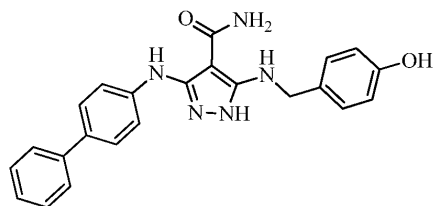
[0826] 3-((4-브로모-3-클로로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0827] 3-((4-브로모-3-클로로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D160**을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18 시간 동안 건조하였다. 110 mg(69% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0828] 3-((4-브로모-3-클로로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D160**을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18 시간 동안 건조하였다. 110 mg(69% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0829] 실시예 32

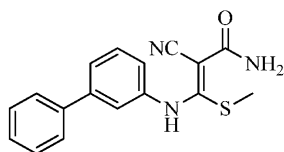
[0830] 3-([1,1'-바이페닐]-4-일아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복사아미드 D161의 합성



D161

[0831]

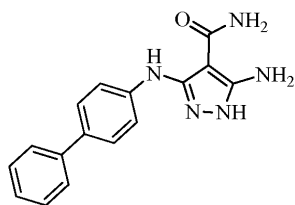
[0832] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 현탁시키고, 450 mg(1.0 당량)의 4-아미노바이페닐을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 3-([1,1'-바이페닐]-3-일아미노)-2-시아노-3-(메틸티오)아크릴아미드를 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[0833]

[0834] 3-([1,1'-바이페닐]-3-일아미노)-2-시아노-3-(메틸티오)아크릴아미드

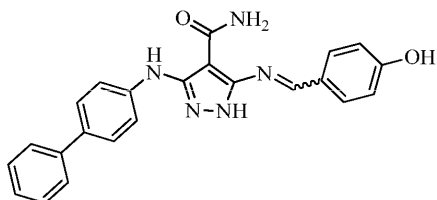
[0835] 3-([1,1'-바이페닐]-3-일아미노)-2-시아노-3-(메틸티오)아크릴아미드를 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(124 μL, 1.0 당량)를 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 3-([1,1'-바이페닐]-4-일아미노)-5-아미노-1H-피라졸-4-카복사아미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[0836]

[0837] 3-([1,1'-바이페닐]-4-일아미노)-5-아미노-1H-피라졸-4-카복사아미드

[0838] 3-([1,1'-바이페닐]-4-일아미노)-5-아미노-1H-피라졸-4-카복사아미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(325 mg, 1 당량) 및 피페리딘(4 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 3-([1,1'-바이페닐]-4-일아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복사아미드를 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[0839]

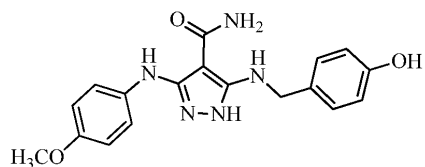
[0840] 3-([1,1'-바이페닐]-4-일아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복사아미드

[0841] 3-([1,1'-바이페닐]-4-일아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복사아미드를 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D161**을 생성물로 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하

에서 18시간 동안 건조하였다. 250 mg(25% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0842] 실시예 33

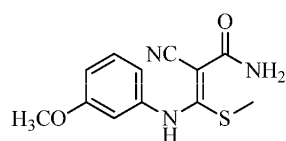
[0843] 5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((4-메톡시페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 D162의 합성



D162

[0844]

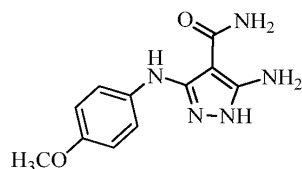
[0845] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 현탁시키고, 328 mg(1.0 당량) 4-메톡시아닐린을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 2-시아노-3-((3-메톡시페닐)아미노)-3-(메틸티오)아크릴아미드를 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[0846]

[0847] 2-시아노-3-((3-메톡시페닐)아미노)-3-(메틸티오)아크릴아미드

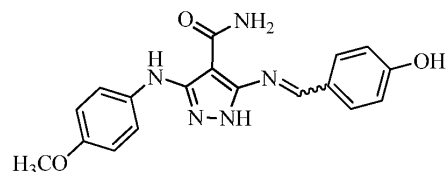
[0848] 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(124 μ L, 1.0 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[0849]

[0850] 5-아미노-3-((4-메톡시페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드

[0851] 생성물을 이어서 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(325 mg, 1 당량) 및 피페리딘(4 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-3-((4-메톡시페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



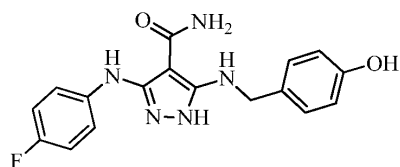
[0852]

[0853] 5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-3-((4-메톡시페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드

[0854] 5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-3-((4-메톡시페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D162**를 생성물로 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18 시간 동안 건조하였다. 94 mg(10% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

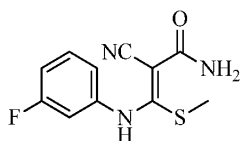
[0855] 실시예 34

[0856] 55-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((4-메톡시페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 D163의 합성



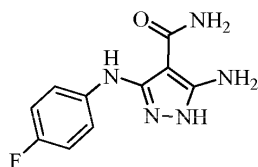
[0857] **D163**

[0858] 15 mL EtOH 중의 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 현탁시키고, 255 mg(1.0 당량)의 4-플루오로아닐린을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 2-시아노-3-((3-플루오로페닐)아미노)-3-(메틸티오)아크릴아미드를 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



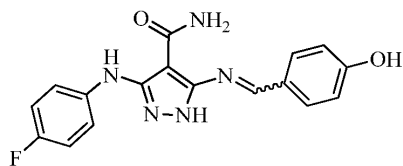
[0859] 2-시아노-3-((3-플루오로페닐)아미노)-3-(메틸티오)아크릴아미드

[0861] 2-시아노-3-((3-플루오로페닐)아미노)-3-(메틸티오)아크릴아미드를 이어서 10mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(124 μL, 1.0 당량)를 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((4-플루오로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[0862] 5-아미노-3-((4-플루오로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드

[0864] 5-아미노-3-((4-플루오로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(325 mg, 1 당량) 및 피페리딘(4 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 3-((4-플루오로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.

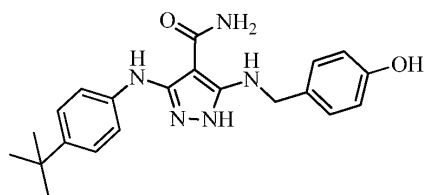


[0865] 3-((4-플루오로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드

[0867] 3-((4-플루오로페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 D163을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 70 mg(7% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0868] 실시예 35

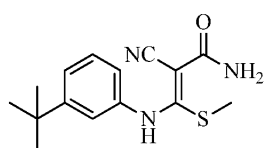
[0869] 3-((4-(3급-부틸)페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 D164의 합성



D164

[0870]

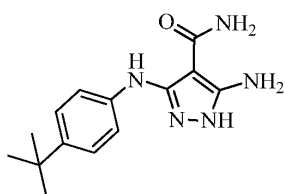
[0871] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 422 mg(1.0 당량) 4-3급부틸아닐린을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 3-((3-(3급-부틸)페닐)아미노)-2-시아노-3-(메틸티오)아크릴아미드를 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[0872]

[0873] 3-((3-(3급-부틸)페닐)아미노)-2-시아노-3-(메틸티오)아크릴아미드

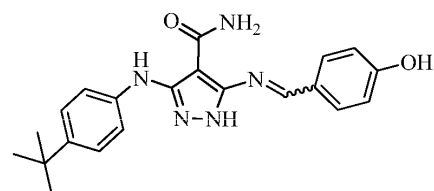
[0874] 3-((3-(3급-부틸)페닐)아미노)-2-시아노-3-(메틸티오)아크릴아미드를 이어서 10mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(124 μL, 1.0 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((4-(3급-부틸)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[0875]

[0876] 5-아미노-3-((4-(3급-부틸)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드

[0877] 5-아미노-3-((4-(3급-부틸)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(325 mg, 1 당량) 및 피페리딘(4 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 3-((4-(3급-부틸)페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[0878]

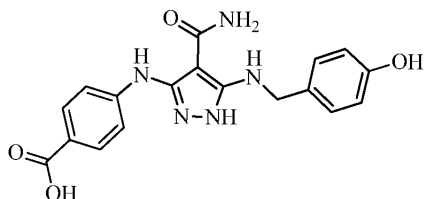
[0879] 3-((4-(3급-부틸)페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드

[0880] 3-((4-(3급-부틸)페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 D164를 생성물로 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에

서 18시간 동안 건조하였다. 70 mg(7% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0881] 실시예 36

[0882] 4-((4-카바모일-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-3-일)아미노)벤조산 D165의 합성



D165

[0883]

[0884] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 255 mg(1.0 당량)의 4-아미노벤조산을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 3-((3-아미노-2-시아노-1-(메틸티오)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아미노)벤조산을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.

