(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0098928
(43) 공개일자 2007년10월05일

(51) Int. Cl.
C07D 231/40(2006.01) *A61K 31/415*(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7018917
(22) 출원일자 2007년08월17일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2007년08월17일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2006/000191
국제출원일자 2006년01월20일
(87) 국제공개번호 WO 2006/077414
국제공개일자 2006년07월27일
(30) 우선권주장
0501480.8 2005년01월22일 영국(GB)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
아스텍스 테라퓨틱스 리미티드
영국, 캠브리지 씨비4 0큐에이, 밀턴 로드, 436 캠브리지 싸이언스 파크
(72) 발명자
와이어트, 파울, 그레이엄
영국 디디1 5이에이치 던디 다우 스트리트 유니버시티오브 던디 디비젼 오브 바이올로지칼 케미스트리 앤드몰레큘라 마이크로바이올로지
베르디니, 발레리오
영국 씨비4 0큐에이 캠브리지 밀턴 로드 캠브리지 싸이언스 파크 436
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 양영준

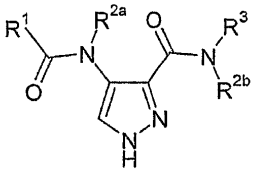
전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) ＣＤＫ 및 ＧＳＫ의 억제를 위한 피라졸 유도체

(57) 요 약

본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매화물을 제공한다.

<화학식 I>



식 중,

R^1은

(a) 2,6-디클로로페닐; (b) 2,6-디플루오로페닐; (c) 2,3,6-삼치환된 페닐기 (여기서, 페닐기에 대한 치환기는 불소, 염소, 메틸 및 메톡시로부터 선택됨); (d) R^0기; (e) R^{1a}기; (f) R^{1b}기; (g) R^{1c}기; (h) R^{1d}기; 및 (j) 2,6-디플루오로페닐아미노로부터 선택되고; 여기서, R^0, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{2a}, R^{2b} 및 R^3은 청구항에 정의된 바와 같다. 상기 화합물은 cdk 키나제 (예컨대, cdk1 또는 cdk2) 및 글리코겐 합성효소 키나제-3 활성의 억제제로서 활성을 갖는다.

(72) 발명자

길, 아드리안, 리암

영국 에스케이10 4티지 체셔 맥클레스필드 알더리 파크미어사이드 3에스101 씨브이지아이 메디시날 케미스트리

트레와르타, 게리

영국 씨비4 0큐에이 캠브리지 밀턴 로드 캠브리지 싸이언스 파크 436

우드헤드, 앤드류, 제임스

영국 씨비4 0큐에이 캠브리지 밀턴 로드 캠브리지 싸이언스 파크 436

나바로, 에바, 피구에로아

영국 씨비1 3디디 캠브리지 롬지 로드 35

오브라이언, 마이클, 알리스테어

영국 씨비4 0큐에이 캠브리지 밀턴 로드 캠브리지 싸이언스 파크 436

필립스, 데레사, 레이첼

영국 에스케이10 5비알 맥클레스필드 볼링턴 쿰버 랜드드라이브 3

(30) 우선권주장

0501748.8 2005년01월27일 영국(GB)

60/646,217 2005년01월21일 미국(US)

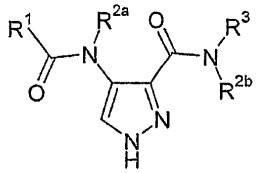
60/651,339 2005년02월09일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 및 용매화물.

<화학식 I>



식 중,

R^1은

(a) 2,6-디클로로페닐;

(b) 2,6-디플루오로페닐;

(c) 2,3,6-삼치환된 페닐기 (여기서, 페닐기에 대한 치환기는 불소, 염소, 메틸 및 메톡시로부터 선택됨);

(d) R^0기;

(e) R^{1a}기;

(f) R^{1b}기;

(g) R^{1c}기;

(h) R^{1d}기; 및

(j) 2,6-디플루오로페닐아미노로부터 선택되고;

여기서, R^0는 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기; 또는 불소, 히드록시, 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기; C_{1-4} 히드로카르빌옥시, 아미노, 모노- 또는 디-C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 및 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이고, 여기서 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 1개 또는 2개는 O, S, NH, SO, SO_2로부터 선택된 원자 또는 기에 의해 임의로 대체될 수 있고;

R^{1a}는 시클로프로필-시아노-메틸; 푸릴; 벤조이속사졸릴; 메틸이속사졸릴; 2-일치환된 페닐 및 2,6-이치환된 페닐로부터 선택되고, 여기서 페닐 잔기 상의 치환기는 메톡시, 에톡시, 불소, 염소 및 디플루오로메톡시로부터 선택되나; 단, R^{1a}는 2,6-디플루오로페닐 또는 2,6-디클로로페닐이 아니고;

R^{1b}는 테트라히드로푸릴; 및 일치환된 페닐 및 이치환된 페닐로부터 선택되고, 여기서 페닐 잔기 상의 치환기는 불소; 염소; 메톡시; 에톡시 및 메틸술포닐로부터 선택되고;

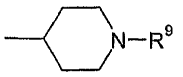
R^{1c}는 벤조이속사졸릴; O 및 N으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴 고리, 및 1개 또는 2개의 질소 헤테로원자 고리원을 함유하는 6원 헤테로아릴 고리 (헤테로아릴 고리는 각각의 경우에서 메틸, 불소, 염소 또는 트리플루오로메틸에 의해 임의로 치환됨); 및 브롬, 염소, 불소, 메틸, 트리플루오로메틸, 에톡시, 메톡시, 메톡시에톡시, 메톡시메틸, 디메틸아미노메틸 및 디플루오로메톡시로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 페닐로부터 선택되나; 단, R^{1a}는 2,6-디플루오로페닐이 아니고;

R^{1d}는 R^{1e}-CH(CN)-기이고, 여기서 R^{1e}는 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이고;

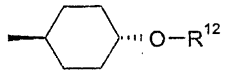
R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 수소 또는 메틸이고;

여기서,

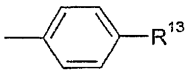
A. R^1이 (a) 2,6-디클로로페닐이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소인 경우; R^3은

(i)  기

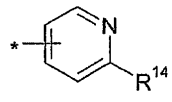
{식 중, R^9는 C(O)NR^5R^6; C(O)-R^{10} 및 2-피리미디닐 (여기서, R^{10}은 불소, 염소, 시아노 및 메톡시로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬기임); 및 R^{11} (여기서, R^{11}은 불소, 염소 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬기임)로부터 선택됨};

(ii)  기

(식 중, R^{12}는 C_{2-4} 알킬임);

(iii)  기

(식 중, R^{13}은 메틸술포닐, 4-모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피페리디노, 1-메틸-4-피페라지노 및 1-피롤리디노로부터 선택됨);

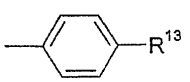
(iv) 화학식  의 치환된 3-피리딜 또는 4-피리딜기

(식 중, R^{14}기는 별표로 표시된 결합에 대하여 메타 또는 파라이고, 메틸, 메틸술포닐, 4-모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피페리디노, 1-메틸-4-피페라지노, 1-피롤리디노, 4-피페리디닐옥시, 1-C_{1-4}알콕시카르보닐-피페리딘-4-일옥시, 2-히드록시에톡시 및 2-메톡시에톡시로부터 선택됨); 및

(v) 2-피라지닐, 5-피리미디닐, 시클로헥실, 1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸-8-일 (4-시클로헥사논 에틸렌 글리콜 케탈), 4-메틸술포닐아미노-시클로헥실, 테트라히드로티오피란-4-일, 1,1-디옥소-테트라히드로티오피란-4-일, 테트라히드로피란-4-일, 4,4-디플루오로시클로헥실 및 3,5-디메틸이속사졸-4-일로부터 선택된 기로부터 선택될 수 있고;

B. R^1이 (b) 2,6-디플루오로페닐이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소인 경우; R^3은

(vi) 1-메틸-피페리딘-3-일; 4-(2-디메틸아미노에톡시)-시클로헥실; 및 N-치환된 4-피페리디닐기 (여기서, N-치환기는 시아노메틸 및 시아노에틸로부터 선택됨); 및

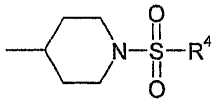
(vii)  기

(식 중, R^{13}은 상기 정의된 바와 같음)로부터 선택될 수 있고;

C. R^1이 (c) 2,3,6-삼치환된 페닐기 (여기서, 페닐기에 대한 치환기는 불소, 염소, 메틸 및 메톡시로부터 선택됨)이고; R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소인 경우; R^3은 본원에 정의된 바와 같은 (ii), (xi), (xii) 및 (xiii)기; 및

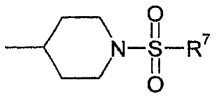
(viii) 4-피페리디닐 및 1-메틸-4-피페리디닐;

(ix) 테트라히드로피란-4-일; 및

(x)  기

(식 중, R^4는 C_{1-4} 알킬임)로부터 선택될 수 있고;

D. R^1이 (d) R^0기 (여기서, R^0은 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기임); 또는 불소, 히드록시, 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기; C_{1-4} 히드로카르빌옥시, 아미노, 모노- 또는 디-C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 및 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기 (여기서, 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 1개 또는 2개는 O, S, NH, SO, SO_2로부터 선택된 원자 또는 기에 의해 임의로 대체될 수 있음)인 경우; R^3은

(xi)  기

{식 중, R^7은

· C_{1-4} 알킬 이외에 비치환된 히드로카르빌;

· 불소, 염소, 히드록시, 메틸술포닐, 시아노, 메톡시, NR^5R^6, 및 O, N 및 S로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 4원 내지 7원 포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유하는 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌;

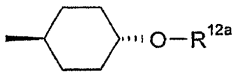
· NR^5R^6기 (여기서, R^5 및 R^6은 수소 및 C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 알콕시 및 C_{1-2} 알콕시-C_{1-4} 알킬로부터 선택되나, 단, R^5 및 R^6 중 많아야 하나가 C_{1-2} 알콕시이거나, 또는 NR^5R^6이 O, N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5원 또는 6원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 메틸기에 의해 임의로 치환됨);

· N, S 및 O로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는, 메틸, 메톡시, 불소, 염소 또는 NR^5R^6기에 의해 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴기;

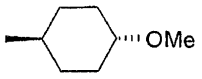
· 메틸, 메톡시, 불소, 염소, 시아노 또는 NR^5R^6기에 의해 임의로 치환된 페닐기;

· C_{3-6} 시클로알킬; 및

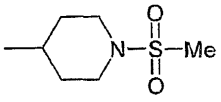
· O, N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5원 또는 6원 포화 헤테로시클릭 고리 (헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 메틸기에 의해 임의로 치환됨)임}; 및

(xii)  기

(식 중, R^{12a}는 불소, 염소, C_{3-6} 시클로알킬, 옥사-C_{4-6} 시클로알킬, 시아노, 메톡시 및 NR^5R^6으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이나, 단, R^{12}가 부착된 산소 원자 및 NR^5R^6기 (존재하는 경우) 사이에 2개 이상의 탄소 원자가 존재함)로부터 선택될 수 있고;

E. R^1이 (e) R^{1a}기이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소인 경우, R^3은 (xiii)  기일 수 있고;

F. R^1이 (f) R^{1b}기이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소인 경우, R^3은 (xiv) 메틸기일 수 있고;

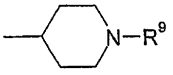
G. R^1이 (g) R^{1c}기이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소인 경우, R^3은 (xv)  기일 수 있고;

H. R^1이 (h) R^{1d}기인 경우, R^3은 $-Y-R^{3a}$기이고, 여기서 Y는 결합 또는 1개, 2개 또는 3개 탄소 원자 길이의 알킬렌 쇄이고, R^{3a}는 수소, 및 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기로부터 선택되고;

J. R^1이 (j) 2,6-디플루오로페닐아미노이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소인 경우; R^3은 메틸일 수 있고;

K. R^1이 2,6-디클로로페닐이고, (k) R^{2a}가 메틸이고 R^{2b}가 수소이거나, 또는 (l) R^{2a}가 수소이고 R^{2b}가 메틸인 경우; R^3은 4-피페리딘기일 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1이 2,6-디클로로페닐이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소이고, R^3이 (i)  기 {식 중, R^9는 $C(O)NR^5R^6$; $C(O)-R^{10}$ (여기서, R^{10}은 불소, 염소, 시아노 및 메톡시로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬기임); 및 R^{11} (여기서, R^{11}은 불소, 염소 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬기임)로부터 선택됨}인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R^9가 $C(O)NR^5R^6$이고, NR^5R^6이 디메틸아미노 및 시클릭 아민, 예컨대 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, N-메틸피페라진, 피롤리딘 및 티아졸리딘으로부터 선택되며, 한 특정 예는 모르폴린인 화합물.

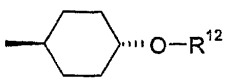
청구항 4

제2항에 있어서, R^9가 $C(O)-R^{10}$이고, R^{10}이 메틸, 트리플루오로메틸 및 메톡시메틸로부터 선택되는 것인 화합물.

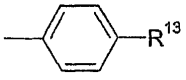
청구항 5

제2항에 있어서, R^9가 R^{11}기이고, R^{11}이 치환된 메틸기 및 2-치환된 에틸기, 예컨대 시아노메틸, 2-시아노에틸 및 2-플루오로에틸로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 6

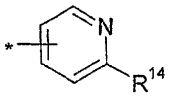
제1항에 있어서, R^1이 2,6-디클로로페닐이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소이고, R^3이 (ii)  기 (식 중, R^{12}는 C_{2-4} 알킬, 예컨대 에틸, i-프로필, n-부틸, i-부틸 및 tert-부틸기임)인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R^1이 2,6-디클로로페닐이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소이고, R^3이 (iii)  기 (식

중, R^{13}은 메틸술포닐, 4-모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피페리디노, 1-메틸-4-피페라지노 및 1-피롤리디노로부터 선택됨)인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R^1이 2,6-디클로로페닐이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소이고, R^3이 (iv) 화학식  의 치환된 3-피리딜 또는 4-피리딜기 (식 중, R^{14}기는 별표로 표시된 결합에 대하여 메타 또는 파라이고, 메틸, 메틸술포닐, 4-모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피페리디노, 1-메틸-4-피페라지노, 1-피롤리디노, 4-피페리디닐옥시, 1-C_{1-4}알콕시카르보닐-피페리딘-4-일옥시, 2-히드록시에톡시 및 2-메톡시에톡시로부터 선택됨)인 화합물.

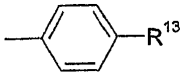
청구항 9

제1항에 있어서, R^1이 2,6-디클로로페닐이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소이고, R^3이 (v) 2-피라지닐, 5-피리미디닐, 시클로헥실, 1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸-8-일 (4-시클로헥사논 에틸렌 글리콜 케탈), 4-메틸술포닐아미노-시클로헥실, 테트라히드로티오피란-4-일, 1,1-디옥소-테트라히드로티오피란-4-일, 테트라히드로피란-4-일, 4,4-디플루오로시클로헥실 및 3,5-디메틸이속사졸-4-일로부터 선택된 기인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, R^1이 (b) 2,6-디플루오로페닐이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소이고, R^3이

(vi) 1-메틸-피페리딘-3-일; 4-(2-디메틸아미노에톡시)-시클로헥실; 및 N-치환된 4-피페리디닐기 (여기서, N-치환기는 시아노메틸 및 시아노에틸로부터 선택됨); 및

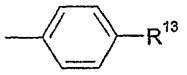
(vii)  기

(식 중, R^{13}은 제1항에 정의된 바와 같음)로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, R^1이 2,6-디플루오로페닐이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소이고, R^3이 1-메틸-피페리딘-3-일; 4-(2-디메틸아미노에톡시)-시클로헥실; 및 N-치환된 4-피페리디닐기 (여기서, N-치환기는 시아노메틸 및 시아노에틸로부터 선택됨)로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 12

제10항에 있어서, R^1이 2,6-디플루오로페닐이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소이고, R^3이 (vii)  기 (식 중, R^{13}은 4-모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피페리디노, 1-메틸-4-피페라지노 및 1-피롤리디노로부터 선택됨)인 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, R^1이 2,3,6-삼치환된 페닐기이고, 페닐기에 대한 치환기는 불소, 염소, 메틸 및 메톡시로부터 선택되고; R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소이고; R^3이 (viii) 4-피페리디닐 및 1-메틸-4-피페리디닐, (ix) 테트라히드로피란-4-일, 및 제1항에 정의된 바와 같은 (ii), (x), (xi), (xii) 및 (xiii)기로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, 2,3,6-삼치환된 페닐기가 2-위치에서 불소, 염소, 메틸 또는 메톡시기를 갖는 것인 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, 2,3,6-삼치환된 페닐기가 불소 및 염소로부터 선택된 2개 이상의 치환기를 갖는 것인 화합물.

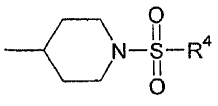
청구항 16

제13항에 있어서, 2,3,6-삼치환된 페닐기가 2,3,6-트리클로로페닐, 2,3,6-트리플루오로페닐, 2,3-디플루오로-6-클로로페닐, 2,3-디플루오로-6-메틸페닐, 3-클로로-2,6-디플루오로페닐, 2-클로로-3,6-디플루오로페닐, 2-클로로-3-메톡시-6-플루오로페닐 및 2-메톡시-3-플루오로-6-클로로페닐기로부터 선택된 것인 화합물.

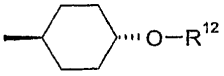
청구항 17

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^3이 4-피페리디닐 또는 1-메틸-4-피페리디닐기인 화합물.

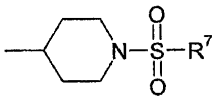
청구항 18

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^3이 (x)  기 (식 중, R^4는 제1항에 정의된 바와 같음)인 화합물.

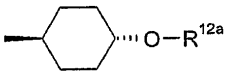
청구항 19

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^3이 (ii)  기 (식 중, R^{12}는 제1항에 정의된 바와 같음)인 화합물.

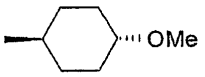
청구항 20

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^3이 (xi)  기 (식 중, R^7은 제1항에 정의된 바와 같음)인 화합물.

청구항 21

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^3이 (xii)  기 (식 중, R^{12a}는 제1항에 정의된 바와 같음)인 화합물.

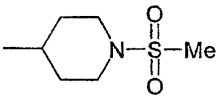
청구항 22

제1항에 있어서, R^1이 R^{1a}기이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소이고, R^3이 (xiii)  기인 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서, R^1이 R^{1b}기이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소이고, R^3이 (xiv) 메틸기인 화합물.

청구항 24

제1항에 있어서, R^1이 R^{1c}기이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소이고, R^3이 (xv)  기인 화합물.

청구항 25

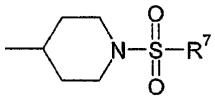
제1항에 있어서, R^1이 (j) 2,6-디플루오로페닐아미노이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소이고; R^3이 메틸인 화합물.

청구항 26

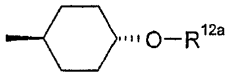
제1항에 있어서, R^1이 2,6-디클로로페닐이고, R^3이 4-피페리딘기이고, (k) R^{2a}가 메틸이고 R^{2b}가 수소이거나, 또는 (l) R^{2a}가 수소이고 R^{2b}가 메틸인 화합물.

청구항 27

제1항에 있어서, R^1이 (d) R^0기 (여기서, R^0은 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기임); 또는 불소, 히드록시, 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기; C_{1-4} 히드로카르빌옥시, 아미노, 모노- 또는 디-C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 및 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이고, 여기서 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 1개 또는 2개는 O, S, NH, SO, SO_2로부터 선택된 원자 또는 기에 의해 임의로 대체될 수 있고; R^3이



(xi) 기,



(xii) 기

(여기서, R^7, R^{7a} 및 R^{12a}는 본원에 정의된 바와 같음)로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 28

제1항에 있어서,

4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-메톡시메톡시-시클로헥실)-아미드;

4-(2,3-디플루오로-6-메톡시-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-아미드;

4-(3-클로로-2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-아미드; 및

4-(2-클로로-3,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-아미드; 및

그의 염, 용매화물, 호변이성질체 및 N-옥시드로부터 선택되는 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 염, 용매화물 또는 N-옥시드 형태의 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 시클린 의존성 키나제 또는 글리코겐 합성효소 키나제-3에 의해 매개된 질환 상태 또는 증상의 예방 또는 치료에서 사용하기 위한 화합물.

청구항 31

시클린 의존성 키나제 또는 글리코겐 합성효소 키나제-3에 의해 매개된 질환 상태 또는 증상의 예방 또는 치료가 필요한 대상체에게 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 상태 또는 증상의 예방 또는 치료 방법.

청구항 32

시클린 의존성 키나제 또는 글리코겐 합성효소 키나제-3에 의해 매개된 질환 상태 또는 증상의 발병을 완화하거나 감소시킬 필요가 있는 대상체에게 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 상태 또는 증상의 발병을 완화하거나 감소시키는 방법.

청구항 33

포유동물에게 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 비정상적인 세포 성장의 억제에 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서의 비정상적인 세포 성장을 포함하거나 이로부터 발생하는 질환 또는 증상의 치료 방법.

청구항 34

포유동물에게 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 비정상적인 세포 성장의 억제에 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서의 비정상적인 세포 성장을 포함하거나 이로부터 발생하는 질환 또는 증상의 발병을 완화하거나 감소시키는 방법.

청구항 35

포유동물에게 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 cdk 키나제 (예컨대, cdk1 또는 cdk2) 또는 글리코겐 합성효소 키나제-3 활성의 억제에 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서의 비정상적인 세포 성장을 포함하거나 이로부터 발생하는 질환 또는 증상의 치료 방법.

청구항 36

포유동물에게 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 cdk 키나제 (예컨대, cdk1 또는 cdk2) 또는 글리코겐 합성효소 키나제-3 활성의 억제에 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서의 비정상적인 세포 성장을 포함하거나 이로부터 발생하는 질환 또는 증상의 발병을 완화하거나 감소시키는 방법.

청구항 37

시클린 의존성 키나제 또는 글리코겐 합성효소 키나제-3을 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 키나제-억제 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 시클린 의존성 키나제 또는 글리코겐 합성효소 키나제-3의 억제 방법.

청구항 38

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 사용하여 시클린 의존성 키나제 또는 글리코겐 합성효소 키나제-3의 활성을 억제함으로써 세포 과정 (예를 들어, 세포 분열)을 조정하는 방법.

청구항 39

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 본원에 기재된 바와 같은 질환 상태의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 40

임의의 하나 이상의 본원에 정의된 용도를 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 41

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 42

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 경구 투여에 적합한 형태의 제약 조성물.

청구항 43

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 의약에서 사용하기 위한 화합물.

청구항 44

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 및 본원의 다른 부분에 기재된 임의의 용도 및 방법을 위한 화합물.

청구항 45

(i) 환자가 앓고 있거나, 앓을 수 있는 질환 또는 증상이 시클린 의존성 키나제에 대한 활성을 갖는 화합물로의 치료에 감수성인지 여부를 결정하기 위해 스크리닝하는 단계; 및 (ii) 환자의 질환 또는 증상이 감수성인 것으로 나타난 경우, 이에 따라 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 시클린 의존성 키나제에 의해 매개된 질환 상태 또는 증상의 진단 및 치료 방법.

청구항 46

스크리닝되어 시클린 의존성 키나제에 대한 활성을 갖는 화합물로의 치료에 감수성인 질환 또는 증상을 앓고 있거나, 이를 앓을 위험이 있다고 결정된 환자에서의 상기 질환 상태 또는 증상의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 47

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물에서 종양 성장을 억제하는 데 사용하기 위한 화합물.

청구항 48

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, (예를 들면, 포유동물에서) 종양 세포의 성장을 억제하는 데 사용하기 위한 화합물.

청구항 49

포유동물 (예를 들면, 인간)에게 종양 성장-억제 유효량의 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물 (예를 들면, 인간)에서의 종양 성장의 억제 방법.

청구항 50

종양 세포 (예를 들면, 포유동물, 예컨대 인간에서 존재하는 종양 세포)를 종양 세포 성장-억제 유효량의 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 상기 종양 세포의 성장을 억제하는 방법.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 발명은 시클린 의존성 키나제 (CDK) 및 글리코겐 합성효소 키나제 (GSK) 키나제의 활성을 억제하거나 조정하는 피라졸 화합물, 상기 키나제에 의해 매개된 질환 상태 또는 증상의 치료 또는 예방에서의 상기 화합물의 용도, 및 상기 키나제 억제 또는 조정 활성을 갖는 신규 화합물에 관한 것이다. 또한 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 신규 화학 중간체가 제공된다.

배 경 기 술

<2> 단백질 키나제는 세포내 다양한 신호 전달 과정의 제어를 초래하는, 구조적으로 관련된 효소의 거대족으로 구성되어 있다 (문헌 [Hardie, G. and Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book. I and II, Academic Press, San Diego, CA]). 키나제는 이들이 인산화시키는 기질 (예를 들어, 단백질-티로신, 단백질-세린/트레오닌, 지질 등)에 의해서 족으로 분류될 수 있다. 일반적으로 이들 키나제 족 각각에 상응하는 서열 모티프로 확인되었다 (예를 들어, 문헌 [Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9: 576-596 (1995)]; [Knighton, et al., Science, 253: 407-414 (1991)]; [Hiles, et al., Cell, 70: 419-429 (1992)]; [Kunz, et al., Cell, 73: 585-596 (1993)]; [Garcia-Bustos, et al., EMBO J., 13: 2352-2361 (1994)]).

<3> 단백질 키나제는 그의 조절 메카니즘으로 특성화될 수 있다. 상기 메카니즘에는, 예를 들어 자가인산화, 기타 키나제에 의한 인산전달 반응, 단백질-단백질 상호작용, 단백질-지질 상호작용 및 단백질-폴리뉴클레오티드 상

호작용이 포함된다. 개별적 단백질 키나제는 하나 이상의 메카니즘으로 조절될 수 있다.

<4> 키나제는 표적 단백질에 인산기를 첨가하여, 비제한적으로 증식, 분화, 세포자멸, 운동성, 전사, 번역 및 기타 신호 전달 과정을 비롯한 (여기에만 제한되지 않음) 많은 다른 세포 과정을 조절한다. 이들 인산화 이벤트는 표적 단백질의 생물학적 기능을 조정 또는 조절할 수 있는 분자 온/오프 스위치로서 작용한다. 표적 단백질의 인산화는 다양한 세포외 신호 (호르몬, 신경전달물질, 성장 및 분화 인자 등), 세포 주기 이벤트, 환경 또는 영양 스트레스 등에 대한 반응으로 발생한다. 적합한 단백질 키나제는 신호전달 경로에서, 예를 들어 대사 효소, 조절 단백질, 수용체, 세포 골격 단백질, 이온 채널 또는 펌프, 또는 전사 인자를 (직접 또는 간접적으로) 활성화 또는 불활성화시키는 기능을 한다. 단백질 인산화의 불완전한 제어로 인한 비제어된 신호전달은, 예를 들어 염증, 암, 알러지/천식, 면역계 질환 및 증상, 중추신경계의 질환 및 증상, 및 혈관형성을 비롯한 다수의 질환과 관련된다.

<5> 시클린 의존성 키나제

<6> 진핵 세포 분열 과정은 G1, S, G2 및 M으로 지칭되는 일련의 순차적인 단계로 크게 나누어질 수 있다. 다양한 세포 주기 단계 동안의 정확한 진행은 시클린 의존성 키나제 (cdk)로 공지된 단백질족 및 시클린으로 지칭되는 그의 동족 단백질 파트너의 다양한 집합의 시간 및 공간적 조절에 결정적으로 의존적인 것으로 나타났다. cdk는 서열 의존적 상황에서 다양한 폴리펩티드의 인산화 중 기질로서 ATP를 사용할 수 있는 cdc2 (cdk1로도 공지됨) 동종 세린-트레오닌 키나제 단백질이다. 시클린은 특정 cdk 파트너 단백질과의 결합 및 이들에 대한 선택성 정의에 사용되는, "시클린 박스"로 지칭되는 대략 100개의 아미노산을 함유하는 상동성 영역에 의해 특성화된 단백질 족이다.

<7> 발현 수준, 분해 속도, 및 세포 주기 동안의 다양한 cdk 및 시클린의 활성 수준의 조정은 일련의 cdk/시클린 복합체의 주기적 형성을 야기하고, 여기서 cdk는 효소에 의해 활성화된다. 상기 복합체의 형성은 불연속 세포 주기 체크포인트 통과를 제어하여 세포 분열 과정을 지속시킬 수 있다. 주어진 세포 주기 체크포인트에서 사전 필수적인 생화학적 기준이 충족되지 못한 경우, 즉, 요구되는 cdk/시클린 복합체가 형성되지 않은 경우 세포 주기 정지 및/또는 세포자멸이 유발될 수 있다. 암에서 나타나는 바와 같이 비정상적 세포 증식은 종종 정확한 세포 주기 제어의 손실 때문일 수 있다. 따라서, cdk 효소적 활성의 억제는 비정상적으로 분열하는 세포를 분열 정지 및/또는 사멸시켜 얻을 수 있다. 다양한 cdk 및 cdk 복합체, 및 세포 주기를 조정하는 이들의 중요한 역할은 정의된 생화학적 원리를 기초로 선택되어지는 광범위한 잠재적인 치료 표적을 제공한다.

<8> 세포 주기 중 G1 단계에서 S 단계로의 진행은 D 및 E 유형 시클린 구성원과의 조합을 통해 cdk2, cdk3, cdk4 및 cdk6으로 주로 조절된다. D-유형 시클린은 G1 제한점을 통과할 수 있는 수단으로 나타나며, 여기서 cdk2/시클린 E 복합체는 G1 단계에서 S 단계로 이동하는 데 있어 핵심이 된다. S 단계에서 G2 단계로 진입하는 순차적인 진행은 cdk2/시클린A 복합체를 필요로 하는 것으로 생각된다. 두 유사분열 및 이를 유발하는 G2 단계에서 M 단계로의 이동은 cdk1과 A 및 B 유형 시클린의 복합체에 의해 조절된다.

<9> G1 단계 동안, 망막모세포종 단백질 (Rb) 및 관련 포켓 단백질, 예컨대 p130은 cdk(2, 4 및 6)/시클린 복합체에 대한 기질이다. G1 단계 동안의 진행은 cdk(4/6)/시클린-D 복합체에 의한 Rb 및 p130의 과인산화 및 이에 따른 불활성화로 부분적으로 촉진된다. Rb 및 p130의 과인산화는 E2F와 같은 전사 인자를 방출시켜 G1 단계에서 S 단계로의 진입을 진행하는 데 필수적인 유전자, 예컨대 시클린 E 유전자를 발현시킨다. 시클린 E의 발현은 Rb의 추가 인산화를 통해 E2F 수준을 증폭 또는 유지시키는 cdk2/시클린 E 복합체의 형성을 촉진한다. cdk2/시클린 E 복합체는 또한 히스톤 생합성에 관여하는 NPAT와 같은 DNA 복제에 필수적인 기타 단백질을 인산화한다. G1 진행 및 G1/S 이동은 또한 cdk2/시클린 E 경로에 공급되는 미토겐 자극 Myc 경로를 통해 조절된다. cdk2는 또한 p21 수준을 조절하는 p53을 이용한 p53 매개된 DNA 손상 반응 경로와 관련된다. p21은 cdk2/시클린 E의 단백질 억제제이고, 따라서 G1/S 이동을 막거나 지연시킬 수 있다. 따라서, cdk2/시클린 E 복합체는 Rb, Myc 및 p53 경로로부터의 생화학적 자극이 어느 정도로 통합되는 지점을 나타낼 수 있다. 따라서, cdk2 및/또는 cdk2/시클린 E 복합체는 비정상적으로 분열하는 세포에서 세포 주기의 정지, 또는 제어의 복구에 고안된 요법을 위한 좋은 표적이 된다.

<10> 세포 주기에서 cdk3의 정확한 역할은 명확하지 않다. 아직까지는 동족 시클린 파트너가 없는 것으로 확인되었지만, cdk3의 주요 음성형이 세포를 G1 단계에서 지연시키므로, cdk3은 G1/S 이동을 조절하는 데 역할을 하는 것으로 제안된다.

<11> 대부분의 cdk가 세포 주기 조절에 관여하지만, cdk 족의 특정 구성원이 기타 생화학적 과정에 관여한다는 증거

가 있다. cdk5가 정확한 뉴런 발생에 필수적이고, 또한 특정 뉴런 단백질, 예컨대 Tau, NUDE-1, 시냅신 1, DARPP32 및 Munc18/신택신 1A 복합체의 인산화와 관련된다는 것으로 예시된다. 뉴런 cdk5는 통상적으로 p35/p39 단백질과의 결합에 의해 활성화된다. 그러나, cdk5 활성은 p35의 말단절단형(truncated)인 p25의 결합에 의해서는 조절될 수 없다. p35에서 p25로의 전환, 및 후속적인 cdk5 활성의 탈조절은 허혈, 흥분독성(excitotoxicity) 및 β-아밀로이드 펩티드에 의해 유도될 수 있다. 따라서, p25는 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머의 발병기전과 관련되고, 따라서 상기 질환에 대한 지시 요법에 표적으로서 흥미롭다.

<12> cdk7은 cdc2 CAK 활성을 갖고, 시클린 H와 결합하는 핵 단백질이다. cdk7은 RNA 중합효소 II C-말단 도메인(CTD) 활성을 갖는 TFIIH 전사 복합체의 성분으로 확인되었다. 이는 Tat-매개된 생화학적 경로를 통한 HIV-1 전사의 조절과 관련된다. cdk8은 시클린 C와 결합하고, RNA 중합효소 II의 CTD의 인산화에 관련된다. 이와 유사하게, cdk9/시클린-T1 복합체 (P-TEFb 복합체)는 RNA 중합효소 II의 연장 제어에 관련된다. PTEF-b는 또한 시클린 T1과의 상호작용을 통해 바이러스 교차활성화제 Tat에 의한 HIV-1 게놈의 전사 활성화에 요구된다. 따라서, cdk7, cdk8, cdk9 및 P-TEFb 복합체는 항-바이러스 요법에 대해 가능한 표적이다.

<13> 분자 수준에서 cdk/시클린 복합체 활성의 조정은 일련의 자극 및 억제 인산화 또는 탈인산화 이벤트를 필요로 한다. cdk 인산화는 cdk 활성 키나제 (CAK) 및/또는 wee1, Myt1 및 Mik1과 같은 키나제에 의해 수행된다. 탈인산화는 포스포타제, 예컨대 cdc25 (a& c), pp2a 또는 KAP에 의해 수행된다.

<14> cdk/시클린 복합체 활성은 내인성 세포 단백질성 억제제인 Kip/Cip 족 또는 INK 족의 2 가지 족에 의해 더 조절될 수 있다. INK 단백질은 특히 cdk4 및 cdk6과 결합한다. $p16^{ink4}$ (MTS1로도 공지됨)는 다수의 원발암에서 돌연변이되거나 결실된 잠재적인 종양 억제 유전자이다. Kip/Cip 족은 단백질, 예컨대 $p21^{Cip1, Waf1}$, $p27^{Kip1}$ 및 $p57^{Kip2}$를 함유한다. 상기에 개시된 바와 같이, p21은 p53에 의해 유도되고, cdk2/시클린(E/A) 및 cdk4/시클린(D1/D2/D3) 복합체를 불활성화시킬 수 있다. 비전형적으로, 낮은 수준의 p27 발현은 유방암, 결장암 및 전립선암에서 관찰된다. 이와 반대로, 고형 종양에서 시클린 E의 과발현은 불량한 환자 예후와 관련된 것으로 나타난다. 시클린 D1의 과발현은 식도암, 유방암, 편평상피세포암 및 비-소세포 폐암과 관련된다.

<15> 증식 세포 내 세포 주기의 조정 및 추진에서, cdk 및 관련 단백질의 주요 역할은 상기에 약술되어 있다. cdk가 핵심 역할을 하는 생화학 경로의 일부도 또한 기재되어 있다. 따라서, 일반적으로 cdk 또는 특정 cdk를 표적으로 하는 요법을 이용한 증식성 질환, 예컨대 암의 치료에 대한 단독요법의 개발은 가능한 많이 요구된다. cdk 억제제는 또한 생각할 수 있는 바로는 기타 질환, 그 중 예컨대 바이러스 감염, 자가면역 질환 및 신경변성 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. cdk 표적 요법은 또한 기존의 또는 신규 치료제와 함께 병용 요법으로 사용될 때 상기에 기재된 질환의 치료에 임상적 이점을 제공할 수 있다. cdk 표적 항암 요법은 DNA와 직접 상호작용하지 않는 현재의 많은 항암제에 비해 잠재적으로 유리할 수 있고, 따라서 2차 암발생의 위험을 감소시켜야 한다.

<16> 글리코겐 합성효소 키나제

<17> 글리코겐 합성효소 키나제-3 (GSK3)은 인간에서 편재하게 발현되는 2 종의 아형 (GSK3α 및 베타 GSK3β)으로서 존재하는 세린-트레오닌 키나제이다. GSK3은 배아 발생, 단백질 합성, 세포 증식, 세포 분화, 미세소관 역학, 세포 운동 및 세포자멸에 역할을 하는 것과 관련된다. 이에 따라, GSK3은 질환 상태, 예컨대 당뇨병, 암, 알츠하이머 질환, 뇌졸중, 간질, 운동신경세포 질환 및/또는 두부 외상의 진행에 영향을 준다. 계통발생학적으로 GSK3은 시클린 의존성 키나제 (cdk)와 가장 밀접하게 관련된다.

<18> GSK3으로 알려진 교감 펩티드 기질 서열은 (Ser/Thr)-X-X-X-(pSer/pThr)이고, 여기서 X는 ((n+1), (n+2), (n+3) 위치에서) 임의의 아미노산이고, pSer 및 pThr은 각각 포스포-세린 및 포스포-트레오닌 (n+4)이다. GSK3은 (n) 위치에서 제1 세린 또는 트레오닌을 인산화한다. (n+4) 위치의 포스포-세린 또는 포스포-트레오닌은 최대 기질 전환을 얻기 위한 GSK3 프라이밍에 필수적인 것으로 나타난다. Ser21에서 GSK3α 또는 Ser9에서 GSK3β의 인산화는 GSK3의 억제를 유발한다. 돌연변이 유발 및 펩티드 경쟁 연구는 GSK3의 인산화된 N-말단이 자가억제 메카니즘을 통해 포스포-펩티드 기질 (S/TXXXpS/pT)과 경쟁할 수 있는 모델을 얻게 한다. 또한, GSK3α 및 GSKβ를 각각 티로신 279 및 216의 인산화로 미세하게 조절할 수 있다는 것을 제시하는 데이타가 있다. Phe에 대한 이들 잔기의 돌연변이는 생체내 키나제 활성의 감소를 유발하였다. GSK3β의 X-선 결정학 구조는 GSK3 활성화 및 조절의 모든 면을 명백히 하는 데 도움을 준다.

<19> GSK3은 포유동물 인슐린 반응 경로의 부분을 형성하고, 인산화할 수 있고, 이에 따라 글리코겐 합성효소를 불활

성화한다. 따라서, GSK3 억제에 의한 글리코겐 합성효소 활성 및 이에 따른 글리코겐 합성의 상향조절은 타입 II, 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병 (NIDDM) (인체 조직이 인슐린 자극에 내성이 있는 질병)과 분투하는 가능 수단으로 고려된다. 간 조직, 지방 조직 또는 근육 조직에서 세포 인슐린 반응은 세포외 인슐린 수용체에 결합하는 인슐린에 의해 시작된다. 이는 인슐린 수용체 기질 (IRS) 단백질의 인산화 및 원형질막에 대한 후속적인 보충을 유발한다. IRS 단백질의 추가 인산화는 2차 전달자 포스파티딜리노시틸 3,4,5-트리포스포페이트 (PIP3)를 유리할 수 있는 원형질막에 대한 포스포이노시티드-3 키나제 (PI3K)의 보충으로 시작된다. 이는 막에 대한 3-포스포이노시티드-의존성 단백질 키나제 1 (PDK1) 및 단백질 키나제 B (PKB 또는 Akt)의 공동-위치화를 용이하게 하고, 여기서 PDK1은 PKB를 활성화시킨다. PKB는 인산화할 수 있고, 이에 따라 각각 Ser9 또는 ser21의 인산화로 GSK3α 및/또는 GSKβ를 억제한다. 이어서, GSK3의 억제는 글리코겐 합성효소 활성의 상향조절을 유발한다. 따라서, GSK3을 억제할 수 있는 치료제는 인슐린 자극으로 나타나는 것과 유사한 세포 반응을 유도할 수 있다. GSK3의 생체내 추가 기질은 진핵 단백질 합성 개시 인자 2B (eIF2B)이다. eIF2B는 인산화를 통해 불활성화되어, 단백질 생합성을 저해할 수 있다. 따라서, 예를 들어, "라파마이신의 포유동물 표적" 단백질 (mTOR)의 불활성화에 의한 GSK3의 억제는 단백질 생합성을 상향조절할 수 있다. 마지막으로, 키나제, 예컨대 마이토겐 활성화 단백질 키나제 활성화 단백질 키나제 1 (MAPKAP-K1 또는 RSK)에 의한 GSK3의 인산화를 통해 마이토겐 활성화 단백질 키나제 (MAPK) 경로를 통한 GSK3 활성의 조절에 대한 몇 가지 증거가 있다. 상기 데이타는 GSK3 활성이 마이토겐, 인슐린 및/또는 아미노산 자극에 의해 조정될 수 있다는 것을 제시한다.

<20> 또한 GSK3β가 척추동물 Wnt 신호전달 경로에서 핵심 성분인 것으로 나타냈다. 상기 생화학적 경로는 정상적인 배아 발생에서 중요한 것으로 나타났고, 정상 조직에서 세포 증식을 조절한다. GSK3은 Wnt 자극에 반응하여 억제된다. 이는 GSK3 기질, 예컨대 엑신 (Axin), 선종성 결장 용종증 (APC) 유전자 산물 및 β-카테닌의 탈인산화를 초래할 수 있다. Wnt 경로의 비정상적 조절은 많은 암과 관련된다. APC 및/또는 β-카테닌에서 돌연변이는 직장결장암 및 기타 종양에서 일반적이다. β-카테닌은 또한 세포 부착에 중요한 것으로 나타난다. 따라서, GSK3은 또한 어느 정도 세포 부착 과정을 조정할 수 있다. 상기에 기재된 생화학적 경로와는 별개로, 시클린-D1의 인산화를 통한 세포 분열의 조절, 전사 인자, 예컨대 c-Jun, CCAAT/증강인자 결합 단백질 α(C/EBPα), c-Myc 및/또는 기타 기질, 예컨대 활성화 T-세포의 핵인자 (NFATc), 열충격 인자-1 (HSF-1) 및 c-AMP 반응 요소 결합 단백질 (CREB)의 인산화에서 GSK3에 관련한 데이타가 있다. GSK3은 또한 조직 특이적이지만 세포자멸을 조절하는 역할을 하는 것으로 나타난다. 전-세포자멸 메카니즘을 통한 세포자멸 조정에서 GSK3의 역할은 뉴런 세포자멸이 일어날 수 있는 의학적 상태와 특히 관련될 수 있다. 이들의 예로는 두부 외상, 뇌졸중, 간질, 알츠하이머병, 운동신경세포병, 진행성 핵상마비, 피질기저핵변성증 및 피크병이 있다. 시험관내에서 GSK3은 미세소관 관련 단백질 Tau를 과인산화할 수 있는 것으로 나타난다. Tau의 과인산화는 미세소관과의 정상적 결합을 분해시키고, 또한 세포내 Tau 필라멘트의 형성을 유발할 수 있다. 이들 필라멘트의 계속적인 축적은 결과적으로 뉴런 기능이상 및 변성을 초래하는 것으로 생각된다. 따라서, GSK3의 억제를 통한 Tau 인산화의 억제는 신경퇴행성 작용을 제한하고/하거나 예방할 수 있게 한다.

<21> 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)

<22> 세포 주기 진행은 시클린, 시클린-의존성 키나제 (CDK), 및 음성 세포 주기 조절제인 CDK-억제제 (CDKi)의 조합 작용에 의해 조절된다. p27KIP1은 세포 주기 조절에서 CDKi 핵심이며, 이의 분해는 G1/S 전환을 위해 필요하다. 증식성 림프구에서 p27KIP1 발현의 부재에도 불구하고, 특정의 침습성 B-세포 림프종은 이상 p27KIP1 염색을 나타내는 것으로 보고되어 있다. p27KIP1의 비정상적으로 높은 발현은 이러한 유형의 림프종에서 발견된다. 이러한 발견의 임상적 관련성에 대한 분석은 이러한 유형의 종양에서 높은 수준의 p27KIP1 발현이 일변수 및 다변수 분석 모두에서 해로운 예후의 마커라는 것을 나타낸다. 이러한 결과는 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)에서 해로운 임상적 의미를 가지는 비정상적 p27KIP1 발현이 있음을 나타내며, 상기 이상 p27KIP1 단백질은 다른 세포 주기 조절제 단백질과의 상호작용을 통해 비-기능적이 될 수 있다는 것을 시사한다 (문헌 [Br. J. Cancer. 1999 Jul;80(9):1427-34. p27KIP1 is abnormally expressed in Diffuse Large B-cell Lymphomas and is associated with an adverse clinical outcome. Saez A, Sanchez E, Sanchez-Beato M, Cruz MA, Chacon I, Munoz E, Camacho FI, Martinez-Montero JC, Mollejo M, Garcia JF, Piris MA. Department of Pathology, Virgen de la Salud Hospital, Toledo, Spain.])

<23> 만성 림프구성 백혈병

<24> B-세포 만성 림프구성 백혈병 (CLL)은 서반구에서 가장 흔한 백혈병으로, 매년 대략 10,000명의 신규 환자가 진단된다 (문헌 [Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1997. Ca. Cancer. J. Clin. 47:5, (1997)]). 다른 형태의 백혈병과 비교하여, CLL의 총체적 예후는 좋은 편이며, 가장 진행된 단계의 환자

에서도 평균 생존기간이 3년이다.

<25> 징후를 나타내는 CLL 환자에 대한 초기 요법으로 플루다라빈의 첨가는 이전에 이용된 알킬화제-기재 요법과 비교하여 보다 높은 비율의 완전한 반응 (27% υ 3%) 및 진행 없는 생존의 지속 (33 υ 17개월)을 야기한다. 요법 이후에 완전한 임상적 반응을 얻는 것이 CLL에서 생존을 증진하기 위한 초기 단계이나, 대다수의 환자는 완전히 감퇴되지 않거나, 또는 플루다라빈에 대해 반응하지 않는다. 또한, 단일 제제로서 순수하게 경감시키는 역할을 하는 플루다라빈으로 치료된 모든 CLL 환자는 결국 재발한다 (문헌 [Rai KR, Peterson B, Elias L, Shepherd L, Hines J, Nelson D, Cheson B, Kolitz J, Schiffer CA: A randomized comparison of fludarabine and chlorambucil for patient with previously untreated chronic lymphocytic leukemia. A CALGB SWOG, CTG/NCI-C and ECOG Inter-Group Study. Blood 88:141a, 1996 (abstr 552, suppl 1)]). 따라서, 이러한 질환의 치료에서 추가적 진보가 실현되기 위해서는, 플루다라빈의 세포독성을 보완하고 내인성 CLL 약물-내성 인자에 의해 유도된 내성을 저지하는 신규 작용 메커니즘을 갖는 신규 제제를 밝히는 것이 필요할 것이다.

<26> 가장 광범위하게 연구된, 치료에 대한 불량한 반응 및 CLL 환자에서의 열등한 생존에 대한 일률적인 예언적 인자는 점 돌연변이 또는 염색체 17p13 결실에 의해 특성화된 바와 같은 비정상적인 p53 기능이다. 실제로, 알킬화제 또는 퓨린 유사체 요법에 대해 실질적으로 반응이 없음이 비정상적인 p53 기능을 갖는 이들 CLL 환자에 대한 멀티 싱글 인스티튜션 케이스 시리즈에서 문서화되어 있다. CLL에서 p53 돌연변이와 관련된 약물 내성을 극복하기 위한 능력을 갖는 치료제의 도입은 상기 질환의 치료를 위한 잠재적으로 주요한 진보일 것이다.