[0885]

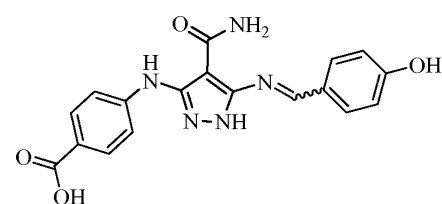
[0886] 3-((3-아미노-2-시아노-1-(메틸티오)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아미노)벤조산

[0887] 3-((3-아미노-2-시아노-1-(메틸티오)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아미노)벤조산을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(124 μ L, 1.0 당량)를 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 4-((5-아미노-4-카바모일-1H-피라졸-3-일)아미노)벤조산을 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.

[0888]

[0889] 4-((5-아미노-4-카바모일-1H-피라졸-3-일)아미노)벤조산

[0890] 4-((5-아미노-4-카바모일-1H-피라졸-3-일)아미노)벤조산을 이어서 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(325 mg, 1 당량) 및 피페리딘(4 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 4-((4-카바모일-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-3-일)아미노)벤조산을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[0891]

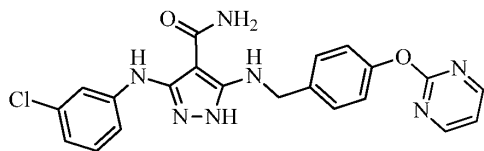
[0892] 4-((4-카바모일-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-3-일)아미노)벤조산

[0893] 4-((4-카바모일-5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-3-일)아미노)벤조산을 5 mL MeOH 중에

현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D165**를 생성물로 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다.

[0894] 실시예 37

[0895] 3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-(피리미딘-2-일옥시)벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 **D32**의 합성



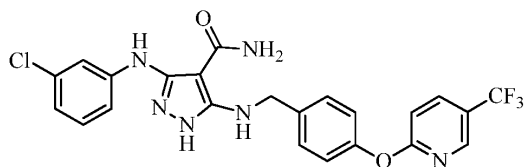
D32

[0896]

[0897] 5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(100 mg)를 EtOH(4 mL) 중에 현탁시키고, 4-(피리미딘-2-일옥시)벤즈알데하이드(80 mg, 1 당량) 및 피페리딘(1 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(104 mg, 60% 수율). 생성 이민(104 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 나트륨 보로하이드라이드(10 당량, 100 mg)를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D32**를 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 31 mg(30% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0898] 실시예 38

[0899] 3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 **D33**의 합성



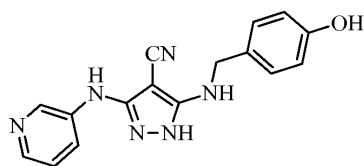
D33

[0900]

[0901] 5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(300 mg)를 EtOH(5 mL) 중에 현탁시키고, 4-[[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시]벤즈알데하이드(318 mg, 1 당량) 및 피페리딘(3 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(360 mg, 60% 수율). 생성 이민(360 mg)을 10 mL MeOH 중에 현탁시키고, 나트륨 보로하이드라이드(10 당량, 272 mg)를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D33**을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 255 mg(70% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0902] 실시예 39

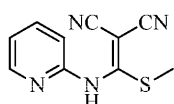
[0903] 5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴 C33의 합성



C33

[0904]

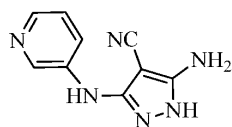
[0905] 2-(비스(메틸티오)메틸렌)말로노나이트릴(1.5 g)을 EtOH(50 mL) 중에 현탁시키고, 고체가 용해될 때까지 75℃로 가열하였다. 3-아미노피리딘(1.1 당량, 0.912 g)을 이어서 첨가하고, 용액을 2일 동안 교반시켰다. 형성된 석출물은 2-((메틸티오)(피리딘-2-일아미노)메틸렌)말로노나이트릴이었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다.



[0906]

[0907] 2-((메틸티오)(피리딘-2-일아미노)메틸렌)말로노나이트릴

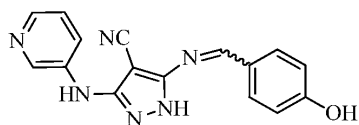
[0908] 2-((메틸티오)(피리딘-2-일아미노)메틸렌)말로노나이트릴(0.830 g)을 EtOH(10 mL) 중에 용해시키고, 하이드라진 하이드레이트(1.10 당량, 131 μL)를 첨가하였다. HPLC에 의해 완료될 때까지(출발 물질의 부재, 18시간) 반응물을 70℃에서 교반시키고, 실온으로 냉각시켰다. 20 mL의 탈이온화된 물을 이어서 첨가하고, 형성된 석출물을 여과하여 5-아미노-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴을 황색 분말로서 수득하였다.



[0909]

[0910] 5-아미노-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴

[0911] 5-아미노-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(100 mg)을 EtOH(4 mL) 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤질알데하이드(31 mg, 1 당량) 및 피페리딘(1 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(40 mg, 53% 수율).



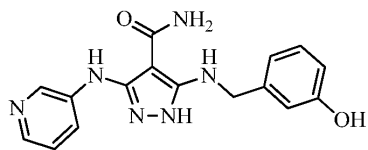
[0912]

[0913] 5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴

[0914] 5-((4-하이드록시벤질리덴)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(40 mg)을 3 mL MeOH 중에 현탁시키고, 나트륨 보로하이드라이드(10 당량, 49 mg)를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료 후(1 시간), 석출물을 여과하여 C33을 생성물로 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 16 mg(41% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0915] 실시예 40

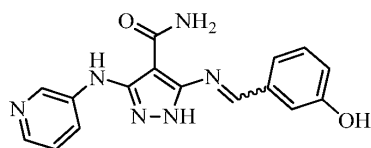
[0916] 5-((3-하이드록시벤질)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복사아미드 D38의 합성



D38

[0917]

[0918] 5-아미노-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복사아미드(1.0 g)를 EtOH(10 mL) 중에 현탁시키고, 3-하이드록시벤즈알데하이드(559 mg, 1 당량) 및 피페리딘(10 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-((3-하이드록시벤질리덴)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복사아미드를 황색 분말로써 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(800 mg, 55% 수율).



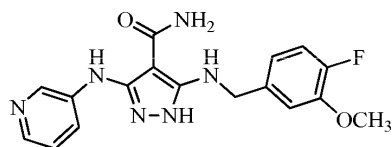
[0919]

[0920] 5-((3-하이드록시벤질리덴)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복사아미드

[0921] 5-((3-하이드록시벤질리덴)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복사아미드(200 mg)를 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 나트륨 보로하이드라이드(10 당량, 220 mg)를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D38**을 연황색 분말로써 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 180 mg(90% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0922] 실시예 41

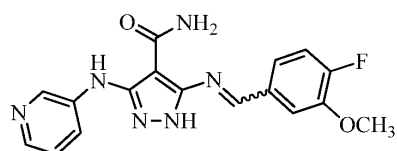
[0923] 5-((4-플루오로-3-메톡시벤질)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복사아미드 D40의 합성



D40

[0924]

[0925] 5-아미노-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복사아미드(100 mg)를 EtOH(3 mL) 중에 현탁시키고, 4-플루오로-3-메톡시벤즈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(1 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-((4-플루오로-3-메톡시벤질리덴)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복사아미드를 황색 분말로써 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[0926]

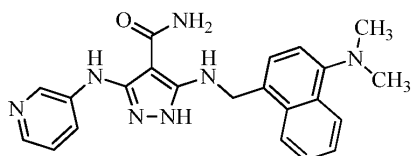
[0927] 5-((4-플루오로-3-메톡시벤질리덴)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복사아미드

[0928] 5-((4-플루오로-3-메톡시벤질리덴)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복사아미드를 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 나트륨 보로하이드라이드(10 당량)를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D40**을 백색 분말로써 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다.