<27> 플라보피리돌 및 CYC 202, 시클린-의존성 키나제의 억제제는 시험관내에서 B-세포 만성 림프구성 백혈병 (B-CLL)으로부터 악성 세포의 세포자멸을 유도한다.

<28> 플라보피리돌 노출은 카스파제 3 활성을 촉진하고, B-CLL에서 과발현되는 세포 주기의 음성 조절제인 p27(kip 1)의 카스파제-의존성 절단을 초래한다 (문헌 [Blood. 1998 Nov 15;92(10):3804-16 Flavopiridol induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells via activation of caspase-3 without evidence of bcl-2 modulation or dependence on functional p53. Byrd JC, Shinn C, Waselenko JK, Fuchs EJ, Lehman TA, Nguyen PL, Flinn IW, Diehl LF, Sausville E, Grever MR]).

<29> 선행 기술

<30> 듀폰 (Du Pont)의 WO 02/34721은 시클린 의존성 키나제 억제제로서 인데노[1,2-c]피라졸-4-온의 종류를 개시하고 있다.

<31> 브리스톨 마이어스 스퀴브 (Bristol Myers Squibb)의 WO 01/81348은 시클린 의존성 키나제 억제제로서 5-티오-, 술피닐- 및 술포닐피라졸[3,4-b]-피리딘의 용도를 기재하고 있다.

<32> 또한 브리스톨 마이어스 스퀴브의 WO 00/62778은 단백질 티로신 키나제 억제제의 종류를 개시하고 있다.

<33> 시클라셀 (Cyclacel)의 WO 01/72745 A1은 2-치환된 4-헤테로아릴-피리미딘 및 그의 제조, 그를 함유하는 제약 조성물, 및 시클린 의존성 키나제 (CDK)의 억제제로서 그의 용도, 및 이에 따른 증식성 질환, 예컨대 암, 백혈병, 건선 등의 치료에서 그의 용도를 기재하고 있다.

<34> 아구론 (Agouron)의 WO 99/21845는 시클린 의존성 키나제 (CDK), 예컨대 CDK1, CDK2, CDK4, 및 CDK6을 억제하는 4-아미노티아졸 유도체를 기재하고 있다. 상기 발명은 또한 이러한 화합물을 함유하는 제약 조성물의 치료 또는 예방 용도, 및 이러한 화합물의 유효량을 투여하여 악성 종양 및 기타 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

<35> 아구론의 WO 01/53274는 CDK 키나제 억제제로서 N-함유 헤테로시클릭기에 연결된 아미드-치환된 벤젠 고리를 포함할 수 있는 화합물의 종류를 개시하고 있다.

<36> 파마시아 앤드 업존 (Pharmacia & Upjohn)의 WO 01/98290은 단백질 키나제 억제제로서 3-아미노카르보닐-2-카르복스아미도 티오펜 유도체의 종류를 개시하고 있다.

<37> 아구론의 WO 01/53268 및 WO 01/02369는 단백질 키나제, 예컨대 시클린 의존성 키나제 또는 티로신 키나제의 억제를 통해 세포 증식을 매개하거나 억제하는 화합물을 개시하고 있다. 상기 아구론 화합물은 인다졸 고리의 3-위치에 직접, 또는 CH=CH 또는 CH=N기를 통해 부착된 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 갖는다.

<38> 듀폰 파마슈티칼즈 (Du Pont Pharmaceuticals)의 WO 00/39108 및 WO 02/00651은 트립신-유사 세린 프로테아제 효소, 특히 인자 Xa 및 트롬빈의 억제제인 헤테로시클릭 화합물을 기재하고 있다. 상기 화합물은 항응고제로서

또는 혈전색전성 질환의 예방에서 유용한 것으로 언급된다.

<39> US 2002/0091116 (주 (Zhu) 등), WO 01/19798 및 WO 01/64642는 각각 인자 Xa의 억제제로서 헤테로시클릭 화합물의 다양한 군을 개시하고 있다. 특정 1-치환된 피라졸 카르복스아미드가 개시 및 예시되어 있다.

<40> 알레르간 (Allergan)의 US 6,127,382, WO 01/70668, WO 00/68191, WO 97/48672, WO 97/19052 및 WO 97/19062는 암을 비롯한 다양한 고증식성 질환의 치료에 유용한 레티노이드-유사 활성을 갖는 화합물을 각각 기재하고 있다.

<41> 바이엘 (Bayer)의 WO 02/070510은 심혈관 질환의 치료에 유용한 아미노-디카르복실산 화합물의 종류를 기재하고 있다. 일반적으로 피라졸이 언급되지만, 상기 문헌에는 피라졸의 특정 예가 없다.

<42> 크놀 아게 (Knoll AG)의 WO 97/03071은 중추신경계 질환의 치료에 유용한 헤테로시클릴-카르복스아미드 유도체의 종류를 개시하고 있다. 일반적으로 헤테로시클릭기의 예로서 피라졸이 언급되지만, 특정 피라졸 화합물이 개시 또는 예시되지 않는다.

<43> 노보 노르디스크 (Novo Nordisk)의 WO 97/40017은 단백질 티로신 포스파타제의 조정제인 화합물을 기재하고 있다.

<44> 코네티컷 대학 (Univ. Connecticut)의 WO 03/020217은 신경계 질환을 치료하기 위한 카나비노이드 수용체 조정제로서 피라졸 3-카르복스아미드의 종류를 개시하고 있다. 상기 화합물을 암 화학요법에서 사용할 수 있지만, 이들이 항암제로서 활성화되는지 또는 기타 목적을 위해 투여되는지 여부는 명확하지 않다고 나타나 있다 (15면).

<45> 브리스톨 마이어스 스퀴브의 WO 01/58869는 특히 다양한 질환을 치료하는 데 사용될 수 있는 카나비노이드 수용체 조정자를 개시하고 있다. 파악된 주요 용도는 호흡기 질환의 치료이고, 암 치료가 참조로 포함된다.

<46> 아벤티스 크롭 사이언스 (Aventis Crop Science)의 WO 01/02385는 멸균제로서 1-(퀴놀린-4-일)-1H-피라졸 유도체를 개시하고 있다. 1-비치환된 피라졸이 합성 중간체로서 개시되어 있다.

<47> 후지사와 (Fujisawa)의 WO 2004/039795는 아포리포단백질 B 분비 억제제로서 1-치환된 피라졸기를 함유하는 아미드를 개시하고 있다. 상기 화합물은 고지질혈증과 같은 질병의 치료에 유용한 것으로 나타나 있다.

<48> 셀룰러 제노믹스 (Cellular Genomics)의 WO 2004/000318은 키나제 조정자로서 다양한 아미노-치환된 모노사이클을 개시하고 있다. 예시된 어떠한 화합물도 피라졸이 아니다.

발명의 상세한 설명

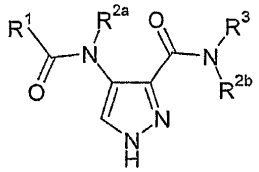
<49> 발명의 개요

<50> 본 발명은 시클린 의존성 키나제 억제 또는 조정 활성, 및 글리코겐 합성효소 키나제-3 (GSK3) 억제 또는 조정 활성을 갖는 화합물을 제공하며, 이는 상기 키나제에 의해 매개된 질환 상태 또는 증상의 예방 또는 치료에서 유용할 것이라는 점이 파악된다.

<51> 따라서, 예를 들어 본 발명의 화합물이 암의 발병을 완화하거나 감소시킬 것이라는 점이 파악된다.

<52> 제1 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 호변이성질체, 용매화물 및 N-옥시드를 제공한다.

화학식 I

<53> 

<54> 식 중,

<55> R^1은

<56> (a) 2,6-디클로로페닐;

<57> (b) 2,6-디플루오로페닐;

<58> (c) 2,3,6-삼치환된 페닐기 (여기서, 페닐기에 대한 치환기는 불소, 염소, 메틸 및 메톡시로부터 선택됨);

<59> (d) R^0기;

<60> (e) R^{1a}기;

<61> (f) R^{1b}기;

<62> (g) R^{1c}기;

<63> (h) R^{1d}기; 및

<64> (j) 2,6-디플루오로페닐아미노로부터 선택되고;

<65> 여기서, R^0은 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기; 또는 불소, 히드록시, 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기; C_{1-4} 히드로카르빌옥시, 아미노, 모노- 또는 디-C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 및 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기 (여기서, 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 1개 또는 2개는 O, S, NH, SO, SO_2로부터 선택된 원자 또는 기에 의해 임의로 대체될 수 있음)이고;

<66> R^{1a}는 시클로프로필-시아노-메틸; 푸릴; 벤조이속사졸릴; 메틸이속사졸릴; 2-일치환된 페닐 및 2,6-이치환된 페닐 (여기서, 페닐 잔기 상의 치환기는 메톡시, 에톡시, 불소, 염소 및 디플루오로메톡시로부터 선택됨)로부터 선택되나; 단, R^{1a}는 2,6-디플루오로페닐 또는 2,6-디클로로페닐이 아니고;

<67> R^{1b}는 테트라히드로푸릴; 및 일치환된 페닐 및 이치환된 페닐 (여기서, 페닐 잔기 상의 치환기는 불소; 염소; 메톡시; 에톡시 및 메틸술포닐로부터 선택됨)로부터 선택되고;

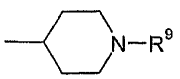
<68> R^{1c}는 벤조이속사졸릴; O 및 N으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴 고리, 및 1개 또는 2개의 질소 헤테로원자 고리원을 함유하는 6원 헤테로아릴 고리 (헤테로아릴 고리는 각각의 경우에서 메틸, 불소, 염소 또는 트리플루오로메틸에 의해 임의로 치환됨); 및 브롬, 염소, 불소, 메틸, 트리플루오로메틸, 에톡시, 메톡시, 메톡시에톡시, 메톡시메틸, 디메틸아미노메틸 및 디플루오로메톡시로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 페닐로부터 선택되나; 단, R^{1a}는 2,6-디플루오로페닐이 아니고;

<69> R^{1d}는 R^{1e}-$(CH_2)_nCH(CN)$-기 (여기서, n은 0 내지 2이고, R^{1e}는 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기임)이고;

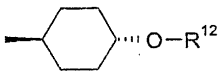
<70> R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 수소 또는 메틸이고;

<71> 여기서,

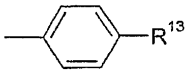
<72> A. R^1이 (a) 2,6-디클로로페닐이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소인 경우; R^3은

<73> (i)  기

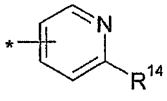
<74> {식 중, R^9는 $C(O)NR^5R^6$; $C(O)$-R^{10} 및 2-피리미디닐 (여기서, R^{10}은 불소, 염소, 시아노 및 메톡시로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬기임); 및 R^{11} (여기서, R^{11}은 불소, 염소 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬기임)로부터 선택됨};

<75> (ii)  기

<76> (식 중, R^{12}는 C_{2-4} 알킬임);

<77> (iii)  기

<78> (식 중, R^{13}은 메틸술포닐, 4-모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피페리디노, 1-메틸-4-피페라지노 및 1-피롤리디노로부터 선택됨);

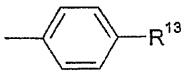
<79> (iv) 화학식  의 치환된 3-피리딜 또는 4-피리딜기

<80> (식 중, R^{14}기는 별표로 표시된 결합에 대하여 메타 또는 파라이고, 메틸, 메틸술포닐, 4-모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피페리디노, 1-메틸-4-피페라지노, 1-피롤리디노, 4-피페리디닐옥시, 1-C_{1-4}알콕시카르보닐-피페리딘-4-일옥시, 2-히드록시에톡시 및 2-메톡시에톡시로부터 선택됨); 및

<81> (v) 2-피라지닐, 5-피리미디닐, 시클로헥실, 1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸-8-일 (4-시클로헥사논 에틸렌 글리콜 케탈), 4-메틸술포닐아미노-시클로헥실, 테트라히드로티오피란-4-일, 1,1-디옥소-테트라히드로티오피란-4-일, 테트라히드로피란-4-일, 4,4-디플루오로시클로헥실 및 3,5-디메틸이속사졸-4-일로부터 선택된 기로부터 선택될 수 있고;

<82> B. R^1이 (b) 2,6-디플루오로페닐이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소인 경우; R^3은

<83> (vi) 1-메틸-피페리딘-3-일; 4-(2-디메틸아미노에톡시)-시클로헥실; 및 N-치환된 4-피페리디닐기 (여기서, N-치환기는 시아노메틸 및 시아노에틸로부터 선택됨); 및

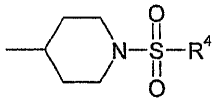
<84> (vii)  기

<85> (식 중, R^{13}은 상기 정의된 바와 같음)로부터 선택될 수 있고;

<86> C. R^1이 (c) 2,3,6-삼치환된 페닐기 (여기서, 페닐기에 대한 치환기는 불소, 염소, 메틸 및 메톡시로부터 선택됨)이고; R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소인 경우; R^3은 본원에 정의된 바와 같은 (ii), (xi), (xii) 및 (xiii)기; 및

<87> (viii) 4-피페리디닐 및 1-메틸-4-피페리디닐;

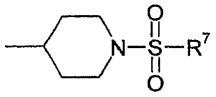
<88> (ix) 테트라히드로피란-4-일; 및

<89> (x)  기

<90> (식 중, R^4는 C_{1-4} 알킬임)로부터 선택될 수 있고;

<91> D. R^1이 (d) R^0기 (여기서, R^0은 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기임); 또는 불소, 히드록시, 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기; C_{1-4} 히드로카르빌옥시, 아미노, 모노- 또는 디-C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 및 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기 (여기서, 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 1개 또는 2개는 O, S, NH, SO, SO_2로부터 선택된

원자 또는 기에 의해 임의로 대체될 수 있음)인 경우; R^3은

<92> (xi)  기

<93> {식 중, R^7은

<94> · C_{1-4} 알킬 이외에 비치환된 히드로카르빌;

<95> · 불소, 염소, 히드록시, 메틸술포닐, 시아노, 메톡시, NR^5R^6, 및 O, N 및 S로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 4원 내지 7원 포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유하는 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌;

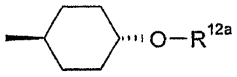
<96> · NR^5R^6기 (여기서, R^5 및 R^6은 수소 및 C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 알콕시 및 C_{1-2} 알콕시-C_{1-4} 알킬로부터 선택되나, 단, R^5 및 R^6 중 많아야 하나가 C_{1-2} 알콕시이거나, 또는 NR^5R^6은 O, N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5원 또는 6원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 메틸기에 의해 임의로 치환됨);

<97> · N, S 및 O로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는, 메틸, 메톡시, 불소, 염소 또는 NR^5R^6기에 의해 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴기;

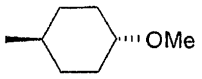
<98> · 메틸, 메톡시, 불소, 염소, 시아노 또는 NR^5R^6기에 의해 임의로 치환된 페닐기;

<99> · C_{3-6} 시클로알킬; 및

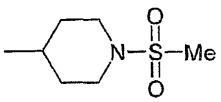
<100> · O, N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5원 또는 6원 포화 헤테로시클릭 고리 (헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 메틸기에 의해 임의로 치환됨)임}; 및

<101> (xii)  기

<102> (식 중, R^{12a}는 불소, 염소, C_{3-6} 시클로알킬, 옥사-C_{4-6} 시클로알킬, 시아노, 메톡시 및 NR^5R^6으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이나, 단, R^{12}가 부착된 산소 원자 및 NR^5R^6기 (존재하는 경우) 사이에 2개 이상의 탄소 원자가 존재함)로부터 선택될 수 있고;

<103> E. R^1이 (e) R^{1a}기이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소인 경우, R^3은 (xiii)  기일 수 있고;

<104> F. R^1이 (f) R^{1b}기이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소인 경우, R^3은 (xiv) 메틸기일 수 있고;

<105> G. R^1이 (g) R^{1c}기이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소인 경우, R^3은 (xv)  기일 수 있고;

<106> H. R^1이 (h) R^{1d}기인 경우, R^3은 -Y-R^{3a}기 (여기서, Y는 결합 또는 1개, 2개 또는 3개 탄소 원자 길이의 알킬렌 쇄이고, R^{3a}는 수소, 및 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기로부터 선택됨)이고;

<107> J. R^1이 (j) 2,6-디플루오로페닐아미노이고, R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 수소인 경우; R^3은 메틸일 수 있고;

<108> K. R^1이 2,6-디클로로페닐이고, (k) R^{2a}가 메틸이고 R^{2b}가 수소이거나, 또는 (l) R^{2a}가 수소이고 R^{2b}가 메틸인 경우; R^3은 4-피페리딘기일 수 있다.

<109> 본 발명은 또한 다음을 제공한다.

<110> · 시클린 의존성 키나제 또는 글리코겐 합성효소 키나제-3에 의해 매개된 질환 상태 또는 증상의 예방 또는 치료에서 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예.

<111> · 시클린 의존성 키나제 또는 글리코겐 합성효소 키나제-3에 의해 매개된 질환 상태 또는 증상의 예방 또는 치료가 필요한 대상체에게 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예를 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 상태 또는 증상의 예방 또는 치료 방법.

<112> · 시클린 의존성 키나제 또는 글리코겐 합성효소 키나제-3에 의해 매개된 질환 상태 또는 증상의 발병을 완화하거나 감소시킬 필요가 있는 대상체에게 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예를 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 상태 또는 증상의 발병을 완화하거나 감소시키는 방법.

<113> · 포유동물에게 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예를 비정상적인 세포 성장을 억제하는 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 포함하거나 이로부터 발생하는 질환 또는 증상의 치료 방법.

<114> · 포유동물에게 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예를 비정상적인 세포 성장을 억제하는 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 포함하거나 이로부터 발생하는 질환 또는 증상의 발병을 완화하거나 감소시키는 방법.

<115> · 포유동물에게 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예를 cdk 키나제 (예컨대, cdk1 또는 cdk2) 또는 글리코겐 합성효소 키나제-3 활성을 억제하기 위한 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 포함하거나 이로부터 발생하는 질환 또는 증상의 치료 방법.

<116> · 포유동물에게 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예를 cdk 키나제 (예컨대, cdk1 또는 cdk2) 또는 글리코겐 합성효소 키나제-3 활성을 억제하기 위한 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 포함하거나 이로부터 발생하는 질환 또는 증상의 발병을 완화하거나 감소시키는 방법.

<117> · 시클린 의존성 키나제 또는 글리코겐 합성효소 키나제-3을 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 키나제-억제 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예와 접촉시키는 것을 포함하는, 상기 키나제의 억제 방법.

<118> · 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예를 사용하여, 시클린 의존성 키나제 또는 글리코겐 합성효소 키나제-3의 활성을 억제함으로 인한 세포 과정 (예를 들어, 세포 분열)의 조정 방법.

<119> · 본원에 기재된 바와 같은 질환 상태의 예방 또는 치료에서 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예.

<120> · 의약 (여기서, 의약은 본원에 기재된 임의의 하나 이상의 용도를 위한 것임)의 제조를 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예의 용도.

<121> · 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

<122> · 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예 및 제약상 허용되는 담체를 경구 투여에 적합한 형태로 포함하는 제약 조성물.

<123> · 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예를 물 중 25 mg/ml 초과, 전형적으로는 50 mg/ml 초과, 바람직하게는 100 mg/ml 초과의 용해도를 갖는 염의 형태로 포함하는, 수용액 형태로 투여하기 위한 제약 조성물.

<124> · 약으로 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예.

<125> · (i) 환자가 앓고 있거나, 앓을 수 있는 질환 또는 증상이 시클린 의존성 키나제에 대한 활성을 갖는 화합물

로의 치료에 감수성인지 여부를 결정하기 위해 스크리닝하는 단계; 및 (ii) 환자의 질환 또는 증상이 감수성인 것으로 나타난 경우, 이에 따라 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 시클린 의존성 키나제에 의해 매개된 질환 상태 또는 증상의 진단 및 치료 방법.

<126> · 스크리닝되어 시클린 의존성 키나제에 대한 활성을 갖는 화합물로의 치료에 감수성인 질환 또는 증상을 앓고 있거나, 이를 앓을 위험이 있다고 결정된 환자에서 상기 질환 상태 또는 증상의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예의 용도.

<127> · 포유동물에서 종양 성장 억제에 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예.

<128> · 종양 세포의 성장 (예를 들면, 포유동물에서)을 억제하는 데 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예.

<129> · 포유동물 (예를 들면, 인간)에게 종양 성장-억제 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예를 투여하는 것을 포함하는, 포유동물 (예를 들면, 인간)에서 종양 성장의 억제 방법.

<130> · 종양 세포 (예를 들면, 포유동물, 예컨대 인간에서 존재하는 종양 세포)를 종양 세포 성장-억제 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임의의 아군 또는 예와 접촉시키는 것을 포함하는, 종양 세포 성장의 억제 방법.

<131> · 상기 및 본원의 다른 부분에 기재된 바와 같은 임의의 용도 및 방법을 위한 본원에 정의된 바와 같은 화합물.

<132> 일반적인 선호 및 정의

<133> 이 부분에서, 문맥을 달리 나타내지 않는 한, 본원의 다른 모든 부분에서와 같이, 화학식 I의 화합물에 대한 언급은 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 모든 아군을 포함하며, 용어 '아군'은 본원에 정의된 모든 선호, 실시양태, 실시예 및 특정 화합물을 포함한다.

<134> 또한, 화학식 I의 화합물 및 그의 아군에 대한 언급은 하기 논의된 바와 같은 이온 형태, 염, 용매화물, 이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물, 동위체 및 그의 보호된 형태; 바람직하게는 그의 염 또는 호변이성질체 또는 이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물; 더욱 바람직하게는 그의 염 또는 호변이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물을 포함한다.

<135> 하기 일반적인 선호 및 정의는 문맥을 달리 나타내지 않는 한, R^1 내지 R^{14}, 및 다양한 그의 아군, 하위-정의, 예 또는 실시양태 각각에 적용될 것이다.

<136> 문맥을 달리 나타내지 않는 한, 화학식 I에 대한 임의의 언급은 화학식 I에 포함되는 화합물의 임의의 아군, 및 그의 임의의 언급 및 예를 나타내기 위해 사용될 수도 있다.

<137> 본원에서 사용되는 "카르보시클릭" 및 "헤테로시클릭"기에 대한 언급은 문맥을 달리 나타내지 않는 한, 방향족 및 비-방향족 고리계 모두를 포함한다. 따라서, 예를 들어 용어 "카르보시클릭 및 헤테로시클릭기"는 그의 범주 내에 방향족, 비-방향족, 불포화된, 부분적으로 포화된 및 완전히 포화된 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 고리계를 포함한다. 일반적으로, 상기 기는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있고, 예를 들어 3개 내지 12개의 고리원, 보다 일반적으로 5개 내지 10개의 고리원을 함유할 수 있다. 모노시클릭기의 예는 3, 4, 5, 6, 7 및 8개의 고리원, 보다 일반적으로 3개 내지 7개, 바람직하게는 5 또는 6개의 고리원을 함유하는 기이다. 비시클릭기의 예는 8, 9, 10, 11 및 12개의 고리원, 보다 일반적으로 9 또는 10개의 고리원을 함유하는 기이다.

<138> 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기는 5개 내지 12개의 고리원, 보다 일반적으로 5개 내지 10개의 고리원을 갖는 아릴 또는 헤테로아릴기일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "아릴"은 방향족 특성을 갖는 카르보시클릭기를 나타내고, 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 방향족 특징을 갖는 헤테로시클릭기를 나타낸다. 용어 "아릴" 및 "헤테로아릴"은 하나 이상의 고리가 비-방향족이되, 단, 적어도 하나의 고리가 방향족인 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭) 고리계를 포함한다. 이러한 폴리시클릭계에서, 상기 기는 방향족 고리 또는 비-방향족 고리가 부착될 수 있다. 아릴 또는 헤테로아릴기는 모노시클릭 또는 비시클릭기일 수 있고, 하나 이상의 치환기, 예를 들

어 본원에 정의된 하나 이상의 R^{15}기로 비치환 또는 치환될 수 있다.