90 mg(88% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0929] 실시예 42

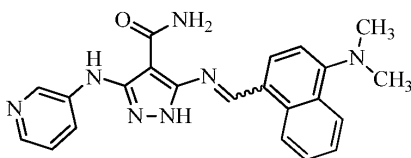
[0930] 5-(((4-(다이메틸아미노)나프탈렌-1-일)메틸)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 D42의 합성



D42

[0931]

[0932] 5-아미노-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 8(100 mg)을 EtOH(3 mL) 중에 현탁시키고, 4-다이메틸아미노-1-나프탈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(1 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-(((4-(다이메틸아미노)나프탈렌-1-일)메틸)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



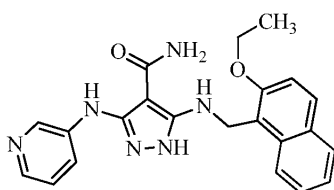
[0933]

[0934] 5-(((4-(다이메틸아미노)나프탈렌-1-일)메틸)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드

[0935] 5-(((4-(다이메틸아미노)나프탈렌-1-일)메틸)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 나트륨 보로하이드라이드(10 당량)를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료 후(1 시간), 석출물을 여과하여 D42를 백색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 90 mg(88% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0936] 실시예 43

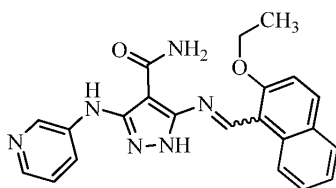
[0937] 5-(((2-에톡시나프탈렌-1-일)메틸)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 D43의 합성



D43

[0938]

[0939] 5-아미노-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(100 mg)를 EtOH(3 mL) 중에 현탁시키고, 2-에톡시-1-나프탈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(1 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-(((2-에톡시나프탈렌-1-일)메틸)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



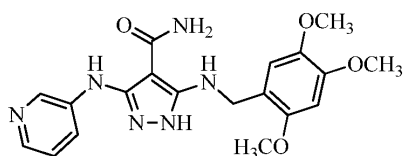
[0940]

[0941] 5-(((2-에톡시나프탈렌-1-일)메틸렌)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0942] 5-(((2-에톡시나프탈렌-1-일)메틸렌)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 나트륨 보로하이드라이드(10 당량)를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D43**을 백색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 90 mg(88% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0943] 실시예 44

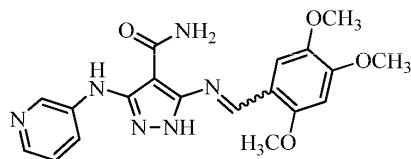
[0944] 3-(피리딘-3-일아미노)-5-((2,4,5-트라이메톡시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 **D46**의 합성



D46

[0945]

[0946] 5-아미노-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(100 mg)를 이어서 EtOH(3 mL) 중에 현탁시키고, 2,4,5-트라이메톡시벤즈알데하이드 (1 당량) 및 피페리딘(1 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 3-(피리딘-3-일아미노)-5-((2,4,5-트라이메톡시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



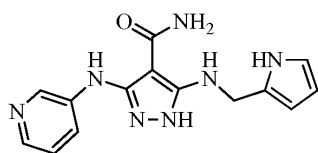
[0947]

[0948] 3-(피리딘-3-일아미노)-5-((2,4,5-트라이메톡시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0949] 3-(피리딘-3-일아미노)-5-((2,4,5-트라이메톡시벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 나트륨 보로하이드라이드(10 당량)를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D46**을 백색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 90 mg(88% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0950] 실시예 45

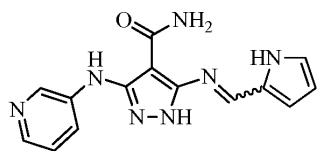
[0951] 5-(((1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 **D53**의 합성



D53

[0952]

[0953] 5-아미노-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(100 mg)를 EtOH(3 mL) 중에 용해시키고, 2-피롤카르보알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(1 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-(((1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[0954]

[0955]

5-(((1H-피롤-2-일)메틸렌)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0956]

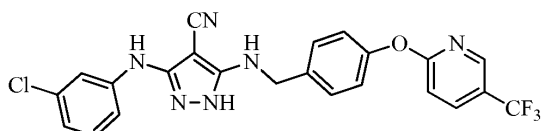
5-(((1H-피롤-2-일)메틸렌)아미노)-3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 나트륨 보로하이드라이드(10 당량)를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D53**을 백색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 90 mg(88% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0957]

실시예 46

[0958]

3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴 **C32**의 합성

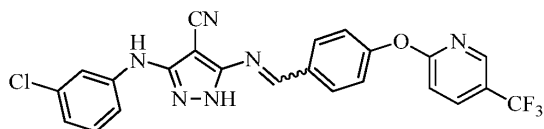


C32

[0959]

[0960]

5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(100 mg)를 EtOH(4 mL) 중에 현탁시키고, 4-[[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시]벤즈알데하이드(230 mg, 1 당량) 및 피페리딘(1 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다(217 mg, 52% 수율).



[0961]

[0962]

3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴

[0963]

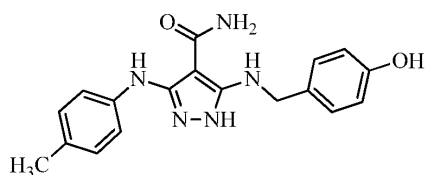
3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(170 mg)를 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 나트륨 보로하이드라이드(10 당량, 100 mg)를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료 후(1 시간), 석출물을 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 151 mg(89% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0964]

실시예 47

[0965]

5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-(p-톨일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 **D61**의 합성



D61

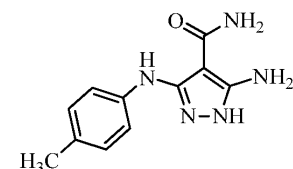
[0966]

[0967] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, p-톨루딘(1.0 당량)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL의 EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-(p-톨일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.

[0968]

[0969]

[0970]



5-아미노-3-(p-톨일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

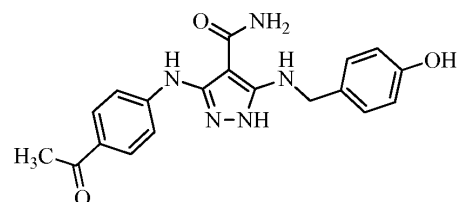
5-아미노-3-(p-톨일아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(200 mg)를 이어서 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(91 mg, 1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출 물을 여과하여 **D61**을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 80 mg(77% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0971]

실시예 48

[0972]

3-((4-아세틸페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 **D62**의 합성

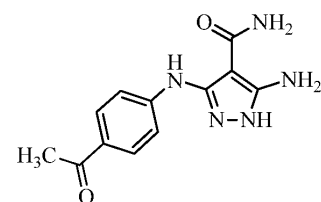


D62

[0973]

[0974]

15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 4'-아미노아세트페논(1.0 당량)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 반응물을 75℃에서 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 3-((4-아세틸페닐)아미노)-5-아미노-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[0975]

[0976]

3-((4-아세틸페닐)아미노)-5-아미노-1H-피라졸-4-카복스아미드

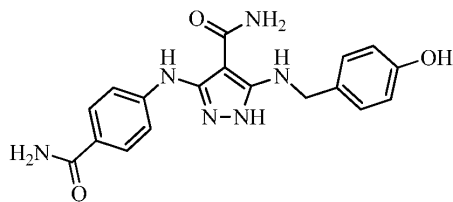
[0977]

3-((4-아세틸페닐)아미노)-5-아미노-1H-피라졸-4-카복스아미드(200 mg)를 이어서 8 mL EtOH 중에 현탁시키고,

4-하이드록시벤즈알데하이드(91 mg, 1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D62**를 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 70 mg(68% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0978] 실시예 49

[0979] 3-((4-카바모일페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 D63의 합성

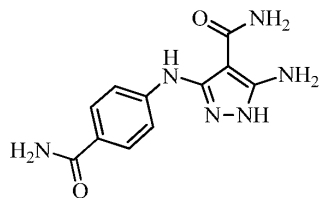


D63

[0980]

[0981] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 4-아미노벤즈아미드(1.0 당량)를 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((4-카바모일페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.

[0982]

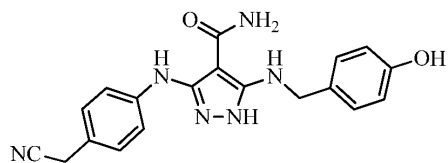


[0983] 5-아미노-3-((4-카바모일페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0984] 5-아미노-3-((4-카바모일페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(200 mg)를 이어서 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(91 mg, 1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D63**을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 95 mg(94% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0985] 실시예 50

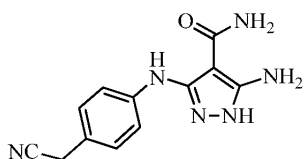
[0986] 3-((4-(시아노메틸)페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 D64의 합성



D64

[0987]

[0988] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 4-아미노벤질 시아나이드(1.0 당량)를 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((4-(시아노메틸)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



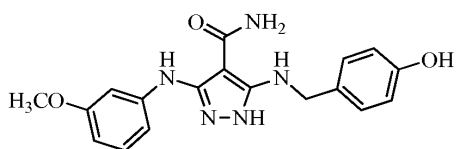
[0989]

[0990] 5-아미노-3-((4-(시아노메틸)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드

[0991] 5-아미노-3-((4-(시아노메틸)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(200 mg)를 이어서 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(91 mg, 1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D64**를 생성물로 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 100 mg(98% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0992] 실시예 51

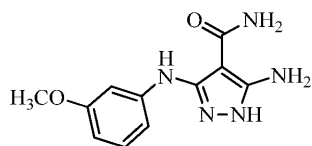
[0993] 5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((3-메톡시페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 D65의 합성



D65

[0994]

[0995] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 현탁시키고, m-아니시딘(1.0 당량)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((3-메톡시페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[0996]

[0997] 5-아미노-3-((3-메톡시페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[0998]

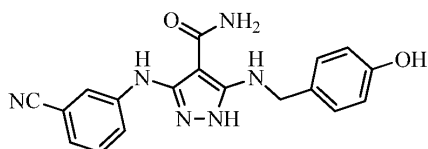
5-아미노-3-((3-메톡시페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(200 mg)를 이어서 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(91 mg, 1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D65**를 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 100 mg(98% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[0999]

실시예 52

[1000]

3-((3-시아노페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 **D66**의 합성

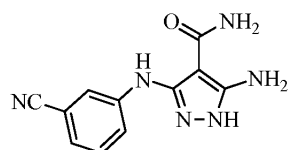


D66

[1001]

[1002]

15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 3-아미노벤조나이트릴(1.0 당량)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((3-시아노페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[1003]

[1004]

5-아미노-3-((3-시아노페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

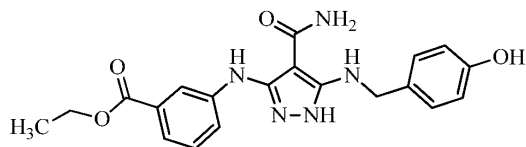
[1005]

5-아미노-3-((3-시아노페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(200 mg)를 이어서 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(91 mg, 1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D66**을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 100 mg(98% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[1006]

실시예 53

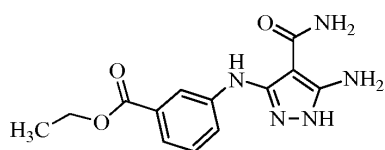
[1007] 에틸 3-((4-카바모일-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-3-일)아미노)벤조에이트 D67의 합성



D67

[1008]

[1009] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 에틸 3-아미노벤조에이트 (1.0 당량)를 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 에틸 3-((5-아미노-4-카바모일-1H-피라졸-3-일)아미노)벤조에이트를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



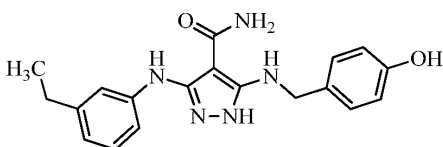
[1010]

[1011] 에틸 3-((5-아미노-4-카바모일-1H-피라졸-3-일)아미노)벤조에이트

[1012] 에틸 3-((5-아미노-4-카바모일-1H-피라졸-3-일)아미노)벤조에이트를 이어서 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D67**을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 100 mg(98% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[1013] 실시예 54

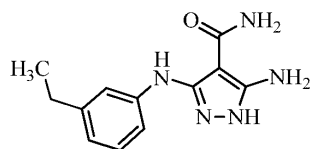
[1014] 3-((3-에틸페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 D68의 합성



D68

[1015]

[1016] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 3-에틸아닐린(1.0 당량)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((3-에틸페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



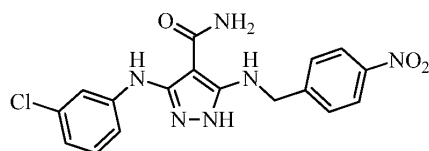
[1017]

[1018] 5-아미노-3-((3-에틸페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[1019] 5-아미노-3-((3-에틸페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 D68을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 100 mg(98% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[1020] 실시예 55

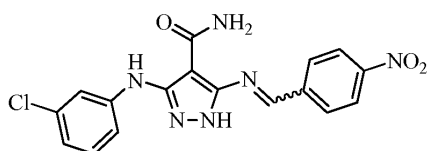
[1021] 3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-나이트로벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 D74의 합성



D74

[1022]

[1023] 5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(100 mg)를 EtOH(4 mL) 중에 현탁시키고, 4-나이트로벤즈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(1 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-나이트로벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



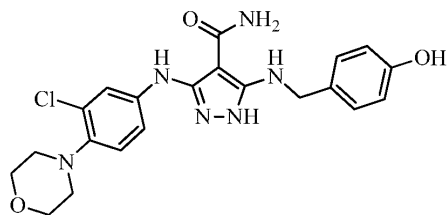
[1024]

[1025] 3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-나이트로벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[1026] 3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((4-나이트로벤질리덴)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(100 mg)를 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 나트륨 보로하이드라이드(10 당량)를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료 후(1 시간), 석출물을 여과하여 D74를 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 80 mg(78% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[1027] 실시예 56

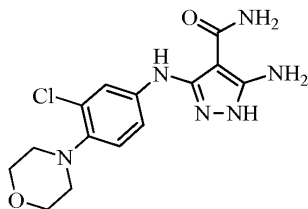
[1028] 3-((3-클로로-4-모폴리노페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 D75의 합성



D75

[1029]

[1030] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 3-클로로-4-모폴리노아닐린(1.0 당량)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((3-클로로-4-모폴리노페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



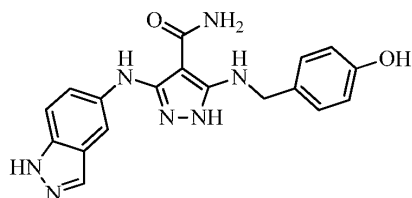
[1031]

[1032] 5-아미노-3-((3-클로로-4-모폴리노페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드

[1033] 5-아미노-3-((3-클로로-4-모폴리노페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D75**를 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 47 mg(45% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[1034] 실시예 57

[1035] 3-((1H-인다졸-5-일)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 D76의 합성

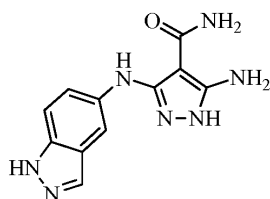


D76

[1036]

[1037] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 5-아미노인다졸(1.0 당량)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후

(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[1038]

[1039] 3-((1H-인다졸-5-일)아미노)-5-아미노-1H-피라졸-4-카복사미드

[1040]

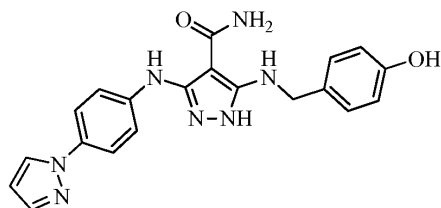
3-((1H-인다졸-5-일)아미노)-5-아미노-1H-피라졸-4-카복사미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D76**을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 47 mg(45% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[1041]

실시예 58

[1042]

3-((4-(1H-피라졸-1-일)페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 **D79**의 합성

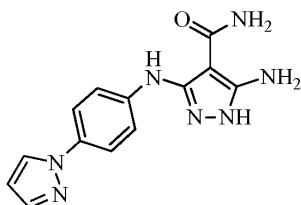


D79

[1043]

[1044]

15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 4-(1-피라졸일)아닐린(1.0 당량)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 3-((4-(1H-피라졸-1-일)페닐)아미노)-5-아미노-1H-피라졸-4-카복사미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[1045]

[1046]