<139> 용어 "비-방향족기"는 방향족 특성이 없는 불포화된 고리계, 부분적으로 포화된 및 완전히 포화된 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 고리계를 포함한다. 용어 "불포화된" 및 "부분적으로 포화된"은 고리 구조(들)이 하나 이상의 원자가 결합을 공유하는원자를 함유하는, 즉, 고리가 하나 이상의 다중 결합, 예를 들어 C=C, C≡C 또는 N=C 결합을 함유하는 고리를 나타낸다. 용어 "완전히 포화된" 및 "포화된"은 고리원자간에 다중 결합이 없는 고리를 나타낸다. 포화된 카르보시클릭기는 하기에 정의된 시클로알킬기를 포함한다. 부분적으로 포화된 카르보시클릭기는 하기에 정의된 시클로알케닐기, 예를 들어 시클로펜테닐, 시클로헵테닐 및 시클로옥테닐을 포함한다. 시클로알케닐기의 추가 예는 시클로헥세닐이다.

<140> 헤테로아릴기의 예는 5개 내지 12개의 고리원, 보다 일반적으로 5개 내지 10개의 고리원을 함유하는 모노시클릭 및 비시클릭기이다. 상기 헤테로아릴기는 예를 들어 5원 또는 6원의 모노시클릭 고리, 또는 융합된 5 및 6원의 고리, 또는 2개의 융합된 6원의 고리, 또는 추가의 예로 2개의 융합된 5원의 고리로부터 형성된 비시클릭 구조일 수 있다. 각 고리는 일반적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 약 4개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 일반적으로, 헤테로아릴 고리는 4개 이하의 헤테로원자, 보다 일반적으로 3개 이하의 헤테로원자, 보다 더 일반적으로 2개 이하의 헤테로원자, 예를 들어 1개의 헤테로원자를 함유할 수 있을 것이다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴 고리는 1개 이상의 고리 질소 원자를 함유한다. 헤테로아릴 고리 내 질소 원자는 이미다졸 또는 피리딘의 경우 염기성이고, 인돌 또는 피롤 질소의 경우 본질상 비-염기성일 수 있다. 일반적으로, 고리의 임의의 아미노기 치환기를 비롯한 헤테로아릴기 내에 존재하는 염기성 질소 원자의 수는 5 미만일 것이다.

<141> 5원의 헤테로아릴기의 예에는 비제한적으로 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 푸라잔, 옥사졸, 옥사디아졸, 옥사트리아졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 피라졸, 트리아졸 및 테트라졸기가 포함된다.

<142> 6원의 헤테로아릴기의 예에는 비제한적으로 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘 및 트리아진이 포함된다.

<143> 비시클릭 헤테로아릴기는, 예를 들어 하기로부터 선택된 기일 수 있다.

<144> a) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 벤젠 고리;

<145> b) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피리딘 고리;

<146> c) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피리미딘 고리;

<147> d) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피롤 고리;

<148> e) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피라졸 고리;

<149> f) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피라진 고리;

<150> g) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 이미다졸 고리;

<151> h) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 옥사졸 고리;

<152> i) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 이속사졸 고리;

<153> j) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 티아졸 고리;

<154> k) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유한 5- 또는 6-원 고리에 융합된 이소티아졸 고리;

<155> l) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 티오펜 고리;

<156> m) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 푸란 고리;

<157> n) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 시클로헥실 고리; 및

<158> o) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유한 5- 또는 6-원 고리에 융합된시클로펜틸 고리.

<159> 비시클릭 헤테로아릴기의 한 아군은 (a) 내지 (e), 및 (g) 내지 (o)로 이루어져 있다.

<160> 또다른 5원의 고리에 융합된 5원의 고리를 함유하는 비시클릭 헤테로아릴기의 특정 예에는 비제한적으로 이미다조티아졸 (예를 들어, 이미다조[2,1-b]티아졸) 및 이미다조이미다졸 (예를 들어, 이미다조[1,2-a]이미다졸)이 포함된다.

<161> 5원의 고리에 융합된 6원의 고리를 함유하는 비시클릭 헤테로아릴기의 예에는 비제한적으로 벤즈푸란, 벤즈티오

펜, 벤즈이미다졸, 벤족사졸, 이소벤족사졸, 벤즈이속사졸, 벤즈티아졸, 벤즈이소티아졸, 이소벤조푸란, 인돌, 이소인돌, 인돌리진, 인돌린, 이소인돌린, 퓨린 (예를 들어, 아데닌, 구아닌), 인다졸, 피라졸로피리미딘 (예를 들어, 피라졸로[1,5-a]피리미딘), 트리아졸로피리미딘 (예를 들어, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘), 벤조디옥솔 및 피라졸로피리딘 (예를 들어, 피라졸로[1,5-a]피리딘)기가 포함된다.

<162> 2개의 융합된 6원의 고리를 함유하는 비시클릭 헤테로아릴기의 특정 예에는 비제한적으로 퀴놀린, 이소퀴놀린, 크로만, 티오크로만, 크로멘, 이소크로멘, 크로만, 이소크로만, 벤조디옥산, 퀴놀리진, 벤족사진, 벤조디아진, 피리도피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프탈라진, 나프티리딘 및 프테리딘기가 포함된다.

<163> 헤테로아릴기의 한 아군은 피리딜, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사트리아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈푸라닐, 벤즈티에닐, 크로마닐, 티오크로마닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸, 벤즈티아졸릴 및 벤즈이소티아졸, 이소벤조푸라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퓨리닐 (예를 들어, 아데닌, 구아닌), 인다졸릴, 벤조디옥솔릴, 크로메닐, 이소크로메닐, 이소크로마닐, 벤조디옥사닐, 퀴놀리지닐, 벤족사지닐, 벤조디아지닐, 피리도피리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐 및 프테리디닐기를 포함한다.

<164> 방향족 고리 및 비-방향족 고리를 함유하는 폴리시클릭 아릴 및 헤테로아릴기의 예에는 테트라히드로나프탈렌, 테트라히드로이소퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 디히드로벤즈티엔, 디히드로벤즈푸란, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신, 벤조[1,3]디옥솔, 4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란, 인돌린 및 인단기가 포함된다.

<165> 카르보시클릭 아릴기의 예에는 페닐, 나프틸, 인데닐 및 테트라히드로나프틸기가 포함된다.

<166> 비-방향족 헤테로시클릭기의 예에는 3개 내지 12개의 고리원, 일반적으로 4개 내지 12개의 고리원, 보다 일반적으로 5개 내지 10개의 고리원을 갖는 비치환된 또는 (하나 이상의 R^{15}기로) 치환된 헤테로시클릭기가 포함된다. 상기 기는 예를 들어 일반적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 내지 5개의 헤테로원자 고리원 (보다 일반적으로 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리원)을 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있다.

<167> 황이 존재하는 경우, 인접원자 및 기의 성질이 허용하는 한 -S-, -S(O)- 또는 -S(O)$_2$-로서 존재할 수 있다.

<168> 헤테로시클릭기는 예를 들어, 시클릭 에테르 잔기 (예를 들어, 테트라히드로푸란 및 디옥산), 시클릭 티오에테르 잔기 (예를 들어, 테트라히드로티오펜 및 디티안), 시클릭 아민 잔기 (예를 들어, 피롤리딘), 시클릭 아미드 잔기 (예를 들어, 피롤리돈), 시클릭 티오아미드, 시클릭 티오에스테르, 시클릭 에스테르 잔기 (예를 들어, 부티로락톤), 시클릭 술폰 (예를 들어, 술폴란 및 술폴렌), 시클릭 술폭시드, 시클릭 술폰아미드 및 그의 조합 (예를 들어, 모르폴린 및 티오모르폴린 및 그의 S-옥시드 및 S,S-디옥시드)을 함유할 수 있다. 헤테로시클릭기의 추가 예는 시클릭 우레아 잔기 (예를 들어, 이미다졸리딘-2-온)를 함유하는 것이다.

<169> 헤테로시클릭기의 한 아군에서, 헤테로시클릭기는 시클릭 에테르 잔기 (예를 들어, 테트라히드로푸란 및 디옥산), 시클릭 티오에테르 잔기 (예를 들어, 테트라히드로티오펜 및 디티안), 시클릭 아민 잔기 (예를 들어, 피롤리딘), 시클릭 술폰 (예를 들어, 술폴란 및 술폴렌), 시클릭 술폭시드, 시클릭 술폰아미드 및 그의 조합 (예를 들어, 티오모르폴린)을 함유한다.

<170> 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭기의 예에는 5-, 6- 및 7-원의 모노시클릭 헤테로시클릭기가 포함된다. 특정 예에는 모르폴린, 피페리딘 (예를 들어, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), 피롤리딘 (예를 들어, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 피롤리돈, 피란 (2H-피란 또는 4H-피란), 디히드로티오펜, 디히드로피란, 디히드로푸란, 디히드로티아졸, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 디옥산, 테트라히드로피란 (예를 들어, 4-테트라히드로 피라닐), 이미다졸린, 이미다졸리디논, 옥사졸린, 티아졸린, 2-피라졸린, 피라졸리딘, 피페라진 및 N-알킬 피페라진, 예컨대 N-메틸 피페라진이 포함된다. 추가 예에는 티오모르폴린 및 그의 S-옥시드 및 S,S-디옥시드 (특히, 티오모르폴린)가 포함된다. 추가 예에는 아제티딘, 피페리돈, 피페라존 및 N-알킬 피페리딘, 예컨대 N-메틸 피페리딘이 포함된다.

<171> 비-방향족 헤테로시클릭기의 한 바람직한 아군은 포화기, 예컨대 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린 S,S-디옥시드, 피페라진, N-알킬 피페라진 및 N-알킬 피페리딘으로 이루어진다.

<172> 비-방향족 헤테로시클릭기의 또다른 아군은 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린 S,S-디옥시드, 피페라진 및 N-알킬 피페라진, 예컨대 N-메틸 피페라진으로 이루어진다.

<173> 헤테로시클릭기의 한 특정 아군은 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린 및 N-알킬 피페라진 (예를 들어, N-메틸 피페라진) 및 임의로 티오모르폴린으로 이루어진다.

<174> 비-방향족 카르보시클릭기의 예에는 시클로알칸기, 예컨대 시클로헥실 및 시클로펜틸, 시클로알케닐기, 예컨대 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 및 시클로옥테닐, 및 시클로헥사디에닐, 시클로옥타테트라엔, 테트라히드로나프테닐 및 데칼리닐이 포함된다.

<175> 바람직한 비-방향족 카르보시클릭기는 모노시클릭 고리, 가장 바람직하게는 포화 모노시클릭 고리이다.

<176> 전형적인 예는 3, 4, 5 및 6원의 포화 카르보시클릭 고리, 예를 들어, 임의로 치환된 시클로펜틸 및 시클로헥실 고리이다.

<177> 비-방향족 카르보시클릭기의 한 아군에는 비치환된 또는 (하나 이상의 R^{15}기로) 치환된 모노시클릭기, 특히 포화된 모노시클릭기, 예를 들어 시클로알킬기가 포함된다. 상기 시클로알킬기의 예에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸, 보다 일반적으로 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실, 특히 시클로헥실이 포함된다.

<178> 비-방향족 시클릭기의 추가 예에는 가교된 고리계, 예컨대 비시클로알칸 및 아자비시클로알칸이 포함되고, 이는 일반적으로 덜 바람직하다. "가교된 고리계"는 2개의 고리가 2개 이상의원자를 공유하는 고리계를 의미한다 (예를 들어, 문헌 [Advanced 유기 Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992] 참조). 가교된 고리계의 예에는 비시클로[2.2.1]헵탄, 아자-비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄, 아자-비시클로[2.2.2]옥탄, 비시클로[3.2.1]옥탄 및 아자-비시클로[3.2.1]옥탄이 포함된다. 가교된 고리계의 특정 예는 1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄-3-일기이다.

<179> 본원에서 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기가 언급되는 경우, 상기 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리는 문맥을 달리 나타내지 않는 한, 비치환되거나, 또는 할로겐, 히드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카르복시, 아미노, 모노- 또는 디-C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기, R^a-R^b기 (식 중, R^a는 결합, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c 또는 NR^cSO_2이고, R^b는 수소, 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기, 및 히드록시, 옥소, 할로겐, 시아노, 니트로, 카르복시, 아미노, 모노- 또는 디-C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기로부터 선택되고, 상기 C_{1-8} 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 하나 이상은 O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ 또는 $X^1C(X^2)X^1$로 임의로 대체될 수 있고, R^c는 수소 및 C_{1-4} 히드로카르빌로부터 선택되고, X^1은 O, S 또는 NR^c이고, X^2는 =O, =S 또는 $=NR^c$임)로부터 선택된 하나 이상의 치환기 R^{15}기로 치환될 수 있다.

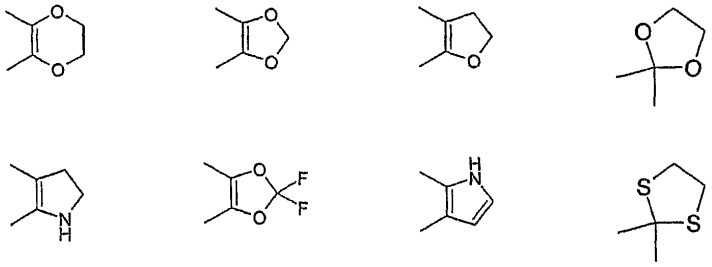
<180> 치환기 R^{15}기가 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기를 포함하는 경우, 상기 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기는 비치환될 수 있거나, 또는 하나 이상의 추가의 치환기 R^{15}기로 치환될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 한 아군에서, 상기 추가의 치환기 R^{15}기는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기를 포함할 수 있고, 일반적으로 더이상 치환되지 않는다. 화학식 I의 화합물의 또다른 아군에서, 상기 추가의 치환기는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기를 포함하지 않지만, 이와는 달리 상기 R^{15}의 정의에서 열거된 기로부터 선택된다.

<181> 치환기 R^{15}는 20개 이하의 비-수소원자, 예를 들어, 15개 이하의 비-수소원자, 예를 들어, 12개 이하, 또는 11개, 또는 10개, 또는 9개, 또는 8개, 또는 7개, 또는 6개, 또는 5개의 비-수소원자를 함유하는 것으로 선택될 수 있다.

<182> 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기가 동일한 기 또는 인접한 고리원자 상에 한 쌍의 치환기를 갖는 경우, 2개의 치환기는 시클릭기를 형성하도록 연결될 수 있다. 따라서, 2개의 인접한 기 R^{15}는 이들이 부착된 탄소 원자 또는 헤테로원자와 함께 5-원의 헤테로아릴 고리 또는 5- 또는 6-원의 비-방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로아릴 및 헤테로시클릭기는 N, O 및 S로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유한다. 예를 들어, 고리의 인접한 탄소 원자 상의 인접한 치환기 한 쌍은 하나 이상의 헤테로원자

및 임의로 치환된 알킬렌기를 통해 연결되어 융합된 옥사-, 디옥사-, 아자-, 디아자- 또는 옥사-아자-시클로알킬기를 형성할 수 있다.

<183> 상기 연결된 치환기의 예에는 다음이 포함된다.



<184>

<185> 할로겐 치환기의 예에는 불소, 염소, 브롬 및 요오드가 포함된다. 불소 및 염소가 특히 바람직하다.

<186> 상기 화학식 I의 화합물의 정의 및 하기에서 사용되는 바와 같이, 용어 "히드로카르빌"은 모두-탄소 골격을 가지며, 달리 언급하지 않는 한 탄소 및 수소원자로 이루어진 지방족, 지환족 및 방향족기를 포함하는 일반적인 용어이다.

<187> 특정 경우에, 본원에 정의된 바와 같이 탄소 골격을 구성하는 하나 이상의 탄소 원자는 특정원자 또는원자의 기로 대체될 수 있다.

<188> 히드로카르빌기의 예에는 알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 카르보시클릭 아릴, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐알킬, 및 카르보시클릭 아르알킬, 아르알케닐 및 아르알키닐기가 포함된다. 상기 기는 비치환되거나, 또는 언급되는 경우 본원에 정의된 바와 같이 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 하기에 나타낸 예 및 선호는 문맥을 달리 나타내지 않는 한, 화학식 I의 화합물에 대한 치환기의 다양한 정의에서 나타낸 히드로카르빌 치환기 또는 히드로카르빌-함유 치환기 각각에 적용될 수 있다.

<189> 본원에 사용된 접두어 "C_{x-y}" (여기서, x 및 y는 정수임)는 제시된 기에서의 탄소 원자의 수를 나타낸다. 따라서, 예를 들어 C_{1-4} 히드로카르빌기는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 함유하고, C_{3-6} 시클로알킬기는 3개 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다.

<190> 바람직한 비-방향족 히드로카르빌기는 알킬 및 시클로알킬기와 같은 포화된 기이다.

<191> 일반적인 예로서, 히드로카르빌기는 문맥이 달리 요구되지 않는 한 8개 이하의 탄소 원자를 가질 수 있다. 1개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드로카르빌기의 아군에서, 특정 예는 C_{1-6} 히드로카르빌기, 예컨대 C_{1-4} 히드로카르빌기 (예를 들어, C_{1-3} 히드로카르빌기 또는 C_{1-2} 히드로카르빌기 또는 C_{2-3} 히드로카르빌기 또는 C_{2-4} 히드로카르빌기)이고, 이는 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7 및 C_8 히드로카르빌기로부터 선택된 임의의 개별 값 또는 이들 값의 조합이다.

<192> 용어 "알킬"은 직쇄 및 분지쇄 알킬기 모두를 포함한다. 알킬기의 예에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸 부틸, 3-메틸 부틸, 및 n-헥실 및 그의 이성질체가 포함된다. 1개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬기의 아군에서, 특정 예는 C_{1-6} 알킬기, 예컨대 C_{1-4} 알킬기 (예를 들어, C_{1-3} 알킬기 또는 C_{1-2} 알킬기 또는 C_{2-3} 알킬기 또는 C_{2-4} 알킬기)이다.

<193> 시클로알킬기의 예는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산 및 시클로헵탄으로부터 얻어지는 기이다. 시클로알킬기의 아군에서, 시클로알킬기는 3개 내지 8개의 탄소 원자를 가질 것이고, 특정 예는 C_{3-6} 시클로알킬기이다.

<194> 알케닐기의 예에는 비제한적으로 에테닐 (비닐), 1-프로페닐, 2-프로페닐 (알릴), 이소프로페닐, 부테닐, 부타-1,4-디에닐, 펜테닐 및 헥세닐이 포함된다. 알케닐기의 아군에서, 알케닐기는 2개 내지 8개의 탄소 원자를 가질 것이고, 특정 예는 C_{2-6} 알케닐기, 예컨대 C_{2-4} 알케닐기이다.

<195> 시클로알케닐기의 예에는 비제한적으로 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로펜타디에닐 및 시

클로헥세닐이 포함된다. 시클로알케닐기의 아군에서, 시클로알케닐기는 3개 내지 8개의 탄소 원자를 갖고, 특정 예는 C_{3-6} 시클로알케닐기이다.

<196> 알키닐기의 예에는 비제한적으로 에티닐 및 2-프로피닐 (프로파르길)기가 포함된다. 2개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알키닐기의 아군에서, 특정 예는 C_{2-6} 알키닐기, 예컨대 C_{2-4} 알키닐기이다.

<197> 카르보시클릭 아릴기의 예에는 치환된 및 비치환된 페닐기가 포함된다.

<198> 시클로알킬알킬, 시클로알케닐알킬, 카르보시클릭 아르알킬, 아르알케닐 및 아르알키닐기의 예에는 페네틸, 벤질, 스티릴, 페닐에티닐, 시클로헥실메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로부틸메틸, 시클로프로필메틸 및 시클로펜테닐메틸기가 포함된다.

<199> 히드로카르빌기가 존재하는 경우 및 언급되는 경우, 이는 히드록시, 옥소, 알콕시, 카르복시, 할로겐, 시아노, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디-C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 및 3개 내지 12개 (일반적으로 3개 내지 10개, 보다 일반적으로 5개 내지 10개)의 고리원을 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 바람직한 치환기에는 할로겐, 예컨대 불소가 포함된다. 따라서, 예를 들어 치환된 히드로카르빌기는 부분적으로 플루오르화 또는 퍼플루오르화된 기, 예컨대 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸기일 수 있다. 한 실시양태에서 바람직한 치환기에는 3개 내지 7개의 고리원, 보다 일반적으로 3, 4, 5 또는 6개의 고리원을 갖는 모노시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기가 포함된다.

<200> 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 하나 이상이 언급되는 경우, 이는 O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ 또는 $X^1C(X^2)X^1$ (또는 그의 아군) (식 중, X^1 및 X^2는 상기에서 정의된 바와 같음)로 임의로 대체될 수 있되, 단, 히드로카르빌기의 탄소 원자 하나 이상은 남는다. 예를 들어, 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 1, 2, 3 또는 4개는 열거된 원자 또는 기 중 하나로 대체될 수 있고, 대체된 원자 또는 기는 동일하거나 상이할 수 있다. 일반적으로, 대체된 선형 또는 골격 탄소 원자의 수는 이를 대체하는 기의 선형 또는 골격원자의 수에 상응할 것이다. 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 하나 이상이 상기에 정의된 대체원자 또는 기로 대체된 기의 예에는 에테르 및 티오에테르 (C는 O 또는 S로 대체됨), 아미드, 에스테르, 티오아미드 및 티오에스테르 (C-C는 $X^1C(X^2)$ 또는 $C(X^2)X^1$로 대체됨), 술폰 및 술폭시드 (C는 SO 또는 SO_2로 대체됨), 아민 (C는 NR^c로 대체됨)이 포함된다. 추가 예에는 우레아, 카보네이트 및 카르바메이트 (C-C-C는 $X^1C(X^2)X^1$로 대체됨)가 포함된다.

<201> 아미노기가 2개의 히드로카르빌 치환기를 갖는 경우, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 및 임의로 또다른 헤테로원자, 예컨대 질소, 황 또는 산소와 함께 연결되어 4개 내지 7개의 고리원, 보다 일반적으로 5개 내지 6개의 고리원의 고리 구조를 형성할 수 있다.

<202> 본원에서 사용된 용어 "아자-시클로알킬"은 탄소 고리원 중 하나가 질소 원자로 대체된 시클로알킬기를 나타낸다. 따라서, 아자-시클로알킬기의 예에는 피페리딘 및 피롤리딘이 포함된다. 본원에서 사용된 용어 "옥사-시클로알킬"은 탄소 고리원 중 하나가 산소 원자로 대체된 시클로알킬기를 나타낸다. 옥사-시클로알킬기의 예에는 테트라히드로푸란 및 테트라히드로피란이 포함된다. 유사한 방식으로, 용어 "디아자-시클로알킬", "디옥사-시클로알킬" 및 "아자-옥사-시클로알킬"은 각각 2개의 탄소 고리원이 2개의 질소 원자, 또는 2개의 산소 원자, 또는 1개의 질소 원자 및 1개의 산소 원자로 대체된 시클로알킬기를 나타낸다. 따라서, 옥사-C_{4-6} 시클로알킬기에서, 3개 내지 5개의 탄소 고리원 및 산소 고리원이 존재한다. 예를 들어, 옥사-시클로헥실기는 테트라히드로피라닐기이다.