3-((4-(1H-피라졸-1-일)페닐)아미노)-5-아미노-1H-피라졸-4-카복사미드

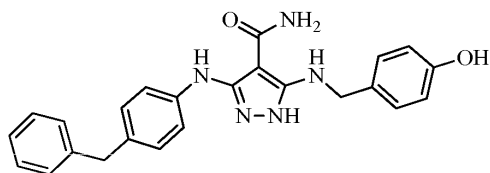
[1047]

3-((4-(1H-피라졸-1-일)페닐)아미노)-5-아미노-1H-피라졸-4-카복사미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여

과하여 **D79**를 생성물로 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 40 mg(38% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[1048] 실시예 59

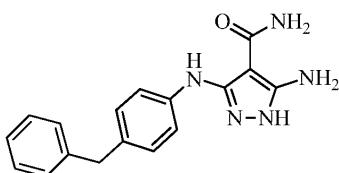
[1049] 3-((4-벤질페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 **D83**의 합성



D83

[1050]

[1051] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 4-아미노다이페닐메탄(1.0 당량)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



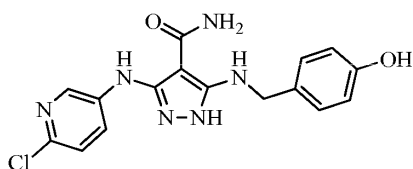
[1052]

[1053] 5-아미노-3-((4-벤질페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드

[1054] 5-아미노-3-((4-벤질페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D83**을 생성물로 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 72 mg(70% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[1055] 실시예 60

[1056] 3-((6-클로로피리딘-3-일)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 **D90**의 합성

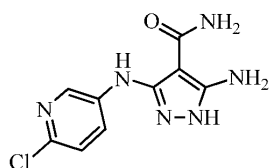


D90

[1057]

[1058] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 5-아미노-2-클로로피리딘(1.0 당량)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드

드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로써 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[1059]

5-아미노-3-((6-클로로피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[1060]

[1061]

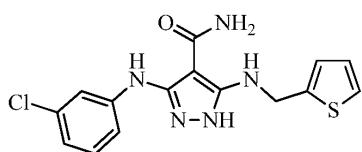
5-아미노-3-((6-클로로피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로써 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D90**을 생성물로 연황색 분말로써 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 75 mg(73% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[1062]

실시예 61

[1063]

3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((티오펜-2-일메틸)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 **D95**의 합성



D95

[1064]

[1065]

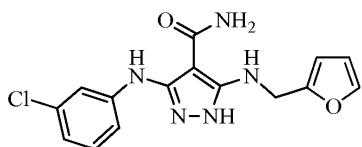
5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(100 mg)를 EtOH(4 mL) 중에 현탁시키고, 2-티오펜카복스알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(1 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로써 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 나트륨 보로하이드라이드(10 당량)를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D95**를 연황색 분말로써 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 31 mg(30% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[1066]

실시예 62

[1067]

3-((3-클로로페닐)아미노)-5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 **D96**의 합성



D96

[1068]

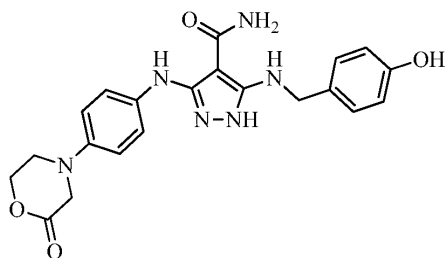
[1069]

5-아미노-3-((3-클로로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드(100 mg)를 EtOH(4 mL) 중에 현탁시키고, 2-푸르알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(1 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로써 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁

시키고, 나트륨 보로하이드라이드(10 당량)를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료 후(1 시간), 석출물을 여과하여 D96을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 40 mg(38% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[1070] 실시예 63

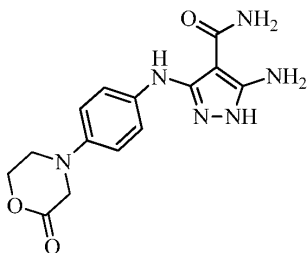
[1071] 5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((4-(2-옥소모폴리노)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 D99의 합성



D99

[1072]

[1073] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 4-(4-아미노페닐)모폴린-3-온(1.0 당량)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((4-(2-옥소모폴리노)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



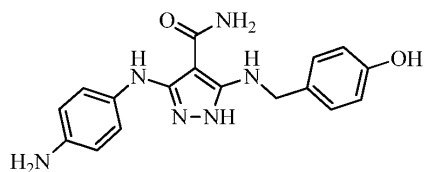
[1074]

[1075] 5-아미노-3-((4-(2-옥소모폴리노)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[1076] 5-아미노-3-((4-(2-옥소모폴리노)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 D99를 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 80 mg(78% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[1077] 실시예 65

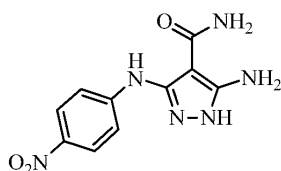
[1078] 3-((4-아미노페닐)아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 D101의 합성



D101

[1079]

[1080] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 4-나이트로아닐린(1.0 당량)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((4-나이트로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



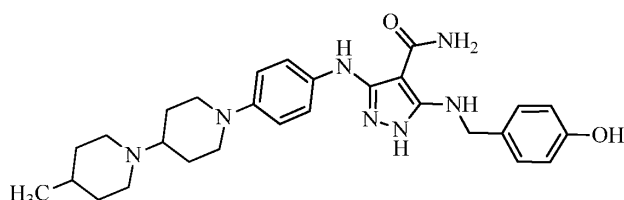
[1081]

[1082] 5-아미노-3-((4-나이트로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드

[1083] 5-아미노-3-((4-나이트로페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 생성물(1.0 g)을 이어서 MeOH(20 mL) 중에 현탁시키고, Pd/C를 첨가하였다(0.10 당량, 100 mg). H₂ 기체 별론을 반응 용기에 두고, 완료될 때까지(HPLC, 출발 물질의 부재) 반응물을 18시간 동안 교반시켰다. 반응물을 이어서 셀라이트 상에 붓고, 셀라이트를 MeOH로 세척하였다. MeOH를 진공 중에 증발시키고, 물질을 MeOH/DCM으로 마쇄하고, 이어서 여과하여 **D101**을 보라색 분말로서 수득하였다(0.600 mg).

[1084] 실시예 66

[1085] 5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((4-(4-메틸-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 D102의 합성

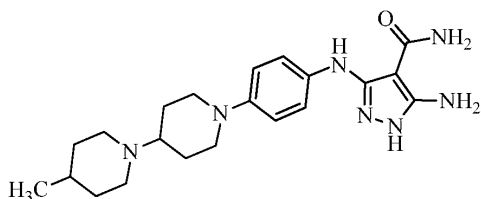


D102

[1086]

[1087] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 4-메틸-1'-[(4-아미노페닐)1,4'-바이피페리딘(1.0 당량)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이

서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[1088]

[1089]

5-아미노-3-((4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[1090]

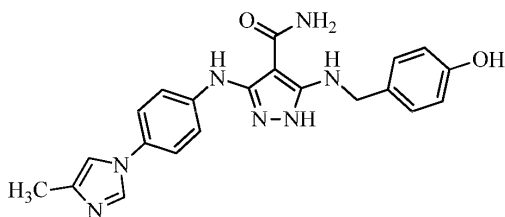
5-아미노-3-((4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D102**를 생성물로 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 80 mg(78% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[1091]

실시예 67

[1092]

5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 **D98**의 합성

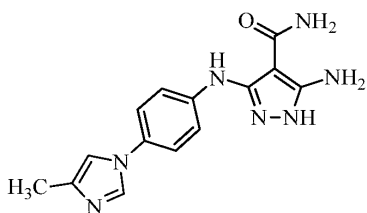


D98

[1093]

[1094]

15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 4-메틸-1-(4-아미노페닐)-1H-이미다졸(1.0 당량)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



[1095]

[1096]

5-아미노-3-((4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

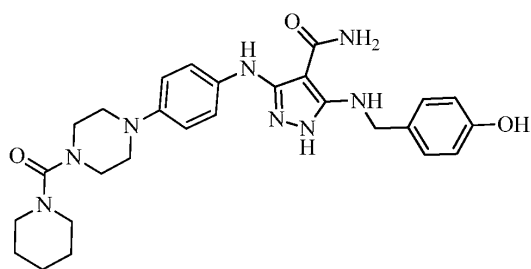
[1097]