<203> 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 잔기 상에 존재하는 치환기, 또는 화학식 I의 화합물의 다른 위치에 존재하는 기타 치환기에 대해 본원에서 사용된 정의 "R^a-R^b"는 특히 R^a가 결합, O, CO, OC(O), SC(O), $NR^cC(O)$, OC(S), SC(S), $NR^cC(S)$, $OC(NR^c)$, $SC(NR^c)$, $NR^cC(NR^c)$, C(O)O, C(O)S, $C(O)NR^c$, C(S)O, C(S)S, $C(S)NR^c$, $C(NR^c)O$, $C(NR^c)S$, $C(NR^c)NR^c$, OC(O)O, SC(O)O, $NR^cC(O)O$, OC(S)O, SC(S)O, $NR^cC(S)O$, $OC(NR^c)O$, $SC(NR^c)O$, $NR^cC(NR^c)O$, OC(O)S, SC(O)S, $NR^cC(O)S$, OC(S)S, SC(S)S, $NR^cC(S)S$, $OC(NR^c)S$, $SC(NR^c)S$, $NR^cC(NR^c)S$, $OC(O)NR^c$, $SC(O)NR^c$, $NR^cC(O)NR^c$, $OC(S)NR^c$, $SC(S)NR^c$, $NR^cC(S)NR^c$, $OC(NR^c)NR^c$, $SC(NR^c)NR^c$, $NR^cC(NR^c)NR^c$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c 및

NR^cSO_2 (식 중, R^c는 상기에 정의된 바와 같음)로부터 선택된 화합물을 포함한다.

<204> 잔기 R^b는 수소일 수 있거나, 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기 (일반적으로 3개 내지 10개 및 보다 일반적으로 5개 내지 10개), 및 상기에 정의한 바와 같이 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기로부터 선택된 기일 수 있다. 히드로카르빌, 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기의 예는 상기에 제시한 바와 같다.

<205> R^a가 O이고, R^b가 C_{1-8} 히드로카르빌기인 경우, R^a 및 R^b는 함께 히드로카르빌옥시기를 형성한다. 바람직한 히드로카르빌옥시기에는 포화 히드로카르빌옥시, 예컨대 알콕시 (예를 들어, C_{1-6} 알콕시, 보다 일반적으로 C_{1-4} 알콕시, 예컨대 에톡시 및 메톡시, 특히 메톡시), 시클로알콕시 (예를 들어, C_{3-6} 시클로알콕시, 예컨대 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시 및 시클로헥실옥시) 및 시클로알킬알콕시 (예를 들어, C_{3-6} 시클로알킬-C_{1-2} 알콕시, 예컨대 시클로프로필메톡시)가 포함된다.

<206> 히드로카르빌옥시기는 본원에 정의된 다양한 치환기로 치환될 수 있다. 예를 들어, 알콕시기는 할로겐 (예를 들어, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시), 히드록시 (예를 들어, 히드록시에톡시), C_{1-2} 알콕시 (예를 들어, 메톡시에톡시), 히드록시-C_{1-2} 알킬 (예를 들어, 히드록시에톡시에톡시) 또는 시클릭기 (예를 들어, 본원에 정의된 시클로알킬기 또는 비-방향족 헤테로시클릭기)로 치환될 수 있다. 치환기로서 비-방향족 헤테로시클릭기를 보유한 알콕시기의 예는, 헤테로시클릭기가 포화된 시클릭 아민, 예컨대 모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 피페라진, C_{1-4}-알킬-피페라진, C_{3-7}-시클로알킬-피페라진, 테트라히드로피란 또는 테트라히드로푸란이고, 알콕시기가 C_{1-4} 알콕시기, 보다 일반적으로 C_{1-3} 알콕시기, 예컨대 메톡시, 에톡시 또는 n-프로폭시인 것이다.

<207> 알콕시기는 모노시클릭기, 예컨대 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진, 및 그의 N-치환된 유도체, 예컨대 N-벤질, N-C_{1-4} 아실 및 N-C_{1-4} 알콕시카르보닐로 치환된다. 특정 예에는 피롤리디노에톡시, 피페리디노에톡시 및 피페라지노에톡시가 포함된다.

<208> R^a가 결합이고, R^b가 C_{1-8} 히드로카르빌기인 경우, 히드로카르빌기 R^a-R^b의 예는 상기에서 정의한 바와 같다. 히드로카르빌기는 포화기, 예컨대 시클로알킬 및 알킬일 수 있고, 상기 기의 특정 예에는 메틸, 에틸 및 시클로프로필이 포함된다. 히드로카르빌 (예를 들어, 알킬)기는 상기에 정의된 바와 같은 다양한 기 및원자로 치환될 수 있다. 치환된 알킬기의 예에는 하나 이상의 할로겐원자, 예컨대 불소 및 염소 (특정 예로는 브로모에틸, 클로로에틸 및 트리플루오로메틸), 또는 히드록시 (예를 들어, 히드록시메틸 및 히드록시에틸), C_{1-8} 아실옥시 (예를 들어, 아세톡시메틸 및 벤질옥시메틸), 아미노 및 모노- 및 디알킬아미노 (예를 들어, 아미노에틸, 메틸아미노에틸, 디메틸아미노메틸, 디메틸아미노에틸 및 tert-부틸아미노메틸), 알콕시 (예를 들어, C_{1-2} 알콕시, 예컨대 메톡시로 치환된 것인 메톡시에틸), 및 시클릭기 (예컨대 본원에 정의된 시클로알킬기, 아릴기, 헤테로아릴기 및 비-방향족 헤테로시클릭기)로 치환된 알킬기가 포함된다.

<209> 시클릭기로 치환된 알킬기의 특정 예는 시클릭기가 포화 시클릭 아민, 예컨대 모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 피페라진, C_{1-4}-알킬-피페라진, C_{3-7}-시클로알킬-피페라진, 테트라히드로피란 또는 테트라히드로푸란이고, 알킬기가 C_{1-4} 알킬기, 보다 일반적으로 C_{1-3} 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸 또는 n-프로필인 기이다. 시클릭기로 치환된 알킬기의 특정 예에는 피롤리디노메틸, 피롤리디노프로필, 모르폴리노메틸, 모르폴리노에틸, 모르폴리노프로필, 피페리디닐메틸, 피페라지노메틸 및 본원에 정의된 바와 같은 그의 N-치환형이 포함된다.

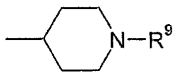
<210> 아릴기 및 헤테로아릴기로 치환된 알킬기의 특정 예에는 벤질 및 피리딜메틸기가 포함된다.

<211> R^a가 SO_2NR^c인 경우, R^b는, 예를 들어 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기, 또는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기일 수 있다. R^a가 SO_2NR^c인 R^a-R^b의 예에는 아미노술포닐, C_{1-4} 알킬아미노술포닐 및 디-C_{1-4} 알킬아미노술포닐기, 및 시클릭 아미노기, 예컨대 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 또는 임의로 N-치환된 피페라진, 예컨대 N-메틸 피페라진으로부터 형성된 술폰아미드가 포함된다.

<212> R^a가 SO_2인 R^a-R^b기의 예에는 알킬술포닐, 헤테로아릴술포닐 및 아릴술포닐 기, 특히 모노시클릭 아릴 및 헤테로아릴 술포닐기가 포함된다. 특정 예에는 메틸술포닐, 페닐술포닐 및 톨루엔술포닐이 포함된다.

<213> R^a가 NR^c인 경우, R^b는 예를 들어 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기, 또는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기일 수 있다. R^a가 NR^c인 R^a-R^b의 예에는 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 (예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노, tert-부틸아미노), 디-C_{1-4} 알킬아미노 (예를 들어, 디메틸아미노 및 디에틸아미노) 및 시클로알킬아미노 (예를 들어, 시클로프로필아미노, 시클로펜틸아미노 및 시클로헥실아미노)가 포함된다.

<214> R^1 내지 R^{15}에 대한 특정 실시양태 및 선호

<215> 한 실시양태에서, R^1은 2,6-디클로로페닐이고, R^{2a} 및 R^{2b}는 둘 다 수소이고, R^3은 (i)  기

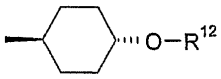
<216> (식 중, R^9는 $C(O)NR^5R^6$; $C(O)$-R^{10} 및 2-피리미디닐 (여기서, R^{10}은 불소, 염소, 시아노 및 메톡시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬기임); 및 R^{11} (여기서, R^{11}은 불소, 염소 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬기임)로부터 선택됨)이다.

<217> 이 실시양태의 화합물의 한 아군에서, R^9는 $C(O)NR^5R^6$; $C(O)$-R^{10} (여기서, R^{10}은 불소, 염소, 시아노 및 메톡시로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬기임); 및 R^{11} (여기서, R^{11}은 불소, 염소 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬기임)로부터 선택된다.

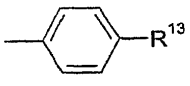
<218> 이 실시양태에서, R^9가 $C(O)NR^5R^6$인 경우, NR^5R^6기는, 예를 들어 디메틸아미노 및 시클릭 아민, 예컨대 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, N-메틸피페라진, 피롤리딘 및 티아졸리딘일 수 있다. 특정 헤테로시클릭 고리에는 모르폴리닐, 4-메틸피페라지닐 및 피롤리딘이 포함된다.

<219> R^9가 $C(O)$-R^{10}인 경우, R^{10}의 특정 예에는 메틸, 트리플루오로메틸 및 메톡시메틸이 포함된다.

<220> R^9가 R^{11}기인 경우, R^{11}의 예에는 치환된 메틸기 및 2-치환된 에틸기, 예컨대 시아노메틸, 2-시아노에틸 및 2-플루오로에틸이 포함된다.

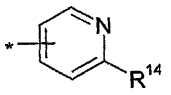
<221> 본 발명의 다른 실시양태에서, R^1은 2,6-디클로로페닐이고, R^{2a} 및 R^{2b}는 둘 다 수소이고, R^3은 (ii)  기 (식 중, R^{12}는 C_{2-4} 알킬임)이다.

<222> C_{2-4} 알킬기는 상기 일반적인 선호 및 정의 부분에 기재된 바와 같을 수 있다. 따라서, 이는 C_2-C_3기 또는 C_2, C_3 또는 C_4 알킬기이리 수 있다. 특정 C_{2-4} 알킬기는 에틸, i-프로필, n-부틸, i-부틸 및 tert-부틸기이고; 보다 특히 기는 i-프로필 및 i-부틸이다.

<223> 다른 실시양태에서, R^1은 2,6-디클로로페닐이고, R^{2a} 및 R^{2b}는 둘 다 수소이고, R^3은 (iii)  기 (식 중, R^{13}은 메틸술포닐, 4-모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피페리디노, 1-메틸-4-피페라지노 및 1-피롤리디노로부터 선택됨)이다.

<224> 특정 R^{13}기에는 4-모르폴리노 및 1-메틸-4-피페라지노가 포함된다.

<225> 다른 실시양태에서, R^1은 2,6-디클로로페닐이고, R^{2a} 및 R^{2b}는 둘 다 수소이고, R^3은 (iv) 화학식



의 치환된 3-피리딜 또는 4-피리딜기

<226> (식 중, R^{14}기는 별표로 표시된 결합에 대하여 메타 또는 파라이고, 메틸, 메틸술포닐, 4-모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피페리디노, 1-메틸-4-피페라지노, 1-피롤리디노, 4-피페리디닐옥시, 1-C_{1-4}알콕시카르보닐-피페리딘-4-일옥시, 2-히드록시에톡시 및 2-메톡시에톡시로부터 선택됨)이다.

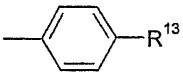
<227> 보다 특히, R^{14}는 메틸, 메틸술포닐, 4-모르폴리노, 1-메틸-4-피페라지노, 4-피페리디닐옥시, 1-C_{1-4}알콕시카르보닐-피페리딘-4-일옥시, 2-히드록시에톡시 및 2-메톡시에톡시로부터 선택된다.

<228> 다른 실시양태에서, R^1은 2,6-디클로로페닐이고, R^{2a} 및 R^{2b}는 둘 다 수소이고, R^3은 (v) 2-피라지닐, 5-피리미디닐, 시클로헥실, 1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸-8-일 (4-시클로헥사논 에틸렌 글리콜 케탈), 4-메틸술포닐아미노-시클로헥실, 테트라히드로티오피란-4-일, 1,1-디옥소-테트라히드로티오피란-4-일, 테트라히드로피란-4-일, 4,4-디플루오로시클로헥실 및 3,5-디메틸이속사졸-4-일로부터 선택된 기이다.

<229> 이 실시양태에서, R^3은 2-피라지닐, 5-피리미디닐, 시클로헥실, 1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸-8-일 (4-시클로헥사논 에틸렌 글리콜 케탈), 4-메틸술포닐아미노-시클로헥실, 테트라히드로티오피란-4-일, 1,1-디옥소-테트라히드로티오피란-4-일 및 3,5-디메틸이속사졸-4-일로부터 선택될 수 있다.

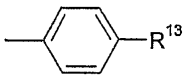
<230> 다른 실시양태에서, R^1은 (b) 2,6-디플루오로페닐이고, R^{2a} 및 R^{2b}는 둘 다 수소이고, R^3은

<231> (vi) 1-메틸-피페리딘-3-일; 4-(2-디메틸아미노에톡시)-시클로헥실; 및 N-치환된 4-피페리디닐기 (여기서, N-치환기는 시아노메틸 및 시아노에틸로부터 선택됨); 및

<232> (vii)  기

<233> (식 중, R^{13}은 N-치환된 4-피페리디닐기 (여기서, N-치환기는 C_{1-4} 알콕시카르보닐임)이고, C_{1-4} 알콕시카르보닐기에서 C_{1-4} 알콕시 잔기는 메톡시, 에톡시, 프로필옥시, i-프로필옥시, 부틸옥시, i-부틸옥시 및 tert-부틸옥시로부터 선택될 수 있으며, 특정 C_{1-4} 알콕시카르보닐기는 i-프로필옥시카르보닐임)로부터 선택된다.

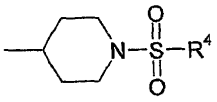
<234> 화합물의 한 아군에서, R^1은 2,6-디플루오로페닐이고, R^{2a} 및 R^{2b}는 둘 다 수소이고, R^3은 1-메틸-피페리딘-3-일; 4-(2-디메틸아미노에톡시)-시클로헥실; 및 N-치환된 4-피페리디닐기 (여기서, N-치환기는 시아노메틸 및 시아노에틸로부터 선택됨)로부터 선택된다.

<235> 화합물의 다른 아군에서, R^1은 2,6-디플루오로페닐이고, R^{2a} 및 R^{2b}는 둘 다 수소이고, R^3은  기

<236> (식 중, R^{13}은 4-모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피페리디노, 1-메틸-4-피페라지노 및 1-피롤리디노로부터 선택됨)이다.

<237> 특정 R^{13}기에는 4-모르폴리노 및 1-메틸-4-피페라지노가 포함된다.

<238> 추가적 실시양태에서, R^1은 (c) 2,3,6-삼치환된 페닐기 (여기서, 페닐기에 대한 치환기는 불소, 염소, 메틸 및 메톡시로부터 선택됨)이고; R^{2a} 및 R^{2b}는 둘 다 수소이고; R^3은 (viii) 4-피페리디닐 및 1-메틸-4-피페리디닐, (ix) 테트라히드로피란-4-일, 본원에 정의된 바와 같은 (ii), (xi), (xii) 및 (xiii)기로부터 선택되고; 추가로

(x)  기 (식 중, R^4는 C_{1-4} 알킬임)로부터 선택된다.

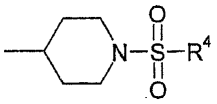
<239> 이 실시양태에서, R^3은 (x) 4-피페리디닐 및 1-메틸-4-피페리디닐, 및 본원에 정의된 바와 같은 (ii), (x), (xi), (xii) 및 (xiii)기로부터 선택될 수 있다.

<240> 전형적으로는 2,3,6-삼치환된 페닐기는 2-위치에서 불소, 염소, 메틸 또는 메톡시기를 갖는다. 2,3,6-삼치환된 페닐기는 바람직하게는 불소 및 염소로부터 선택된 2개 이상의 치환기를 갖는다. 메톡시기는, 존재하는 경우, 바람직하게는 페닐기의 2-위치 또는 6-위치, 더욱 바람직하게는 2-위치에 위치한다.

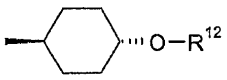
<241> 2,3,6-삼치환된 페닐기의 특정 예는 2,3,6-트리클로로페닐, 2,3,6-트리플루오로페닐, 2,3-디플루오로-6-클로로페닐, 2,3-디플루오로-6-메톡시페닐, 2,3-디플루오로-6-메틸페닐, 3-클로로-2,6-디플루오로페닐, 3-메틸-2,6-디플루오로페닐, 2-클로로-3,6-디플루오로페닐, 2-플루오로-3-메틸-6-클로로페닐, 2-클로로-3-메틸-6-플루오로페닐, 2-클로로-3-메톡시-6-플루오로페닐 및 2-메톡시-3-플루오로-6-클로로페닐기이다.

<242> 보다 특정 예는 2,3-디플루오로-6-메톡시페닐, 3-클로로-2,6-디플루오로페닐, 및 2-클로로-3,6-디플루오로페닐기이다.

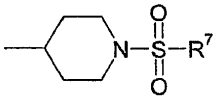
<243> 화합물의 한 아군에서, R^1이 본원에 정의된 바와 같은 2,3,6-삼치환된 페닐기인 경우, R^3은 4-피페리디닐 또는 1-메틸-4-피페리디닐기이다.

<244> 화합물의 다른 아군에서, R^1이 본원에 정의된 바와 같은 2,3,6-삼치환된 페닐기인 경우, R^3은  기 (식 중, R^4는 본원에 정의된 바와 같은 C_{1-4} 알킬기임)이다.

<245> C_{1-4} 알킬기의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸이 포함된다. 한 특정 C_{1-4} 알킬기는 메틸이다.

<246> 화합물의 추가의 아군에서, R^1이 본원에 정의된 바와 같은 2,3,6-삼치환된 페닐기인 경우, R^3은  기이다.

<247> (식 중, R^{12}는 본원에 정의된 바와 같은 C_{2-4} 알킬기이다. C_{2-4} 알킬기는, 예를 들어 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸기일 수 있다. 특정 C_{2-4} 알킬기에는 에틸, 이소프로필 및 tert-부틸이 포함되며, 보다 특히 C_{2-4} 알킬기 R^{12}는 에틸 및 이소프로필이다).

<248> 화합물의 다른 아군에서, R^1이 본원에 정의된 바와 같은 2,3,6-삼치환된 페닐기인 경우, R^3은  기 (식 중, R^7은 본원에 정의된 바와 같음)이다.

<249> 화합물의 한 아군에서, R^7은 C_{1-4} 알킬 이외에 비치환된 히드로카르빌이다. 그러한 히드로카르빌기의 예에는 시클로프로필 및 시클로프로필메틸이 포함된다.

<250> 화합물의 다른 아군에서, R^7은 불소, 염소, 히드록시, 메틸술포닐, 시아노, 메톡시, NR^5R^6으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유하는 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌, 및 O, N 및 S로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 4원 내지 7원 포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이다. 이 아군에서, 특정 예에는 하나 이상의 치환기 (예를 들면, 1개, 2개 또는 3개의 치환기)를 보유하는 C_{1-4} 알킬기, 및 특히 치환된 메틸 및 에틸기

가 포함된다. 보다 특히, C_{1-4} 히드로카르빌기는 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-메톡시에틸, 2-시아노에틸, 클로로메틸, 2-히드록시에틸, 테트라히드로피란-4-일메틸 및 화학식 $-CH_2-CH_2-NR^5R^6$의 기로부터 선택될 수 있다. $-CH_2-CH_2-NR^5R^6$기의 특정 예에는 2-(4-모르폴리닐)에틸, 2-(1-메틸-4-피페라지닐)에틸, 2-(1-피롤리디닐)에틸, 2-(3-티아졸리디닐)에틸, 2-디메틸아미노에틸, 2-(N-메틸-N-메톡시아미노)에틸 및 2-(N-메톡시아미노)에틸이 포함된다.

<251> 화합물의 다른 아군에서, R^7은 NR^5R^6기이고, R^5 및 R^6은 수소 및 C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 알콕시 및 C_{1-2} 알콕시-C_{1-4} 알킬로부터 선택되나, 단, R^5 및 R^6 중 많아야 하나가 C_{1-2} 알콕시이거나, 또는 NR^5R^6은 O, N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5원 또는 6원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 메틸기에 의해 임의로 치환된다. 특정 비-시클릭기 NR^5R^6에는 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메톡시아미노 및 N-메틸-N-메톡시아미노가 포함되며; 한 바람직한 기는 디메틸아미노이다. 특정 시클릭기 NR^5R^6에는 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, N-메틸피페라진, 피롤리딘 및 티아졸리딘이 포함된다.

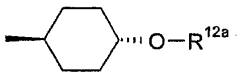
<252> 화합물의 다른 아군에서, R^7은 N, S 및 O로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴기이고, 이는 메틸, 메톡시, 불소, 염소, 또는 NR^5R^6기에 의해 임의로 치환된다. 5원 및 6원 헤테로아릴기의 예에는 이미다졸, 피라졸 및 피리딜이 포함되고, 치환기의 특정 예에는 메틸 및 NR^5R^6이 포함된다.

<253> 화합물의 다른 아군에서, R^7은 메틸, 메톡시, 불소, 염소, 시아노 또는 NR^5R^6기에 의해 임의로 치환된 페닐기이고, 그러한 기의 특정 예에는 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐 및 4-시아노페닐이 포함된다.

<254> 화합물의 다른 아군에서, R^7은 C_{3-6} 시클로알킬이고; 시클로알킬기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실기이고; 특정 예는 시클로프로필 및 시클로헥실이다.

<255> 화합물의 추가의 아군에서, R^7은 O, N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5원 또는 6원 포화 헤테로시클릭 고리이며, 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 메틸기에 의해 임의로 치환된다. 5원 또는 6원 포화 고리는, 예를 들어 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, N-메틸피페라진, 피롤리딘 및 티아졸리딘으로부터 선택될 수 있으며, 한 특정 예는 모르폴린이다.

<256> 화합물의 다른 아군에서, R^1이 본원에 정의된 바와 같은 2,3,6-삼치환된 페닐기인 경우, R^3은 (xii)



기 (식 중, R^{12a}는 본원에 정의된 바와 같음)이다.

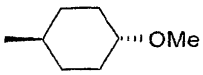
<257> 화합물의 한 아군에서, R^{12a}는 불소, 염소, C_{3-6} 시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬; 옥사-C_{4-6} 시클로알킬; 시아노, 및 메톡시이다.

<258> 화합물의 다른 아군에서, R^{12a}는 불소, C_{3-6} 시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬; 옥사-C_{4-6} 시클로알킬; 시아노, 및 메톡시이다.

<259> 치환된 알킬기의 예는 치환된 메틸 및 치환된 에틸 (예를 들면, 1-에틸 및 2-에틸, 바람직하게는 2-에틸)기이다.

<260> R^{12a}가 치환된 메틸인 경우, 특정 예에는 메톡시메틸, 시클로프로필메틸 및 테트라히드로피라닐메틸이 포함된다. 바람직한 R^{12a}는 치환된 메틸, 특히 메톡시메틸이다.

<261> R^{12a}가 치환된 에틸인 경우, 특정 예에는 2-디메틸아미노에틸, 2-메톡시에틸, 및 2-(4-모르폴리노)에틸기가 포함된다.

<262> 다른 실시양태에서, R^1은 (e) R^{1a}기이고, R^{2a} 및 R^{2b}는 둘 다 수소이고, R^3은 (xiii)  기이다.

<263> 이 실시양태에서, R^{1a}는 시클로프로필-시아노-메틸; 푸릴; 벤조이속사졸릴; 메틸이속사졸릴; 2-일치환된 페닐 및 2,6-이치환된 페닐 (여기서, 페닐 잔기 상의 치환기는 메톡시, 에톡시, 불소, 염소, 및 디플루오로메톡시로부터 선택됨)으로부터 선택되고; 단, R^{1a}는 2,6-디플루오로페닐 또는 2,6-디클로로페닐이 아니다.

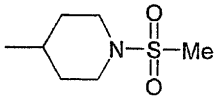
<264> 화합물의 한 아군에서, R^{1a}는 푸릴; 벤조이속사졸릴; 메틸이속사졸릴; 2-일치환된 페닐 및 2,6-이치환된 페닐 (여기서, 페닐 잔기 상의 치환기는 메톡시, 에톡시, 불소, 염소, 및 디플루오로메톡시로부터 선택됨)로부터 선택되고; 단, R^{1a}는 2,6-디플루오로페닐 또는 2,6-디클로로페닐이 아니다.