5-아미노-3-((4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키

고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D98**을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 80 mg(78% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[1098] 실시예 68

[1099] 5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((4-(4-(피페리딘-1-카본일)피페라진-1-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 **D110**의 합성

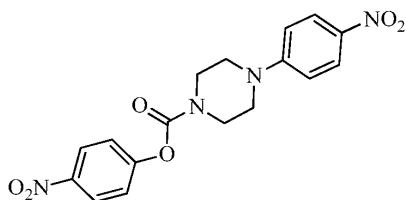


D110

[1100]

[1101] (4-(4-아미노페닐)피페라진-1-일)(피페리딘-1-일)메탄온의 제조

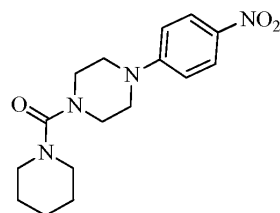
[1102] 실온에서 DCM(15 mL) 중의 1-(4-나이트로페닐)피페라진(0.5 g) 및 TEA(0.7 mL)의 용액에 4-나이트로페닐 클로로포르메이트(0.7 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시키고, 이어서 DCM 및 얼음-물로 분배하였다. 분리된 수성 층을 DCM으로 3회 추출하고, 통합된 유기 추출물을 물 및 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중에 농축시켜서 조질 생성물을 황색 고체로서 수득하고, 이를 DCM 및 다이이소프로필에테로부터 재결정화하여 4-나이트로페닐 4-(4-나이트로페닐)피페라진-1-카복실레이트를 밝은 황색 분말로서 수득하였다($Y = 0.8 \text{ g}$, 89%).



[1103]

[1104] 4-나이트로페닐 4-(4-나이트로페닐)피페라진-1-카복실레이트

[1105] 0.590 g의 4-나이트로페닐 4-(4-나이트로페닐)피페라진-1-카복실레이트를 5.0 mL 피페리딘에 첨가하고, 완료될 때까지 실온에서 교반시켰다. HPLC가 출발 물질의 부재로 18시간 후에 반응이 완료된 것을 확인하였다. 물질을 15 mL 얼음 물에 첨가하고, 형성된 추출물을 여과하여(4-(4-나이트로페닐)피페라진-1-일)(피페리딘-1-일)메탄온을 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 24시간 동안 건조하였다(0.426 g, 84.4% 수율).

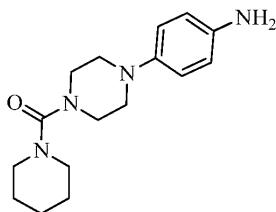


[1106]

[1107] (4-(4-나이트로페닐)피페라진-1-일)(피페리딘-1-일)메탄온

[1108] 10 mL MeOH 중에 0.400 g(4-(4-나이트로페닐)피페라진-1-일)(피페리딘-1-일)메탄온을 용해시키고, 50 mg의

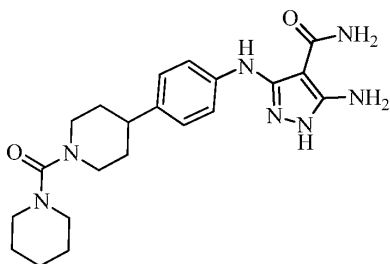
Pd/C를 첨가하였다. 반응을 통해 수소를 버블링하고, 이어서 수소 별론을 반응 용기상에 18시간 동안 두었다. 반응을 완료하고(HPLC, 출발 물질의 부재), 이어서 셀라이트를 통해 여과시켰다. 셀라이트를 MeOH로 세척하고, MeOH를 이어서 증발시켰다. 물질을 IPE/DCM로 마쇄하고, 여과하여 4-(4-아미노페닐)피페라진-1-일)(피페리딘-1-일)메탄온을 분홍색 분말로써 수득하였다(256 mg, 63% 수율).



[1109]

[1110] (4-(4-아미노페닐)피페라진-1-일)(피페리딘-1-일)메탄온 화합물 D110의 제조

[1111] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, (4-(4-아미노페닐)피페라진-1-일)(피페리딘-1-일)메탄온(출발 아닐린, 1.0 당량)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75°C에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로써 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75°C에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((4-(1-(피페리딘-1-카본일)피페리딘-4-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 분말로써 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



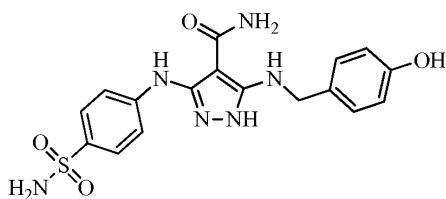
[1112]

[1113] 5-아미노-3-((4-(1-(피페리딘-1-카본일)피페리딘-4-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

[1114] 5-아미노-3-((4-(1-(피페리딘-1-카본일)피페리딘-4-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로써 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 D110을 연황색 분말로써 수득하였다 생성물. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 80 mg(78% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[1115] 실시예 69

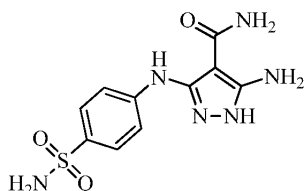
[1116] 5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((4-설파모일페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 D107의 합성



D107

[1117]

- [1118] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 설파닐아미드(1.0 당량)를 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((4-설파모일페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.

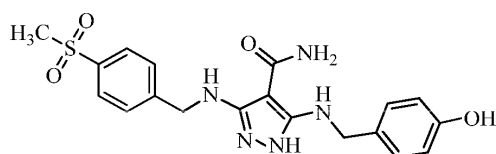


- [1119]
- [1120] 5-아미노-3-((4-설파모일페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

- [1121] 5-아미노-3-((4-설파모일페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D107**을 생성물로 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 80 mg(78% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

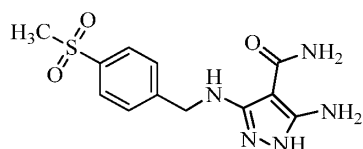
- [1122] 실시예 70

- [1123] 5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((4-(메틸설폰일)벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 **D113**의 합성



D113

- [1124]
- [1125] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 4-메틸설폰일벤질아민(1.0 당량)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((4-(메틸설폰일)벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



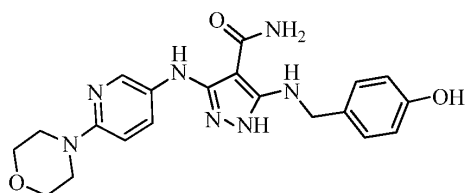
- [1126]
- [1127] 5-아미노-3-((4-(메틸설폰일)벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

- [1128] 5-아미노-3-((4-(메틸설폰일)벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4하이드록시벤즈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분

말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(100 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D113**을 생성물로 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 80 mg(78% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

[1129] 실시예 71

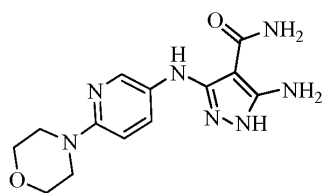
[1130] 5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((6-모폴리노피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 **D117**의 합성



D117

[1131]

[1132] 15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 4-(5-아미노-2-피리딘일)모폴린(1.0 당량)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((6-모폴리노피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.



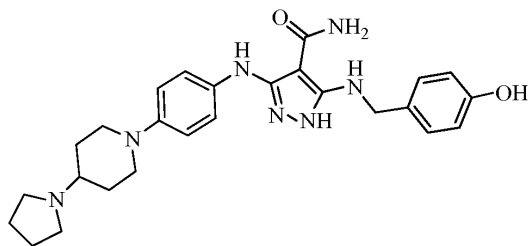
[1133]

[1134] 5-아미노-3-((6-모폴리노피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드

[1135] 5-아미노-3-((6-모폴리노피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민을(200 mg) 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D117**을 생성물로 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 130 mg(65% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

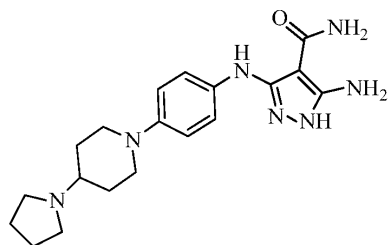
[1136] 실시예 72

[1137] 5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((4-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 **D120**의 합성



D120

15 mL EtOH 중에 0.500 g의 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시키고, 1-(4-아미노페닐)-4-(1-피롤리딘일)피페리딘(1.0 당량)을 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 아미드가 더이상 존재하지 않을 때까지 75℃에서 반응물을 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성물을 이어서 10 mL EtOH 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1 당량)를 적가하였다. 중간체가 없어질 때까지(HPLC) 반응물을 75℃에서 가열하였다. 중간체가 없어진 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 5-아미노-3-((4-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.

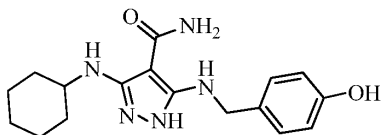


5-아미노-3-((4-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드

5-아미노-3-((4-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드를 8 mL EtOH 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(1 당량) 및 피페리딘(2 방울)을 첨가하였다. 중간체가 없어질 때까지 (HPLC) 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. 분말을 EtOH로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다. 생성 이민(380 mg)을 5 mL MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 완료된 후(1 시간), 석출물을 여과하여 **D120**을 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다. 250 mg(66% 수율)의 최종 생성물을 수득하였다.

실시예 73

3-(사이클로헥실아미노)-5-((4-하이드록시벤질)아미노)-1H-피라졸-4-카복스아미드 D133



D133

에탄올 중에 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시켰다. 이어서(1.10 당량)의 사이클로헥실아민을 반응 용기에 첨가하고, 반응물을 75℃에서 출발 아미드가 부재하고, HPLC로 확인될 때까지 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황백색 내지 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.

중간체를 에탄올 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1.5 당량)를 반응물에 적가하였다. 반응물을 이어서 출발 아미드가 더이상 존재하지 않고, HPLC를 통해 확인될 때까지 75°C에서 가열하였다. 출발 물질이 존재

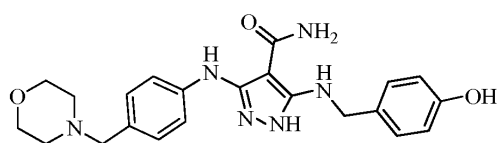
하지 않으면(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황백색 내지 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.

[1148] 제2 중간체를 에탄올 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(1.5 당량) 및 피페리딘(0.50 당량)를 첨가하였다. HPLC로 확인시 출발 물질이 부재할 때까지, 반응물을 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물 황색 내지 오렌지색 분말로서 수득하였다. 생성물을 에탄올로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.

[1149] 이민을 MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하고 이어서 60℃로 가열하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 반응이 완료된 후(1시간), 반응물을 상온으로 냉각시키고, 석출물을 여과하여 **D133**을 생성물로서 황백색 내지 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다.

[1150] 실시예 74

[1151] 5-((4-하이드록시벤질)아미노)-3-((4-(모폴리노메틸)페닐)아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드 **D134**의 합성



D134

[1152]

[1153] 에탄올 중에 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴아미드를 용해시켰다. 이어서(1.10 당량)의 4-(모폴리노메틸)아닐린을 반응 용기에 첨가하고, 출발 아미드가 부재하고, HPLC로 확인될 때까지 반응물을 75℃에서 교반시켰다. 완료된 후(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황백색 내지 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.

[1154] 중간체를 에탄올 중에 현탁시키고, 하이드라진 하이드레이트(1.5 당량) 반응물에 적가하였다. 반응물을 이어서 출발 물질이 더이상 존재하지 않고, HPLC를 통해 확인될 때까지 75℃에서 가열하였다. 출발 물질이 존재하지 않으면(18시간), 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물을 황백색 내지 황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.

[1155] 제2 중간체를 에탄올 중에 현탁시키고, 4-하이드록시벤즈알데하이드(1.5 당량) 및 피페리딘(0.50 당량)을 첨가하였다. 출발 물질이 부재하고 HPLC로 확인될 때까지, 반응물을 환류 하에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후(18시간) 실온으로 냉각시키고, 여과하여 생성물 황색 내지 오렌지색 분말로서 수득하였다. 생성물을 에탄올로 세척하여 과량의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 1시간 동안 건조하였다.

[1156] 이민을 MeOH 중에 현탁시키고, 버블링이 끝날 때까지 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하고, 이어서 60℃로 가열하였다. HPLC를 통해 반응이 완료된 것을 확인하였다(이민의 부재). 반응이 완료된 후(1시간), 반응물을 상온으로 냉각시키고, 석출물을 여과하여 **D134**를 황백색 내지 연황색 분말로서 수득하였다. 생성물을 탈이온화된 물로 세척하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 제거하였다. 생성물을 진공 하에서 18시간 동안 건조하였다.

[1157] 실시예 1

[1158] 키나아제 억제제에 대한 녹는 점 및 질량 분석 데이터

[1159] 키나아제 억제제에 대한 녹는점 및 질량 분석 데이터가 하기 표 1에 요약되어있다.

표 1

[1160]

화합물	녹는점 (°C)	MS 양성 이온 모드	MS 음성 이온 모드
C31	205-208	340	
D1	196-200		
D2	214-216	324	322
D3		440	

D4		399	
D5		391	
D6		376	
D7		424	
D8		385	
D9		362	
D10		503	
D11		435	
D12		423	
D13		412	
D14		502	
D15		423	
D16		394	
D17		373	
D18		471	
D19		442	
D20		442	
D21		417	
D22		454	
D23		438	
D24		450	
D25		396	
D26		472	
D27		347	
D28		363	
D29		428	
D30		378	
C1	94-99	490	
C2	62-72	487	
C3	100-104	485	
C4	91에서 분해됨	455	
C5	350+	452	
C6	350+	450	
C7	350+	442	
C8	74에서 분해됨	435	
C9	225에서 분해됨	432	
C10	110에서 분해됨	428	
C11	71에서 분해됨	425	
C12	105에서 분해됨	424	
C13	320에서 분해됨	422	
C14	114에서 분해됨	424	
C15	337에서 분해됨	410	
C16	298에서 분해됨	409	
C17	146에서 분해됨	408	
D31	165에서 분해됨	405	
C18	130-140	392	
C19	171-174	235	
C20	283에서 분해됨	393	
C21	350+	385	
C22	219에서 분해됨	383	
C23	205에서 분해됨	377	

C24	172-180	375	
C25	317에서 분해됨	375	
C26	200에서 분해됨	235	
C27	97-105	374	
C28	184에서 분해됨	360	
C29	227에서 분해됨	357	
C30	210에서 분해됨	355	
D32	193-199	435	
D33	205-211	503	
C33	216-222	307.16	
D150	229-233	325	
D151	218-222	339	
D152	226-230	339	
D153	228-231	339	337
D154	228-231	343	341
D155	228-231	309	307
D158	203-209	391.97	
D159	178-183	375.98	
D160	199-204	437	
D156	217-222	343	341
D157	225-227	372	370
D59	193-198		329
D38	208-212	325	
D39	212-216	325	
D40	226-229	357	
D41	244-248	337	
D42	225-229	402	
D43	231-236	403	
D44	242-246	353	
D45	269-272	367	
D46	197-202	399	
D103	214-218	369	
D47	222-225	399	
D48	267-272	351	
D49	204-208	355	
D148	230-234	337	
D50	237-241	369	
D51	207-212	381	
D52	215-219	355	
D53	201-206	298	
D161	206-210	399.5	
D162	176-180	353	
D163	204-207	341	
D164	218-222	379	
D165	285-290	367	
D54	219-225	371	
D55	214-219	371	
D56	217-222	387	
D57	213-216	389	
C32	184-194	485	
D60	228-231	390	

D61	169-174		
D62	167-172	368	
D63	225-230	367	
D64	200-203	363	
D65	177-180	354	
D66	189-194	349	
D67	132-136	396	
D68	208-212	352	
D69	196-200	431	
D70	211-213	401	
D71	169-182	434	
D72	186-193	435	
D73	195-199	385	
D74		387	
D77	196-200	387	
D78		370	
D75	162-168	443	
D76	250-260	364	
D79	240-260	285	
D80	234-237	284	
D81	198-201		
D82	210-220	450	
D85		372	
D86		358	
D87		374	
D88		413	
D93	209-227		
D94	184-194	414	
D95	222-227	347	
D96	214-220	331	
D97	219-221	332	
D89	223-227	359	
D90	221-225	359	
D91	259-265	392	
D92	199-205	422	
D98	257-260	404	
D99	194-197	423	
D100	208-211	427	
D101	190-193		
D102	220-224	504	
D104	165-168	354	352
D110	236-240	519	
D105	180-184	386	
D106	203-207	386.92	
D107	270-275	403	
D108	300+	536	
D109	217-221	401	
D111	258-266	391	
D112	178-180	369	
D113	263-267	416	
D114	189-191	374	