<265> 화합물의 다른 아군에서, R^{1a}는 2-일치환된 페닐 및 2,6-이치환된 페닐 (여기서, 페닐 잔기 상의 치환기는 메톡시, 에톡시, 불소, 염소, 및 디플루오로메톡시로부터 선택됨)로부터 선택되고; 단, R^{1a}는 2,6-디플루오로페닐 또는 2,6-디클로로페닐이 아니다. 이 아군에서, 일치환된 페닐 및 이치환된 페닐기의 특정 예에는 2-플루오로-6-메톡시페닐, 2-플루오로-6-클로로페닐, 2-디플루오로메톡시페닐 및 2-클로로-6-메톡시페닐이 포함된다.

<266> 화합물의 추가의 아군에서, R^{1a}는 푸릴; 벤조이속사졸릴 및 메틸이속사졸릴로부터 선택된다.

<267> 화합물의 다른 아군에서, R^{1a}는 시클로프로필-시아노-메틸이다.

<268> 다른 실시양태에서, R^1은 (f) R^{1b}기이고, R^{2a} 및 R^{2b}는 둘 다 수소이고, R^3은 (xiv) 메틸기이다.

<269> 다른 실시양태에서, R^1은 (g) R^{1c}기이고, R^{2a} 및 R^{2b}는 둘 다 수소이고, 및 R^3은 (xv)  기이다.

<270> 이 실시양태에서, R^{1c}는 벤조이속사졸릴; O 및 N으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴 고리, 및 1개 또는 2개의 질소 헤테로원자 고리원을 함유하는 6원 헤테로아릴 고리 (헤테로아릴 고리는 각각의 경우에서 메틸, 불소, 염소 또는 트리플루오로메틸에 의해 임의로 치환됨); 및 브롬, 염소, 불소, 메틸, 트리플루오로메틸, 에톡시, 메톡시, 메톡시에톡시, 메톡시메틸, 디메틸아미노메틸 및 디플루오로메톡시로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 페닐로부터 선택되고; 단, R^{1a}는 2,6-디플루오로페닐이 아니고;

<271> 화합물의 한 아군에서, R^{1c}는 벤조이속사졸릴; O 및 N으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴 고리 (헤테로아릴 고리는 메틸, 불소, 염소 또는 트리플루오로메틸에 의해 임의로 치환됨); 및 브롬, 염소, 불소, 메틸, 트리플루오로메틸, 에톡시, 메톡시, 메톡시에톡시 및 디플루오로메톡시로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 페닐로부터 선택되고; 단, R^{1a}는 2,6-디플루오로페닐이 아니다.

<272> 다른 아군에서, R^{1c}는 벤조이속사졸릴, 및 O 및 N으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴 고리로부터 선택되며, 여기서 헤테로아릴 고리는 메틸, 불소, 염소 또는 트리플루오로메틸에 의해 임의로 치환된다. 5원 헤테로아릴 고리의 예에는 이속사졸, 푸릴 및 피라졸 고리가 포함되며, 여기서 상기 고리는, 예를 들어 메틸, 염소 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있다.

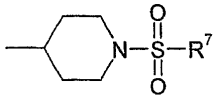
<273> 다른 아군에서, R^{1c}는 브롬, 염소, 불소, 메틸, 트리플루오로메틸, 에톡시, 메톡시, 메톡시에톡시, 메톡시메틸, 디메틸아미노메틸 및 디플루오로메톡시로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 페닐이나; 단, R^{1a}는 2,6-디플루오로페닐이 아니다. 이 아군에서, R^{1c}는, 예를 들어 브롬, 염소, 불소, 메틸, 트리플루오로메틸, 에톡시, 메톡시, 메톡시에톡시 및 디플루오로메톡시로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 페닐일 수 있으나; 단, R^{1a}는 2,6-디플루오로페닐이 아니다. 치환된 페닐기의 예에는 2-일치환된, 3-일치환

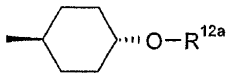
된, 4-일치환된, 2,3-이치환된, 2,4-이치환된, 2,5-이치환된 또는 2,6-이치환된, 2,3,5-삼치환된, 2,4,5-삼치환된 및 2,3,6-삼치환된 페닐기; 보다 특히 2-일치환된, 2,3-이치환된, 2,6-이치환된, 및 2,3,6-삼치환된 페닐기가 포함된다. 치환된 페닐기의 특정 예에는 2-에톡시페닐, 2-트리플루오로메톡시페닐, 2-플루오로-6-트리플루오로메틸페닐, 2,6-디클로로페닐, 2-클로로-6-메틸페닐, 2-플루오로-6-에톡시페닐, 2,6-디메틸페닐, 2-메톡시-3-플루오로페닐, 2-플루오로-6-메톡시페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-클로로-6-브로모페닐, 2,3,6-트리플루오로페닐, 2-클로로-3,6-디플루오로페닐, 2-클로로-3-메틸-6-플루오로페닐, 2-플루오로-3-메틸-6-클로로페닐, 2,3-디플루오로-6-메톡시페닐, 2,6-디플루오로-3-클로로페닐, 2-메톡시-3,6-디클로로페닐, 2-메톡시-6-메틸페닐, 2,6-디플루오로-3-메틸페닐 및 2-클로로-3-메톡시-6-플루오로페닐이 포함된다. 추가 예에는 2-클로로-6-디메틸아미노메틸페닐 및 2-클로로-6-메톡시메틸페닐기가 포함된다. 화합물의 이 아군에서, 한 특정기에서, 치환된 페닐기는 2,6-디클로로페닐이고, 다른 특정 기에서, 치환된 페닐기는 2,6-디클로로페닐 이외의 것 및/또는 2,3,6-삼치환된 페닐기 이외의 것이다.

<274> 다른 실시양태에서, R^1은 (j) 2,6-디플루오로페닐아미노이고, R^{2a} 및 R^{2b}는 둘 다 수소이고; R^3은 메틸이다.

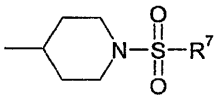
<275> 추가적 실시양태에서, R^1은 2,6-디클로로페닐이고, R^3은 4-피페리딘기 및 (k) R^{2a}는 메틸이고 R^{2b}는 수소이거나, 또는 (l) R^{2a}는 수소이고 R^{2b}는 메틸이다.

<276> 본 발명의 다른 실시양태에서, R^1은 (d) R^0기 (여기서, R^0은 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기; 또는 불소, 히드록시, 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기; C_{1-4} 히드로카르빌옥시, 아미노, 모노- 또는 디-C_{1-4} 히드로카르빌아미노 (카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기는 3개 내지 12개의 고리원을 가짐)이고, 여기서 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 1개 또는 2개는 O, S, NH, SO, SO_2로부터 선택된 원자 또는 기에 의해 임의로 대체될 수 있고; R^3은

<277> (xi)  기, 및

<278> (xii)  기

<279> (식 중, R^7 및 R^{12a}는 본원에 정의된 바와 같음)로부터 선택된다.

<280> 이 실시양태의 화합물의 한 군에서, R^3은  기

<281> (식 중, R^7 및 그의 예 및 선호는 본원에 정의된 바와 같음)으로부터 선택된다.

<282> 따라서, 예를 들어 화합물의 한 아군에서, R^7은 C_{1-4} 알킬 이외에 비치환된 히드로카르빌이다. 그러한 히드로카르빌기의 예에는 시클로프로필 및 시클로프로필메틸이 포함된다.

<283> 화합물의 다른 아군에서, R^7은 불소, 염소, 히드록시, 메틸술포닐, 시아노, 메톡시, NR^5R^6으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유하는 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌, 및 O, N 및 S로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 4원 내지 7원 포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이다. 이 아군에서, 특정 예에는 하나 이상의 치환기 (예를 들면, 1개, 2개 또는 3개의 치환기)를 보유하는 C_{1-4} 알킬기, 및 특히 치환된 메틸 및 에틸기가 포함된다. 보다 특히, C_{1-4} 히드로카르빌기는 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-메톡시에틸, 2-시아노에틸, 클로로메틸, 2-히드록시에틸, 테트라히드로피란-4-일메틸 및 화학식 $-CH_2-CH_2-NR^5R^6$의 기로부터 선택될 수 있다. $-CH_2-CH_2-NR^5R^6$기의 특정 예에는 2-(4-모르폴리닐)에틸, 2-(1-메틸-4-피페라지닐)에틸, 2-(1-피

롤리디닐)에틸, 2-(3-티아졸리디닐)에틸, 2-디메틸아미노에틸, 2-(N-메틸-N-메톡시아미노)에틸 및 2-(N-메톡시아미노)에틸이 포함된다.

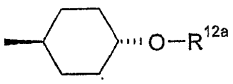
<284> 화합물의 다른 아군에서, R^7은 NR^5R^6기이고, R^5 및 R^6은 수소 및 C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 알콕시 및 C_{1-2} 알콕시-C_{1-4} 알킬로부터 선택되나, 단, R^5 및 R^6 중 많아야 하나가 C_{1-2} 알콕시이거나, 또는 NR^5R^6은 O, N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5원 또는 6원 포화 헤테로시클릭 고리 (헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 메틸기에 의해 임의로 치환됨)를 형성한다. 특정 비-시클릭기 NR^5R^6에는 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메톡시아미노 및 N-메틸-N-메톡시아미노가 포함되며; 한 바람직한 기는 디메틸아미노이다. 특정 시클릭기 NR^5R^6에는 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, N-메틸피페라진, 피롤리딘 및 티아졸리딘이 포함된다.

<285> 화합물의 다른 아군에서 R^7은 N, S 및 O로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하고, 메틸, 메톡시, 불소, 염소 또는 NR^5R^6기에 의해 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴기이다. 5원 및 6원 헤테로아릴기의 예에는 이미다졸, 피라졸 및 피리딜이 포함되며, 치환기의 특정 예에는 메틸 및 NR^5R^6이 포함된다.

<286> 화합물의 다른 아군에서, R^7은 메틸, 메톡시, 불소, 염소, 시아노 또는 NR^5R^6기에 의해 임의로 치환된 페닐기이고, 그러한 기의 특정 예에는 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐 및 4-시아노페닐이 포함된다.

<287> 화합물의 다른 아군에서, R^7은 C_{3-6} 시클로알킬이고; 시클로알킬기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실기이고; 특정 예는 시클로프로필 및 시클로헥실이다.

<288> 화합물의 추가의 아군에서, R^7은 O, N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5원 또는 6원 포화 헤테로시클릭 고리 (헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 메틸기에 의해 임의로 치환됨)이다. 5원 또는 6원 포화 고리는, 예를 들어 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, N-메틸피페라진, 피롤리딘 및 티아졸리딘으로부터 선택될 수 있으며, 한 특정 예는 모르폴린이다.

<289> 화합물의 다른 기에서, R^1이 R^0인 경우, R^3은  기 (식 중, R^{12a} 및 그의 선호 및 예는 본원에 정의된 바와 같음)이다.

<290> 화합물의 한 아군에서, R^{12a}는 불소, 염소, C_{3-6} 시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬; 옥사-C_{4-6} 시클로알킬; 시아노, 및 메톡시이다.

<291> 화합물의 다른 아군에서, R^{12a}는 불소, C_{3-6} 시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬; 옥사-C_{4-6} 시클로알킬; 시아노, 및 메톡시이다.

<292> 치환된 알킬기의 예는 치환된 메틸 및 치환된 에틸 (예를 들면, 1-에틸 및 2-에틸, 바람직하게는 2-에틸)기이다.

<293> R^{12a}가 치환된 메틸인 경우, 특정 예에는 메톡시메틸, 시클로프로필메틸 및 테트라히드로피라닐메틸이 포함된다. 바람직한 R^{12a}기는 치환된 메틸, 특히 메톡시메틸이다.

<294> R^{12a}가 치환된 에틸인 경우, 특정 예에는 2-디메틸아미노에틸, 2-메톡시에틸, 및 2-(4-모르폴리노)에틸기가 포함된다.

<295> R^1이 R^0인 상기 실시양태, 예, 군 및 아군에서, 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기 R^0의 예; 및 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기는 일반적인 선호 및 정의 부분에서 상기 기재된 바와 같다.

<296> 보다 특히, 한 실시양태에서, R^0은 아릴 또는 헤테로아릴기이다.

<297> R^0이 헤테로아릴기인 경우, 특정 헤테로아릴기에는 O, S 및 N으로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 모노시클릭 헤테로아릴기, 및 O, S 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 비시클릭 헤테로아릴기가 포함되고, 상기 두 고리는 모두 방향족이다.

<298> 그러한 기의 예에는 푸라닐 (예를 들면, 2-푸라닐 또는 3-푸라닐), 인돌릴 (예를 들면, 3-인돌릴, 6-인돌릴), 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐 (예를 들면, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일), 피라졸릴 (예를 들면, 피라졸-5-일), 피라졸로[1,5-a]피리디닐 (예를 들면, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일), 옥사졸릴 (예를 들면), 이속사졸릴 (예를 들면, 이속사졸-4-일), 피리딜 (예를 들면, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜), 퀴놀리닐 (예를 들면, 2-퀴놀리닐), 피롤릴 (예를 들면, 3-피롤릴), 이미다졸릴 및 티에닐 (예를 들면, 2-티에닐, 3-티에닐)이 포함된다.

<299> 헤테로아릴기 R^0의 한 아군은 푸라닐 (예를 들면, 2-푸라닐 또는 3-푸라닐), 인돌릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 퀴놀리닐, 피롤릴, 이미다졸릴 및 티에닐로 이루어진다.

<300> R^0 헤테로아릴기의 바람직한 아군에는 2-푸라닐, 3-푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴 및 티에닐이 포함된다.

<301> 바람직한 아릴기 R^0은 페닐기이다.

<302> R^0기는 비치환된 또는 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기 (여기서, 하나 이상의 치환기는 상기에 정의된 바와 같은 R^{15}기로부터 선택될 수 있음)일 수 있다. 한 실시양태에서, R^0 상의 치환기는 할로겐, 히드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카르복시, R^a-R^b기 (여기서, R^a는 결합, O, CO, $X^3C(X^4)$, $C(X^4)X^3$, $X^3C(X^4)X^3$, S, SO, 또는 SO_2이고, R^b는 수소, 및 히드록시, 옥소, 할로겐, 시아노, 니트로, 카르복시, 및 3개 내지 6개의 고리원을 갖는 모노시클릭 비-방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기이고, 상기 C_{1-8} 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 하나 이상은 O, S, SO, SO_2, $X^3C(X^4)$, $C(X^4)X^3$ 또는 $X^3C(X^4)X^3$에 의해 임의로 대체될 수 있고, 상기 X^3은 O 또는 S이고, X^4는 =O 또는 =S임)로 이루어진 R^{15a}기로부터 선택될 수 있다.

<303> 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기가 동일한 기 또는 인접한 고리원자 상에 한 쌍의 치환기를 갖는 경우, 2개의 치환기는 연결되어 시클릭기를 형성할 수 있다. 따라서, 2개의 인접한 R^{15}기는 이들이 부착된 탄소 원자 또는 헤테로원자와 함께 5-원 헤테로아릴 고리, 또는 5- 또는 6-원의 비-방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로아릴 및 헤테로시클릭기는 N, O 및 S로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유한다. 특히, 2개의 인접한 기 R^{15}는 이들이 부착된 탄소 원자 또는 헤테로원자와 함께 N, O 및 S로부터 선택된 3개 이하, 특히 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 6-원의 비-방향족 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다. 보다 특히, 2개의 인접한 기 R^{15}는 N 또는 O로부터 선택된 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 6-원의 비-방향족 헤테로시클릭 고리, 예컨대 디옥산, 예를 들어 [1,4 디옥산]을 형성할 수 있다. 한 실시양태에서, R^1은 카르보시클릭기, 예를 들어 인접한 고리원자 상에 한 쌍의 치환기를 갖는 페닐기이고, 이는 연결되어 시클릭기, 예를 들어 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신을 형성한다.

<304> 보다 특히, R^0 상의 치환기는 할로겐, 히드록시, 트리플루오로메틸, R^a-R^b기 (여기서, R^a는 결합 또는 O이고, R^b는 수소, 및 히드록시, 할로겐 (바람직하게는 불소) 및 5원 및 6원의 포화 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기 (예를 들어, O, S 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 기, 예컨대 비치환된 피페리딘, 피롤리디노, 모르폴리노, 피페라지노 및 N-메틸 피페라지노)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기로부터 선택됨)로부터 선택될 수 있다.

<305> R^0기는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 따라서, 예를 들어 1개 또는 2개 또는 3개 또는 4개의 치환기가 있을 수 있다. 한 실시양태에서, R^0이 6원 고리 (예를 들어, 카르보시클릭 고리, 예컨대 페닐 고리)인 경우, 1

개, 2개 또는 3개의 치환기가 있을 수 있고, 이들은 고리 둘레의 2-, 3-, 4- 또는 6-위치에 위치할 수 있다.

<306> 화합물의 한 바람직한 군에서, R^0은 치환된 페닐기이다. 예로서, 치환된 페닐기 R^0은 2-일치환, 3-일치환, 2,6-이치환, 2,3-이치환, 2,4-이치환 2,5-이치환, 2,3,6-삼치환 또는 2,4,6-삼치환될 수 있다.

<307> 보다 특히, 화합물의 한 특정 군에서, 페닐기 R^0은 불소, 염소 및 R^a-R^b (여기서, R^a는 O이고, R^b는 C_{1-4} 알킬 (예를 들면, 메틸 또는 에틸)임)로부터 선택된 치환기로 2-위치에서 일치환되거나, 2- 및 6-위치에서 이치환될 수 있다. 한 바람직한 실시양태에서, 페닐기는 2,6-이치환 (여기서, 치환기는, 예를 들어 불소, 염소, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 및 메톡시로부터 선택됨)되고, 상기 치환된 페닐기의 특정 예에는 2-플루오로-6-트리플루오로메틸페닐, 2,6-디클로로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 2-클로로-6-메틸페닐, 2-플루오로-6-에톡시페닐, 2,6-디메틸페닐, 2-메톡시-3-플루오로페닐, 2-플루오로-6-메톡시페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐 및 2-클로로-6-브로모페닐이 포함된다. 한 특히 바람직한 2,6-이치환된 기는 2,6-디클로로페닐이다.

<308> 화합물의 다른 특정 군에서, 페닐기 R^0은 2-, 3- 및 6-위치에서 삼치환될 수 있다.

<309> 전형적으로는, 2,3,6-삼치환된 페닐기 R^0은 2-위치에서 불소, 염소, 메틸 또는 메톡시기를 갖는다. 2,3,6-삼치환된 페닐기는, 바람직하게는 불소 및 염소로부터 선택된 2개 이하의 치환기를 갖는다. 메톡시기는 존재하는 경우, 바람직하게는 페닐기의 2-위치 또는 6-위치, 더욱 바람직하게는 2-위치에 위치한다.

<310> 2,3,6-삼치환된 페닐기 R^0의 특정 예는 2,3,6-트리클로로페닐, 2,3,6-트리플루오로페닐, 2,3-디플루오로-6-클로로페닐, 2,3-디플루오로-6-메톡시페닐, 2,3-디플루오로-6-메틸페닐, 3-클로로-2,6-디플루오로페닐, 3-메틸-2,6-디플루오로페닐, 2-클로로-3,6-디플루오로페닐, 2-플루오로-3-메틸-6-클로로페닐, 2-클로로-3-메틸-6-플루오로페닐, 2-클로로-3-메톡시-6-플루오로페닐 및 2-메톡시-3-플루오로-6-클로로페닐기이다.

<311> 보다 특정 예는 2,3-디플루오로-6-메톡시페닐, 3-클로로-2,6-디플루오로페닐, 및 2-클로로-3,6-디플루오로페닐기이다.

<312> 비-방향족기 R^0의 특정 예에는 비치환된, 또는 (하나 이상의 R^{15}기로) 치환된 모노시클릭 시클로알킬기가 포함된다. 상기 시클로알킬기의 예에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸, 보다 일반적으로 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실이 포함되며, 특히 시클로헥실을 들 수 있다.

<313> 비-방향족기 R^0의 추가 예에는 3개 내지 12개, 일반적으로 4개 내지 12개, 보다 일반적으로 5개 내지 10개의 고리원을 갖는 비치환된, 또는 (하나 이상의 R^{15}기로) 치환된 헤테로시클릭기가 포함된다. 상기 기는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있고, 예를 들어 일반적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 내지 5개의 헤테로원자 고리원 (보다 일반적으로 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자 고리원)을 일반적으로 가질 수 있다.

<314> 황이 존재하는 경우, 인접 원자 및 기의 성질이 허용되는 한 -S-, -S(O)- 또는 $-S(O)_2-$로 존재할 수 있다.

<315> 헤테로시클릭기는, 예를 들어 시클릭 에테르 잔기 (예를 들어, 테트라히드로푸란 및 디옥산), 시클릭 티오에테르 잔기 (예를 들어, 테트라히드로티오펜 및 디티안), 시클릭 아민 잔기 (예를 들어, 피롤리딘), 시클릭 아미드 (예를 들어, 피롤리돈), 시클릭 에스테르 (예를 들어, 부티로락톤), 시클릭 티오아미드 및 티오에스테르, 시클릭 술폰 (예를 들어, 술폴란 및 술폴렌), 시클릭 술폭시드, 시클릭 술폰아미드 및 그의 조합 (예를 들어, 모르폴린 및 티오모르폴린 및 그의 S-옥시드 및 S,S-디옥시드)를 함유할 수 있다.

<316> 헤테로시클릭기 R^0의 한 아군에서, 헤테로시클릭기는 시클릭 에테르 잔기 (예를 들어, 테트라히드로푸란 및 디옥산), 시클릭 티오에테르 잔기 (예를 들어, 테트라히드로티오펜 및 디티안), 시클릭 아민 잔기 (예를 들어, 피롤리딘), 시클릭 술폰 (예를 들어, 술폴란 및 술폴렌), 시클릭 술폭시드, 시클릭 술폰아미드 및 그의 조합 (예를 들어, 티오모르폴린)을 함유한다.

<317> 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭기 R^0의 예에는 5-, 6- 및 7-원의 모노시클릭 헤테로시클릭기, 예컨대 모르폴린, 피페리딘 (예를 들어, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), 피롤리딘 (예를 들어, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 피롤리돈, 피란 (2H-피란 또는 4H-피란), 디히드로티오펜, 디히드로피란, 디히드로푸란, 디히드로티아졸, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 디옥산, 테트라히드로피란 (예를 들어, 4-테트라히드로피라닐), 이미다졸린, 이미다졸리디논, 옥사졸린, 티아졸린, 2-피라졸린, 피라졸

리딘, 피페라진, 및 N-알킬 피페라진, 예컨대 N-메틸 피페라진이 포함된다. 추가 예에는 티오모르폴린 및 그의 S-옥시드 및 S,S-디옥시드 (특히 티오모르폴린)가 포함된다. 또한 추가 예에는 N-알킬 피페리딘, 예컨대 N-메틸 피페리딘이 포함된다.

<318> 비-방향족 헤테로시클릭기 R^0의 한 아군에는 비치환된, 또는 (하나 이상의 R^{15}기로) 치환된 5-, 6- 및 7-원의 모노시클릭 헤테로시클릭기, 예컨대 모르폴린, 피페리딘 (예를 들어, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), 피롤리딘 (예를 들어, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 피롤리돈, 피페라진, 및 N-알킬 피페라진, 예컨대 N-메틸 피페라진이 포함되고, 특정 아군은 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린 및 N-메틸 피페라진으로 이루어진다.

<319> 일반적으로, 바람직한 비-방향족 헤테로시클릭기에는 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린 S,S-디옥시드, 피페라진, N-알킬 피페라진, 및 N-알킬 피페리딘이 포함된다.

<320> 헤테로시클릭기의 또다른 특정 아군은 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린 및 N-알킬 피페라진, 및 임의로 N-메틸 피페라진 및 티오모르폴린으로 이루어진다.

<321> R^0이 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기인 경우, 상기 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기는 방향족 또는 비-방향족일 수 있고, 상기에서 제시한 기의 예로부터 선택될 수 있다. 치환된 히드로카르빌기는 일반적으로 포화된 C_{1-4} 히드로카르빌기, 예컨대 알킬기, 바람직하게는 CH_2 또는 CH_2CH_2기이다. 치환된 히드로카르빌기가 C_{2-4} 히드로카르빌기인 경우, 탄소 원자 및 관련 수소원자 중 하나는 술포닐기로 대체되어, 예를 들어 SO_2CH_2 잔기일 수 있다.

<322> C_{1-8} 히드로카르빌기에 부착된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기가 방향족인 경우, 상기 기의 예에는 O, S 및 N으로부터 선택된 4개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 모노시클릭 아릴기 및 모노시클릭 헤테로아릴기, 및 O, S 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 비시클릭 헤테로아릴기가 포함되고, 상기 두 고리는 모두 방향족이다.

<323> 이러한 기의 예는 상기의 "일반적인 선호 및 정의" 부분에서 제시된다.

<324> 상기 기의 특정 예에는 푸라닐 (예를 들어, 2-푸라닐 또는 3-푸라닐), 인돌릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 퀴놀리닐, 피롤릴, 이미다졸릴 및 티에닐이 포함된다. C_{1-8} 히드로카르빌기에 대한 치환기로서 아릴 및 헤테로아릴기의 특정 예에는 페닐, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 2-푸라닐, 3-푸라닐, 피롤릴 및 티에닐이 포함된다. 상기 기는 본원에 정의된 하나 이상의 치환기 R^{15} 또는 R^{15a}로 치환될 수 있다.

<325> R^0이 비-방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기에 의해 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기인 경우, 비-방향족 또는 헤테로시클릭기는 상기에 제시된 기의 목록으로부터 선택된 기일 수 있다. 예를 들어, 비-방향족기는 4개 내지 7개의 고리원, 예를 들어, 5개 내지 7개의 고리원을 갖고, O, S 및 N으로부터 선택된 일반적으로 0개 내지 3개, 보다 일반적으로 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 모노시클릭기일 수 있다. 시클릭기가 카르보시클릭기인 경우, 3개의 고리원을 갖는 모노시클릭기로부터 추가로 선택될 수 있다. 특정 예에는 모노시클릭 시클로알킬기, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸, 및 5-, 6- 및 7-원 모노시클릭 헤테로시클릭기, 예컨대 모르폴린, 피페리딘 (예를 들어, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), 피롤리딘 (예를 들어, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 피롤리돈, 피페라진, 및 N-알킬 피페라진, 예컨대 N-메틸 피페라진이 포함된다. 일반적으로, 바람직한 비-방향족 헤테로시클릭기에는 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린 및 N-메틸 피페라진이 포함된다.

<326> R^0이 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기인 경우, 상기 히드로카르빌기는 상기에 정의된 바와 같을 수 있고, 바람직하게는 4개 이하의 탄소 원자 길이, 보다 일반적으로는 3개 이하의 탄소 원자 길이, 예를 들어 1개 또는 2개의 탄소 원자 길이이다.

<327> 한 실시양태에서, 히드로카르빌기는 포화되고, 아시클릭 또는 시클릭, 예를 들어 아시클릭일 수 있다. 포화 아시클릭 히드로카르빌기 (즉, 알킬기)는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기일 수 있다.

<328> 직쇄 알킬기 R^0의 예에는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸이 포함된다.

<329> 분지쇄 알킬기 R^0의 예에는 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸 및 2,2-디메틸프로필이 포함된다.

<330> 한 실시양태에서, 히드로카르빌기는 1개 내지 6개의 탄소 원자, 보다 일반적으로 1개 내지 4개의 탄소 원자, 예를 들어 1개 내지 3개의 탄소 원자, 예를 들어 1개, 2개 또는 3개의 탄소 원자를 갖는 선형 포화기이다. 히드로카르빌기가 포화된 경우, 상기 기의 특정 예는 (예를 들어, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로) 치환된 메틸 및 에틸기이다.

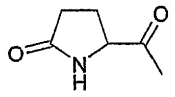
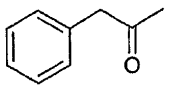
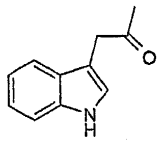
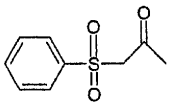
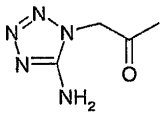
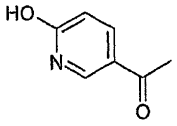
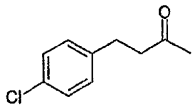
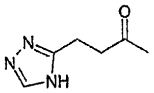
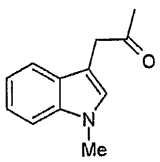
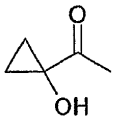
<331> C_{1-8} 히드로카르빌기 R^0은 할로겐 (예를 들어, 불소), 히드록시, C_{1-4} 히드로카르빌옥시, 아미노, 모노- 또는 디-C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 및 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고, 상기 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 1개 또는 2개는 O, S, NH, SO, SO_2로부터 선택된 원자 또는 기로 임의로 대체될 수 있다. 히드로카르빌기의 특정 치환기에는 히드록시, 염소, 불소 (예를 들어, 트리플루오로메틸), 메톡시, 에톡시, 아미노, 메틸아미노 및 디메틸아미노, 바람직한 치환기에는 히드록시 및 불소가 포함된다.

<332> 특정 R^0-CO기는 하기 표 1에서 제시된 기이다.

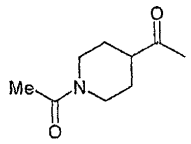
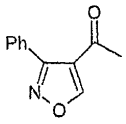
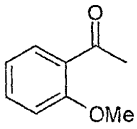
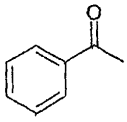
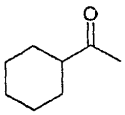
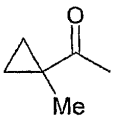
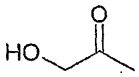
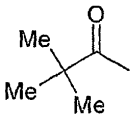
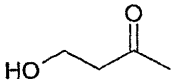
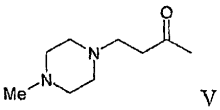
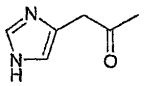
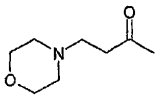
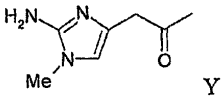
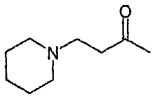
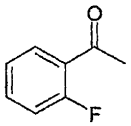
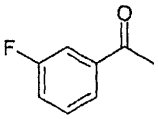
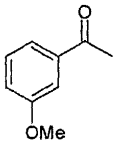
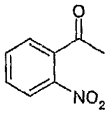
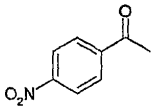
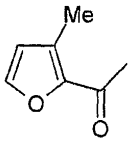
<333> 표 1에서, 피라졸-4-아미노기의 질소 원자에 대한 기의 부착점은 카르보닐기로부터 연장된 말단 단일 결합으로 나타낸다. 따라서, 예를 들어 표의 B기는 트리플루오로아세틸기이고, 표의 D기는 페닐아세틸기이고, 표의 I기는 3-(4-클로로페닐)프로피오닐기이다.

【표 1-a】

<334>

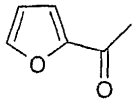
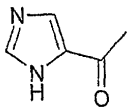
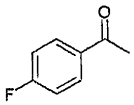
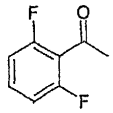
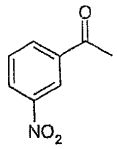
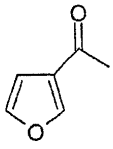
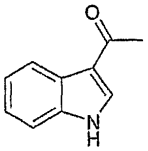
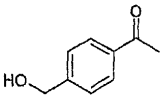
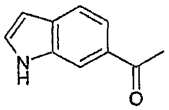
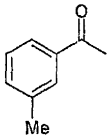
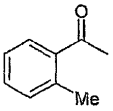
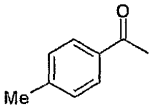
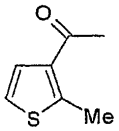
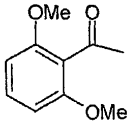
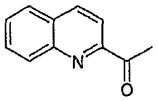
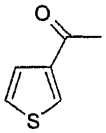
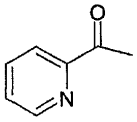
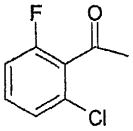
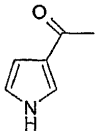
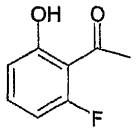
R^0-CO기의 예			
CH_3-C(=O)- A	CF_3-C(=O)- B	 C	 D
 E	 F	 G	 H
 I	 J	 K	 L

【표 1-b】

 M	 N	 O	 P
 Q	 R	 S	 T
 U	 V	 W	 X
 Y	 Z	 AA	 AB
 AC	 AD	 AE	 AF

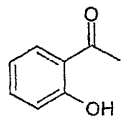
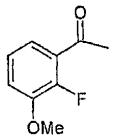
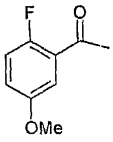
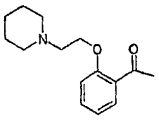
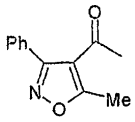
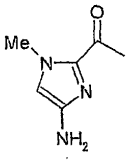
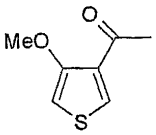
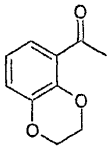
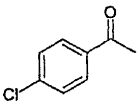
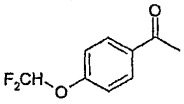
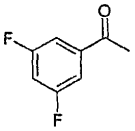
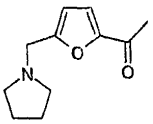
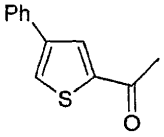
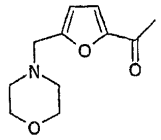
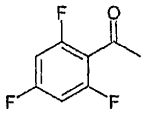
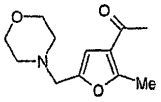
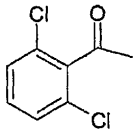
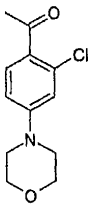
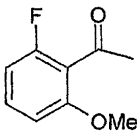
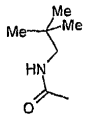
<335>

【표 1-c】

 AG	 AH	 AI	 AJ
 AK	 AL	 AM	 AN
 AO	 AP	 AQ	 AR
 AS	 AT	 AU	 AV
 AW	 AX	 AY	 AZ

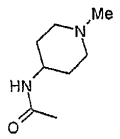
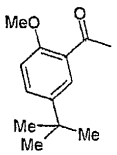
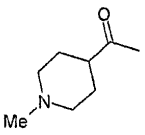
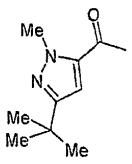
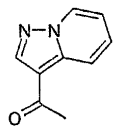
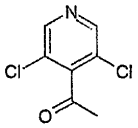
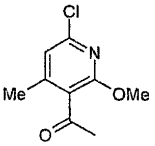
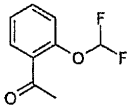
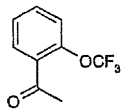
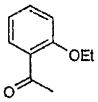
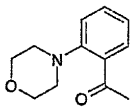
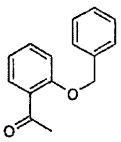
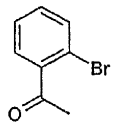
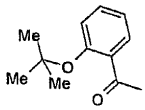
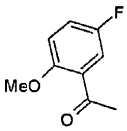
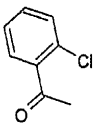
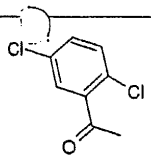
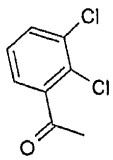
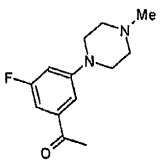
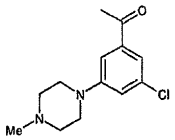
<336>

【표 1-d】

 BA	 BB	 BC	 BD
 BE	 BF	 BG	 BH
 BI	 BJ	 BK	 BL
 BM	 BN	 BO	 BP
 BQ	 BR	 BS	 BT

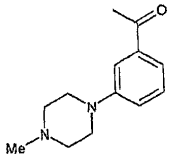
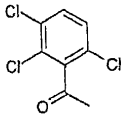
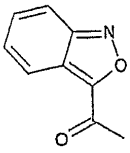
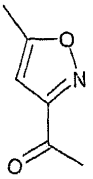
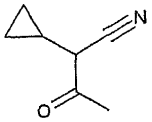
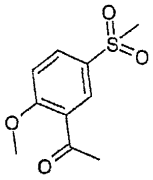
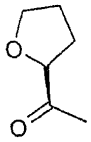
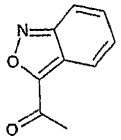
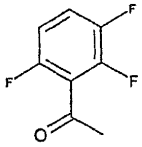
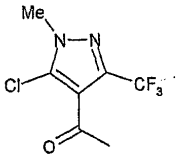
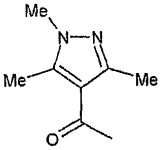
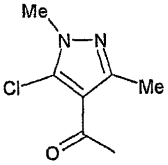
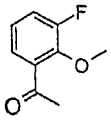
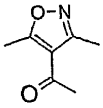
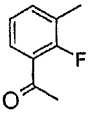
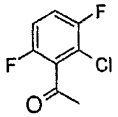
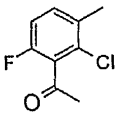
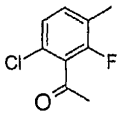
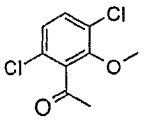
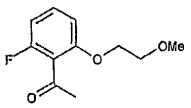
<337>

【표 1-e】

 BU	 BV	 BW	 BX
 BY	 BZ	 BAA	 BAB
 BAC	 BAD	 BAE	 BAF
 BAG	 BAH	 BAI	 BAJ
 BAK	 BAL	 BAM	 BAN

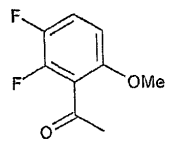
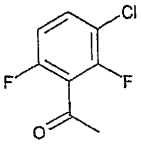
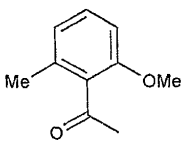
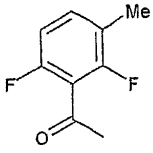
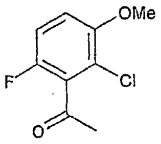
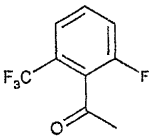
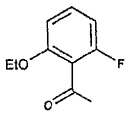
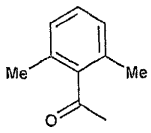
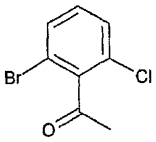
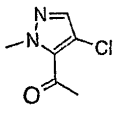
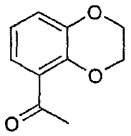
<338>

【표 1-f】

 BAO	 BAP	 BAQ	 BAR
 BAS	 BAT	 BAU	 BAV
 BAW	 BAX	 BAY	 BAZ
 BBA	 BBB	 BBC	 BBD
 BBE	 BBF	 BBG	 BBH

<339>

【표 1-g】

 BBI	 BBJ	 BBK	 BBL
 BBM	 BBN	 BBO	 BBP
 BBQ	 BBR	 BBS	

<340>

<341> 바람직한 R^0-CO기에는 상기 표 1의 A 내지 BS기가 포함된다.

<342> 더욱 바람직한 R^0-CO-기는 AJ, AX, BQ, BS 및 BAI이다.

<343> R^0-CO-기의 특히 바람직한 한 아군은 AJ, BQ 및 BS로 이루어진다.

<344> R^0-CO-기의 특히 바람직한 또다른 아군은 AJ 및 BQ로 이루어진다.

<345> 바람직한 기의 추가 군에는 BBD, BBI 및 BBJ가 포함된다.

<346> 본 발명의 실시양태 (H)에서, R^1은 (h) R^{1d}기이고, R^3은 -Y-R^{3a}기이고, 여기서 Y는 결합 또는 1개, 2개 또는 3개 탄소 원자 길이의 알킬렌 쇄이고, R^{3a}는 수소, 및 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기로부터 선택된다.

<347> 용어 "알킬렌"은 그의 일반적인 의미를 가지며, 2가 포화된 아시클릭 탄화수소쇄를 나타낸다. 탄화수소쇄는 분지쇄 또는 비분지쇄일 수 있다. 알킬렌쇄가 분지쇄인 경우, 하나 이상의 메틸기 측쇄를 가질 수 있다. 알킬렌기의 예에는 $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$ 및 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$이 포함된다.

<348> 한 실시양태에서, Y는 결합이다.

<349> 또다른 실시양태에서, Y는 알킬렌쇄이다.

<350> Y가 알킬렌쇄인 경우, 바람직하게는 비분지쇄이고, 보다 특히 1개 또는 2개의 탄소 원자, 바람직하게는 1개의 탄소 원자를 함유한다. 따라서, 바람직한 Y기는 $-CH_2-$ 및 $-CH_2-CH_2-$, 가장 바람직한 기는 $(CH_2)-$이다.

<351> Y가 분지쇄인 경우, 바람직하게는 2개 이하의 메틸 측쇄를 갖는다. 예를 들어, 하나의 메틸 측쇄를 가질 수 있다. 한 실시양태에서, Y는 -CH(Me)-기이다.

<352> 화합물의 한 아군에서, Y는 결합, CH_2, CH_2CH_2 또는 $CH_2CH(CH_3)$이다.

<353> R^{3a}기는 수소, 및 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기로부터 선택된다.

<354> 화합물의 한 아군에서, Y는 결합이고, R^{3a}는 수소이다.

<355> 화합물의 또다른 아군에서, Y는 상기에서 정의한 알킬렌쇄이고, R^{3a}는 수소이다.

<356> 화합물의 또다른 아군에서, Y는 결합, 또는 알킬렌쇄 (예를 들어, -(CH_2)-기)이고, R^{3a}는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이다.

<357> 화합물의 추가의 아군에서, Y는 결합이고, R^{3a}는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이다.

<358> 화합물의 추가의 아군에서, Y는 알킬렌쇄 (예를 들어, -(CH_2)-기)이고, R^{3a}는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이다.

<359> 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기 R^{3a}는 아릴, 헤테로아릴, 비-방향족 카르보시클릭 또는 비-방향족 헤테로시클릭기일 수 있고, 이러한 기의 예는 상기 일반적인 선호 및 정의 부분에서 자세히 제시된 바와 같고, 하기에서도 제시된다.

<360> 바람직한 아릴기 R^{3a}는 비치환된 및 치환된 페닐기이다.

<361> 헤테로아릴기 R^{3a}의 예에는 O, S 및 N으로부터 선택된 3개 이하 (보다 바람직하게는 2개 이하)의 헤테로원자 고리원을 함유하는 모노시클릭 헤테로아릴기가 포함된다. 바람직한 헤테로아릴기에는 1개 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5원의 고리, 및 단일 헤테로원자 고리원, 가장 바람직하게는 질소를 함유하는 6원의 고리가 포함된다. 헤테로아릴기의 특정 예에는 비치환된 또는 치환된 피리딜, 이미다졸, 피라졸, 티아졸, 이소티아졸, 이속사졸, 옥사졸, 푸릴 및 티오펜기가 포함된다.

<362> 특정 헤테로아릴기는 비치환된 및 치환된 피리딜기, 예를 들어 2-피리딜, 3-피리딜 및 4-피리딜기, 특히 3- 및 4-피리딜기이다. 피리딜기가 치환된 경우, 이는, 예를 들어 C_{1-4} 알킬 (예를 들어, 메틸), 할로겐 (예를 들어, 불소 또는 염소, 바람직하게는 염소) 및 C_{1-4} 알콕시 (예를 들어, 메톡시)로부터 선택된 1개 이상의 치환기, 일반적으로 2개 이하, 보다 일반적으로 1개의 치환기를 함유할 수 있다. 피리딜기 상의 치환기는 아미노, 모노-C_{1-4} 알킬아미노 및 디-C_{1-4} 알킬아미노, 특히 아미노로부터 더 선택될 수 있다.

<363> 한 실시양태에서, R^{3a}가 아릴 (예를 들어, 페닐) 또는 헤테로아릴기인 경우, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기 상의 치환기는 할로겐, 히드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 3개 내지 7개 (일반적으로 5개 또는 6개)의 고리원을 갖는 모노시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기, 및 R^a-R^b기 (여기서, R^a는 결합, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c 또는 NR^cSO_2이고, R^b는 수소, 3개 내지 7개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기, 및 히드록시, 옥소, 할로겐, 시아노, 니트로, 카르복시, 아미노, 모노- 또는 디-C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 3개 내지 7개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기로부터 선택되고, 상기 C_{1-8} 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 하나 이상은 O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ 또는 $X^1C(X^2)X^1$ (식 중, R^c, X^1 및 X^2는 상기에 정의된 바와 같음)으로 임의로 대체될 수 있음)로 이루어진 R^{10a}기로부터 선택될 수 있다.

<364> 비-방향족기 R^{3a}의 예에는 (R^{10} 또는 R^{10a}로) 임의로 치환된 시클로알킬, 옥사-시클로알킬, 아자-시클로알킬, 디아자-시클로알킬, 디옥사-시클로알킬 및 아자-옥사-시클로알킬기가 포함된다. 추가의 예에는 C_{7-10} 아자-비시클로알킬기, 예컨대 1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄-3-일이 포함된다.

<365> 상기 기의 특정 예에는 비치환된 또는 치환된 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 테트라히드로피란, 모르폴린, 테트라히드로푸란, 피페리딘 및 피롤리딘기가 포함된다.

<366> 비-방향족기 R^{3a}의 한 아군은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 테트라히드로피란, 테트라히드로푸란, 피페리딘 및 피롤리딘기로 이루어진다.

<367> 바람직한 비-방향족기 R^{3a}에는 비치환된 또는 치환된 시클로펜틸, 시클로헥실, 테트라히드로피란, 테트라히드로

푸란, 피페리딘 및 피롤리딘기가 포함된다.

<368> 상기 비-방향족기는 비치환되거나, 또는 상기에 정의된 바와 같은 하나 이상의 R^{15} 또는 R^{15a}기로 치환될 수 있다.

<369> R^{3a} (예를 들어, (1) R^{3a}가 아릴 또는 헤테로아릴기인 경우, 또는 (2) R^{3a}가 비-방향족기인 경우)에 대한 특정 치환기는 할로겐; 히드록시; 3개 내지 6개의 고리원을 갖고 O, N 및 S로부터 선택된 2개 이하의 고리원을 함유하는 모노시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기; 및 R^a-R^b기 (여기서, R^a는 결합, O, CO, CO_2, SO_2, NH, SO_2NH 또는 $NHSO_2$이고, R^b는 수소, 3개 내지 6개의 고리원을 갖고 O, N 및 S로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기, 및 히드록시, 옥소, 할로겐, 카르복시, 아미노, 모노- 또는 디-C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 3개 내지 6개의 고리원을 갖고 O, N 및 S로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 히드로카르빌기로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 1개 또는 2개는 O, S, SO, SO_2 또는 NH로 임의로 대체될 수 있음)로 이루어진 R^{15a}기로부터 선택된다.

<370> 한 실시양태에서, R^3 (예를 들어, (1) R^3이 아릴 또는 헤테로아릴기인 경우, 또는 (2) R^{3a}가 비-방향족기인 경우)에 대한 바람직한 R^{10a} 치환기에는 할로겐, R^a-R^b기 (식 중, R^a는 결합, O, CO, $C(X^2)X^1$이고, R^b는 수소, 3개 내지 7개의 고리원을 갖는 헤테로시클릭기, 및 히드록시, 카르복시, 아미노, 모노- 또는 디-C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 및 3개 내지 7개의 고리원을 갖는 헤테로시클릭기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기로부터 선택됨)가 포함된다.