D115	215-218	390	
D116	230-236	456	
D118	199-203	410	
D119	203-206	505	
D120	476	477	
D121	241-244	476	
D122	204-207	390	
D123	175-178	386	
D124	219-227	486	
D125	216-220	481	
D126	184-188	367	
D127	168-172	274	
D129		503	
D130		477	
D131	216-220	461	
D132	227-231	461	
D133		330	
D134	196-200	336	
D135	222-226	439	
D136	187-195	402	
D137	200-204	366	
D138	199-204	406	
D139	237-241	450	
D140	177-183	450	
D141	228-232	552	
D142	208-211	511	
D143	208-211	472.9	
D144	200-203	472.99	
D145	213-217	472.96	
D146	213-217	527	
D147	213-217	527	
D129		503	
D130		477	
D131	216-220	461	
D132	227-231	461	
D133		330	
D134	196-200	336	
D135	222-226	439	
D136	187-195	402	
D137	200-204	366	
D138	199-204	406	
D141	228-232	552	
D142	208-211	511	
D143	208-211	472.9	
D144	200-203	472.99	
D145	213-217	472.96	
D146	213-217	527	
D147	213-217	527	
D134	196-200	336	
D135	222-226	439	
D136	187-195	402	

D137	200-204	366	
D138	199-204	406	
D139	237-241	450	
D140	177-183	450	
D141	228-232	552	
D142	208-211	511	
D143	208-211	472.9	
D144	200-203	472.99	
D145	213-217	472.96	
D146	213-217	527	
D147	213-217	527	

[1161] 실시예 II

[1162] 키나아제 억제 활성에 대한 효소 실험

[1163] 1x MAPK 완충액(50 mM 헤페스(HEPES), 1 mM EGTA, 10 mM EGTA, 10 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 및 0.01% 트윈(Tween) 20)을 사용하여 시험 화합물, 크렙타이드(Crebtide (기제)), 키나아제, 및 ATP의 용액들을 제조하였다. 시험 화합물 용액은 10 μ M 또는 화합물의 IC₅₀ x 10의 농도를 가졌다. 크렙타이드 용액은 200 nM의 농도를 가졌다. RC 키나아제의 키나아제 도메인 단백질은 3 mg/mL의 농도를 가졌다. RC 키나아제의 전체길이(full-length) 키나아제 단백질은 40 mg/mL의 농도를 가졌다. 키나아제 도메인 단백질이 실험에 사용되는 경우, ATP는 4 μ M의 농도를 갖거나, 또는 전체길이 단백질이 사용되는 경우, 12 μ M의 농도를 갖는다.

[1164] 최종 농도가 1 μ M 또는 화합물의 IC₅₀ x 1에 도달하도록 각각의 웰에 시험 화합물 (1 μ L)을 먼저 첨가하였다(2 회). 키나아제(5 μ L)를 이어서 각각의 웰에 첨가하여 키나아제 도메인의 경우 1 mg/mL의 최종농도 또는 전체길이 도메인의 경우 20 mg/mL의 최종농도로 도달하게 하였다. 각각의 플레이트는 2개의 웰 내에 양성 및 음성 대조용을 포함한다. 크렙타이드(2.5 μ L)를 2번 각각의 웰에 첨가하여 50 nM의 최종농도로 도달하게 하였다. 전체길이 키나아제가 사용되는 경우, 플레이트를 45분 동안 실온에서 배양한 후, 추가로 진행하였다. ATP (2.5 μ L)를 각각의 웰에 첨가하여 키나아제 도메인의 경우 1 μ M의 최종 농도 및 전체길이의 경우 3 μ M의 최종 농도로 도달하게 하였다.

[1165] ATP를 첨가한 후, 플레이트를 45분 동안 실온에서 배양하였다. 배양 중에 EDTA 용액 (40 mM) 및 항-크렙타이드 (16 mM)를 제조하였다. 추가로, 사용하기 전에, 검출 완충 스톱 용액을 10배로 희석시켰다.

[1166] 배양시킨 후, 항-크렙타이드(5 μ L) 및 EDTA(5 μ L)를 각각의 웰에 첨가하여 이의 최종 농도가 각각 4 mM 및 10 mM이 되게 하였다. 플레이트를 실온에서 45분 동안 배양시켰다. 플레이트를 이어서 퍼킨 엘머 랜스(Perkin Elmer Lance) 장비를 사용하여 665 nm 및 615 nm에서 분석하였다.

[1167] RC 키나아제의 키나아제 도메인 단백질 억제제의 생물학적 결과는 표 2 및 3에 요약되어 있고, 이때 A는 1 μ M에서의 RC 키나아제 활성의 50% 이상의 억제를 나타내고; B는 1 μ M에서의 RC 키나아제 활성의 20% 이상 50% 미만의 억제를 나타내고; C는 1 μ M에서의 RC 키나아제 활성의 5% 이상 20% 미만의 억제를 나타내고; D는 1 μ M에서의 RC 키나아제 활성의 5% 미만의 억제를 나타낸다.

표 2

[1168]

화합물	활성	화합물	활성	화합물	활성	화합물	활성
C1	C	C2	B	C3	C	C4	C
C5	C	C6	B	C7	C	C8	C
C9	D	C10	D	C11	D	C12	D
C13	D	C14	D	C15	D	C16	D
C17	D	C18	C	C19	C	C20	C
C21	C	C22	D	D23	D	C24	C
C25	B	C26	C	C27	C	C28	D
C29	C	C30	C	C31	D	C32	C

C33	B						
-----	---	--	--	--	--	--	--

표 3

[1169]

화합물	활성	화합물	활성	화합물	활성	화합물	활성
D1	A	D2	B	D3	B	B4	B
D5	C	D6	C	D7	C	D8	B
D9	B	D10	A	D11	A	D12	D
D13	C	D14	C	D15	B	D16	B
D17	B	D18	B	D19	C	D20	C
D21	B	D22	D	D23	B	D24	D
D25	B	D26	D	D27	D	D28	C
D29	D	D30	C	D31	B	D32	B
D33	C	D34	C	D39	B	D40	B
D41	C	D38	A	D43	B	D44	C
D45	D	D42	B	D47	C	D48	C
D49	C	D46	C	D51	C	D52	C
D53	C	D50	C	D55	C	D56	D
D57	C	D54	C	D59	C	D60	A
D61	A	D58	C	D63	A	D64	A
D65	A	D62	A	D67	A	D68	A
D69	C	D66	A	D71	B	D72	B
D73	B	D70	C	D75	A	D76	A
D77	B	D74	C	D79	A	D80	A
D81	A	D78	C	D83	A	D84	A
D85	B	D82	A	D87	D	D88	B
D89	B	D86	D	D91	A	D92	A
D93	B	D90	A	D95	D	D96	B
D97	C	D94	B	D99	A	D100	A
D101	A	D98	A	D103	A	D104	B
D105	B	D102	A	D107	A	D108	A
D109	A	D106	D	D111	A	D112	B
D113	C	D110	A	D115	C	D116	A
D121	A	D114	D	D119	A	D120	A
D125	A	D118	A	D123	D	D124	A
D129	A	D122	C	D127	C	D132	A
D133	B	D126	A	D131	A	D136	B
D137	B	D130	A	D135	A	D144	A
D141	B	D134	A	D143	A	D148	C
D145	A	D138	B	D147	A	D152	B
D153	C	D142	A	D151	B	D156	C
D157	C	D146	A	D155	C	D160	B
D161	A	D150	A	D159	A	D164	A
D165	A	D154	C	D163	A	D162	A
D158	A						

[1170]

상기 개시된 실시예는 당업자에게, 본 발명의 실시양태를 생성하고 사용하는 방법을 완전히 개시 및 기술하기 위해 제공되었으며, 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 당업자에게 자명한 변형은, 첨부된 특허청구범위의 범주에 드는 것으로 의도된다. 본 명세서에 인용된 모든 문헌, 특허 및 특허 출원은, 이러한 각각의 문헌, 특허 또는 특허 출원이 본원에 참고로 인용되는 것으로 구체적이고 개별적으로 제시된 것처럼, 본

원에 참고로 인용한다.