<371> R^{3a} (예를 들어, (1) R^{3a}가 아릴 또는 헤테로아릴기인 경우, 또는 (2) R^{3a}가 비-방향족기인 경우)에 대한 특히 바람직한 치환기 R^{15a}에는 할로겐, 특히 불소, C_{1-3} 알콕시, 예컨대 메톡시, 및 불소, 히드록시 (예를 들어, 히드록시메틸), C_{1-2} 알콕시 또는 5- 또는 6-원 포화 헤테로시클릭 고리, 예컨대 피페리디노, 모르폴리노, 피페라지노 및 N-메틸피페라지노로 임의로 치환된 C_{1-3} 히드로카르빌이 포함된다.

<372> 또다른 실시양태에서, R^{3a} (방향족 또는 비-방향족)에 대한 치환기는 하기로부터 선택된다:

<373> · 할로겐 (예를 들어, 불소 및 염소),

<374> · 할로겐, 히드록시, C_{1-2} 알콕시, 및 O, N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 및 6원의 포화 헤테로시클릭 고리 (상기 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 C_{1-4}기 (예를 들어, 메틸)로 임의로 더 치환되고, S가 존재하는 경우 S, SO 또는 SO_2로 존재할 수 있음)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 알콕시 (예를 들어, 메톡시 및 에톡시),

<375> · 할로겐, 히드록시, C_{1-4} 알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬술포닐아미노, 3원 내지 6원의 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필), 페닐 (할로겐, 메틸, 메톡시 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨), 및 O, N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 및 6원의 포화 헤테로시클릭 고리 (상기 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 C_{1-4}기 (예를 들어, 메틸)로 임의로 더 치환되고, S가 존재하는 경우 S, SO 또는 SO_2로 존재할 수 있음)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬,

<376> · 히드록시,

<377> · 아미노, 모노-C_{1-4} 알킬아미노, 디-C_{1-4} 알킬아미노, 벤질옥시카르보닐아미노 및 C_{1-4} 알콕시카르보닐아미노,

<378> · 카르복시 및 C_{1-4} 알콕시카르보닐,

<379> · C_{1-4} 알킬아미노술포닐 및 C_{1-4} 알킬술포닐아미노,

<380> · C_{1-4} 알킬술포닐,

<381> · O-Het^s 또는 NH-Het^s기 (식 중, Het^s는 O, N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 및 6원의 포화 헤테로시클릭 고리이고, 상기 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 C_{1-4}기 (예를 들어, 메틸)로 임의로 더 치환되고, S가 존재하는 경우 S, SO 또는 SO로 존재할 수 있음),

<382> · O, N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 및 6원의 포화 헤테로시클릭 고리 (상기 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 C_{1-4}기 (예를 들어, 메틸)로 임의로 더 치환되고, S가 존재하는 경우 S, SO 또는 SO_2로 존재할 수 있음),

<383> · 옥소, 및

<384> · 2개 이하의 질소 고리원을 함유하고, 할로겐, 메틸 및 메톡시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 6원의 아릴 및 헤테로아릴 고리.

<385> 화합물의 한 바람직한 아군에서, R^{3a}는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이고, R^{3b}는 페닐; C_{3-6} 시클로알킬; N, O, S 및 SO_2로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5 및 6원의 포화 비-방향족 헤테로시클릭 고리; 1개, 2개 또는 3개의 질소 고리원을 함유하는 6원의 헤테로아릴 고리; 및 N, O 및 S로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자 고리원을 갖는 5원의 헤테로아릴 고리로부터 선택되고; 상기 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기 R^{3b}는 각각 아미노; 히드록시; 옥소; 불소; 염소; C_{1-4}알킬-$(O)_q$- (식 중, q는 0 또는 1이고, C_{1-4} 알킬 잔기는 불소, 히드록시 또는 C_{1-2} 알콕시로 임의로 치환됨); 모노-C_{1-4} 알킬아미노; 디-C_{1-4} 알킬아미노; C_{1-4} 알콕시카르보닐; 카르복시; R^e-R^{16}기 (식 중, R^e는 결합 또는 C_{1-3} 알킬렌쇄이고, R^{16}은 C_{1-4} 알킬술포닐; C_{1-4} 알킬아미노술포닐; C_{1-4} 알킬술포닐아미노-; 아미노; 모노-C_{1-4} 알킬아미노; 디-C_{1-4} 알킬아미노; C_{1-7}-히드로카르빌옥시카르보닐아미노; 3개 이하의 질소 고리원을 함유하는 6원의 방향족기; C_{3-6} 시클로알킬; N, O, S 및 SO_2로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5 또는 6원의 포화 비-방향족 헤테로시클릭기로부터 선택되고, R^{16}기가 포화 비-방향족기인 경우 하나 이상의 메틸기로 임의로 치환되고, R^{16}기가 방향족인 경우 불소, 염소, 히드록시, C_{1-2} 알콕시 및 C_{1-2} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환됨)로부터 선택된 4개 이하, 바람직하게는 3개 이하, 보다 바람직하게는 2개 이하 (예를 들어, 1개)의 치환기로 임의로 치환된다.

<386> 추가의 실시양태에서, R^{3a}는 하기로부터 선택된다.

<387> · 1개 내지 4개 (예를 들어, 1개 내지 2개, 예를 들어 1개)의 치환기 R^{15} 또는 R^{15a}로 임의로 치환된 모노시클릭 아릴기;

<388> · 1개 내지 4개 (예를 들어, 1개 내지 2개, 예를 들어, 1개)의 치환기 R^{15} 또는 R^{15a}로 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬기;

<389> · O, N 및 S로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 함유하고, 옥소기 및/또는 1개 내지 4개 (예를 들어, 1개 내지 2개, 예를 들어 1개)의 치환기 R^{10} 또는 R^{10a}로 임의로 치환된 5원의 포화 헤테로시클릭 고리;

<390> · O, N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하고, 옥소기 및/또는 1개 내지 4개 (예를 들어, 1개 내지 2개, 예를 들어 1개)의 치환기 R^{10} 또는 R^{10a}로 임의로 치환된 6원의 포화 헤테로시클릭 고리;

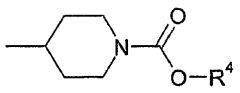
<391> · O, N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하고, 1개 내지 4개 (예를 들어, 1개 내지 2개, 예를 들어 1개)의 치환기 R^{15} 또는 R^{15a}로 임의로 치환된 5원의 헤테로아릴 고리;

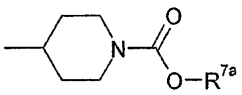
<392> · 1개 또는 2개의 질소 고리원 (바람직하게는 1개의 질소 고리원)을 함유하고, 1개 내지 4개 (예를 들어, 1 내지 2개, 예를 들어 1개)의 치환기 R^{15} 또는 R^{15a}로 임의로 치환된 6원의 헤테로아릴 고리;

<393> · 각각 7개 내지 9개의 고리원을 갖고 1개 내지 4개 (예를 들어, 1개 내지 2개, 예를 들어, 1개)의 치환기 R^{15} 또는 R^{15a}로 임의로 치환된 모노-아자비시클로알킬 및 디아자비시클로알킬기.

<394> $Y-R^{3a}$기는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (x), (xi), (xii), (xiii), (xiv) 및 (xv) 중 임의의 하나의 R^3기일 수 있다.

<395> 또한, $Y-R^{3a}$기는

<396> (xvi)  기 (식 중, R^4는 C_{1-4} 알킬임); 및

<397> (xvii)  기 {식 중, R^{7a}는

<398> · C_{1-4} 알킬 이외에 비치환된 C_{1-4} 히드로카르빌;

<399> · C_{3-6} 시클로알킬, 불소, 염소, 메틸술포닐, 아세톡시, 시아노, 메톡시로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌; 및 NR^5R^6기; 및

<400> · $-(CH_2)_n-R^8$기 (여기서, n은 0 또는 1이고, R^8은 C_{3-6} 시클로알킬; 옥사-C_{4-6} 시클로알킬; 불소, 염소, 메톡시, 시아노, 메틸 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 페닐; 아자-비시클로알킬기; 및 O, N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하며, 메틸, 메톡시, 불소, 염소, 또는 NR^5R^6기에 의해 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴기로부터 선택됨)로부터 선택됨}로부터 추가로 선택될 수 있다.

<401> (xvii)기에서, R^4는 C_{1-4} 알킬이다.

<402> C_{1-4} 알킬기는 상기 일반적인 선호 및 정의 부분에 기재된 바와 같을 수 있다. 따라서, 이는 C_1, C_2, C_3 또는 C_4 알킬기일 수 있다. 특정 C_{1-4} 알킬기는 메틸, 에틸, i-프로필, n-부틸, i-부틸 및 tert-부틸기이다.

<403> 한 특정 기는 메틸기이다.

<404> 다른 특정 R^4기는 에틸 및 이소프로필이다.

<405> (xvii)기에서, R^{7a}가 C1-4 알킬 이외에 비치환된 C1-4 히드로카르빌인 경우, 특정 히드로카르빌기는 비치환된 C_{2-4} 알케닐기, 예컨대 비닐 및 2-프로페닐이다. 바람직한기 R^{7a}는 비닐이다.

<406> 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기의 예는 C_{3-6} 시클로알킬, 불소, 염소, 메틸술포닐, 아세톡시, 시아노, 메톡시로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기; 및 NR^5R^6기이다. C_{1-4} 히드로카르빌기는, 예를 들어 치환된 메틸기, 1-치환된 에틸기 및 2-치환된 에틸기일 수 있다. 바람직한 R^{7a}기에는 2-치환된 에틸기, 예를 들어 2-치환된 에틸기 (여기서, 2-치환기는 단일 치환기, 예컨대 메톡시임)가 포함된다.

<407> 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기가 NR^5R^6에 의해 치환된 경우, NR^5R^6의 예에는 디메틸아미노, 및 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, N-메틸피페라진, 피롤리딘 및 티아졸리딘으로부터 선택된 헤테로시클릭 고리가 포함된다. 특정 헤테로시클릭 고리에는 모르폴리닐, 4-메틸피페라지닐 및 피롤리딘이 포함된다.

<408> R^{7a}가 $-(CH_2)_n-R^8$기 (여기서, n은 0 또는 1임)인 경우, R^8은 C_{3-6} 시클로알킬기, 예컨대 시클로프로필,

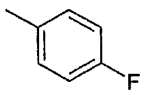
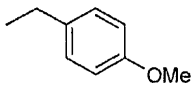
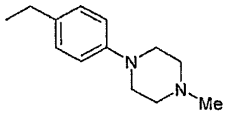
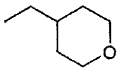
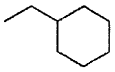
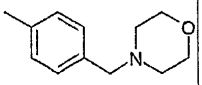
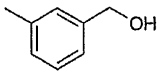
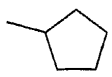
시클로펜틸, 또는 옥사-C_{4-6} 시클로알킬기, 예컨대 테트라히드로푸라닐 및 테트라히드로피라닐일 수 있다. 화합물의 한 아군에서, n은 0이고, 화합물의 다른 아군에서, n은 1이다.

<409> 달리, R^{7a}가 $-(CH_2)_n-R^8$기 (여기서, n은 0 또는 1임)인 경우, R^8은 불소, 염소, 메톡시, 시아노, 메틸 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 페닐일 수 있다. 화합물의 한 아군에서, n은 0이고, 임의로 치환된 페닐기는 카르바메이트의 산소 원자에 직접 부착된다. 화합물의 다른 아군에서, n은 1이고, 따라서 임의로 치환된 페닐기는 벤질기의 일부를 형성한다. $-(CH_2)_n-R^8$기 (여기서, R^8은 페닐기임)의 특정 예는 비치환된 페닐, 4-플루오로페닐 및 벤질이다.

<410> 다른 대체적 화합물에서, R^{7a}가 $-(CH_2)_n-R^8$기 (여기서, n은 0 또는 1임)인 경우, R^8은 O, N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하고, 메틸, 메톡시, 불소, 염소 또는 NR^5R^6기에 의해 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴기일 수 있다. 헤테로아릴기의 예는 일반적인 선호 및 정의 부분에서 상기 기재된 바와 같다. 한 특정 헤테로아릴기는 티아졸기, 보다 특히 5-티아졸기이며, 바람직하게는 n이 1인 경우이다.

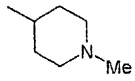
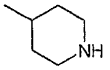
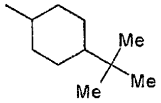
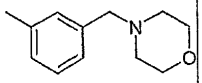
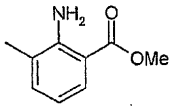
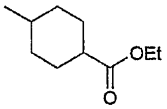
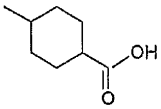
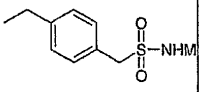
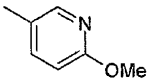
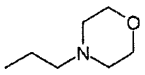
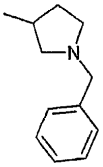
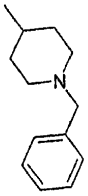
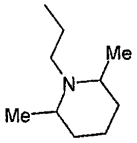
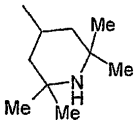
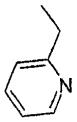
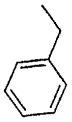
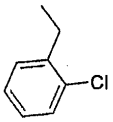
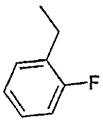
<411> $Y-R^{3a}$기의 특정 예는 하기 표 2에 제시된다. 표 2에서, 피라졸-3-카르복스아미드기의 질소 원자에 대한 기의 부착점은 기로부터 연장된 말단 단일 결합으로 나타낸다. 예를 들어, 표의 CA기는 4-플루오로페닐기이고, 표의 CB기는 4-메톡시벤질기이고, 표의 CC기는 4-(4-메틸피페라지노)-페닐메틸기이다.

【표 2-a】

$Y-R^{3a}$기의 예			
 CA	 CB	 CC	
CD	CE	 CF	 CG
H CH	 CI	 CJ	 CK

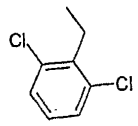
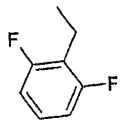
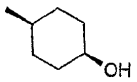
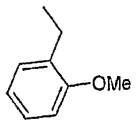
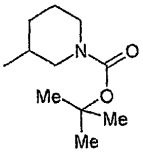
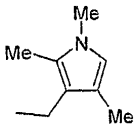
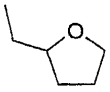
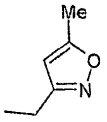
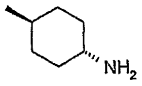
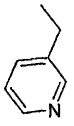
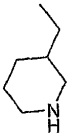
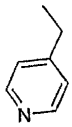
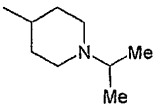
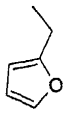
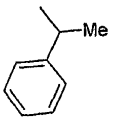
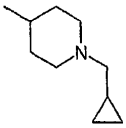
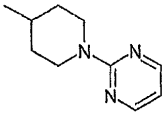
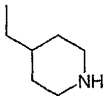
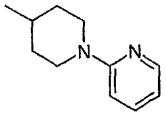
<412>

【표 2-b】

 CL	 CM	 CN	CO
 CP	 CQ	 CR	 CS
CT	 CU	 CV	 CW
 CX	 CY	 CZ	 DA
 DB	 DC	 DD	 DE

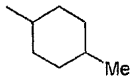
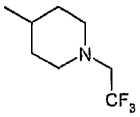
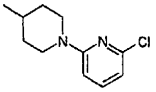
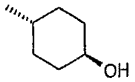
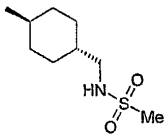
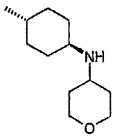
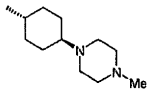
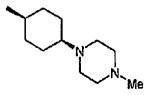
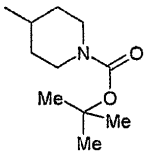
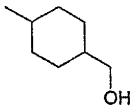
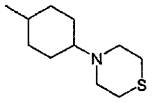
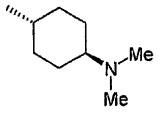
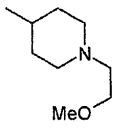
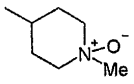
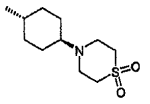
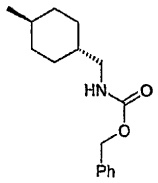
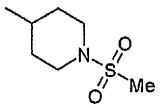
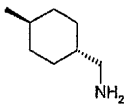
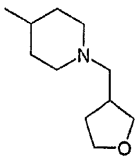
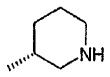
<413>

【표 2-c】

 DF	 DG	 DH	 DI
 DJ	 DK	 DL	 DM
 DN	 DO	 DP	 DQ
DR	 DS	 DT	 DU
 DV	 DW	 DX	 DY

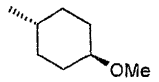
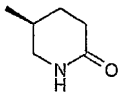
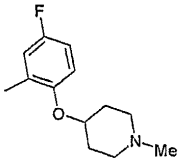
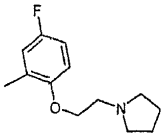
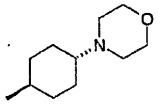
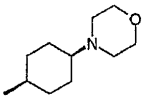
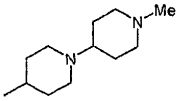
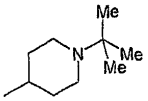
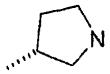
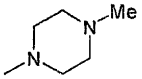
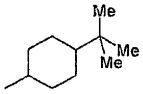
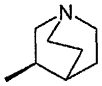
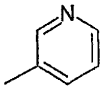
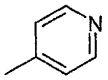
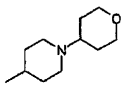
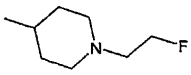
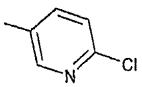
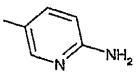
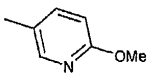
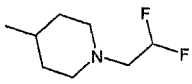
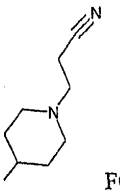
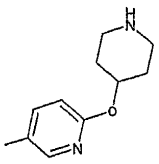
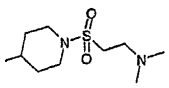
<414>

【표 2-d】

 DZ	 EA	 EB	 EC
 ED	 EE	 EF	 EG
 EH	 EI	 EJ	 EK
 EL	 EM	 EN	 EO
 EP	 EQ	 ER	 ES

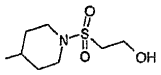
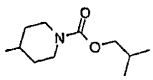
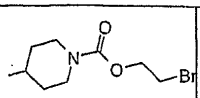
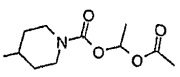
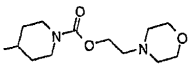
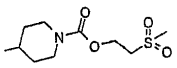
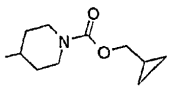
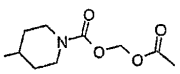
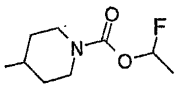
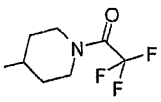
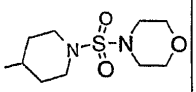
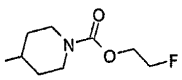
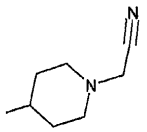
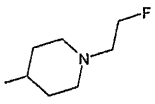
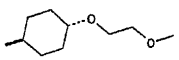
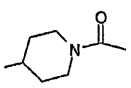
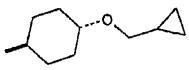
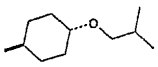
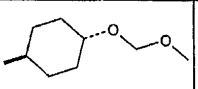
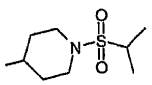
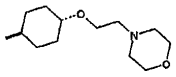
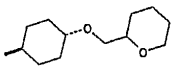
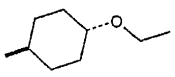
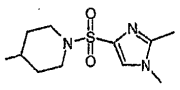
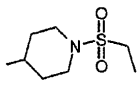
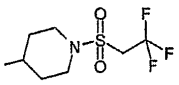
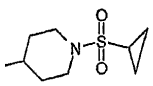
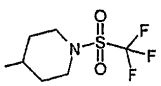
<415>

【표 2-e】

 ET	 EU	 EV	 EW
 EX	 EY	 EZ	 FA
 FB	 FC	 FD	FE
 FF	 FG	 FH	 FI
 FJ	 FK	 FL	 FM
 FN	 FO	 FP	 FQ

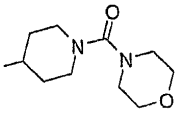
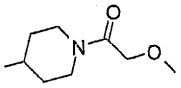
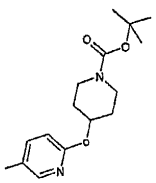
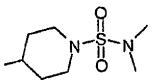
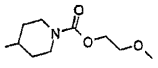
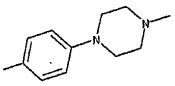
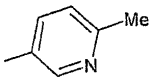
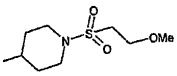
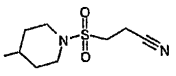
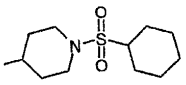
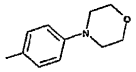
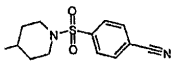
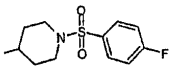
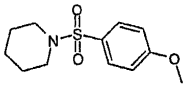
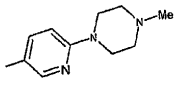
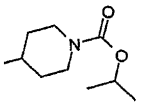
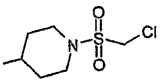
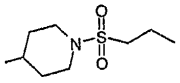
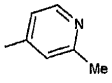
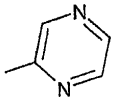
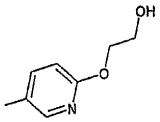
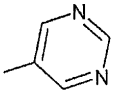
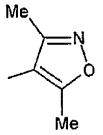
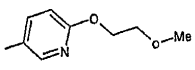
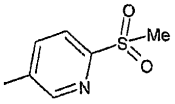
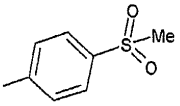
<416>

【표 2-f】

 FR	 FS	 FT	 FU
 FV	 FW	 FX	 FY
 FZ	 GA	 GB	 GC
 GD	 GE	 GF	 GG
 GH	 GI	 GK	 GL
 GM	 GN	 GO	 GP
 GQ	 GR	 GS	 GT

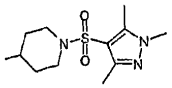
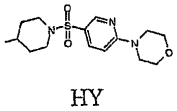
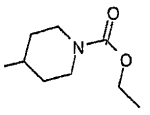
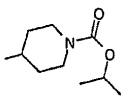
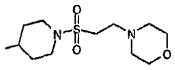
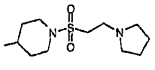
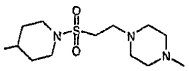
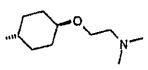
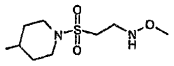
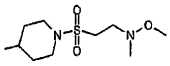
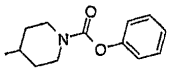
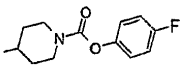
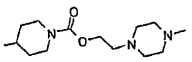
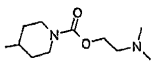
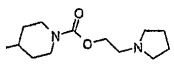
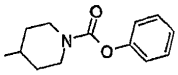
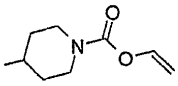
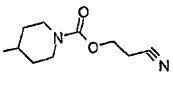
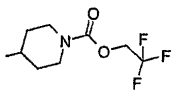
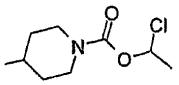
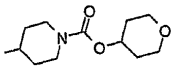
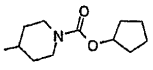
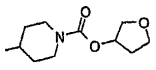
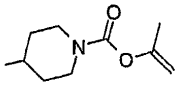
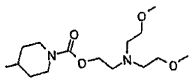
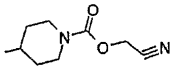
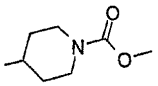
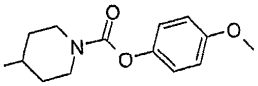
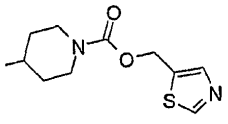
<417>

【표 2-g】

GU	 GV	 GW	 GX
 GY	 GZ	 HA	 HB
 HC	 HD	 HE	 HF
 HG	 HI	 HJ	 HK
 HL	 HM	 HN	 HO
 HP	 HQ	 HR	 HS
 HT	 HU	 HV	HW

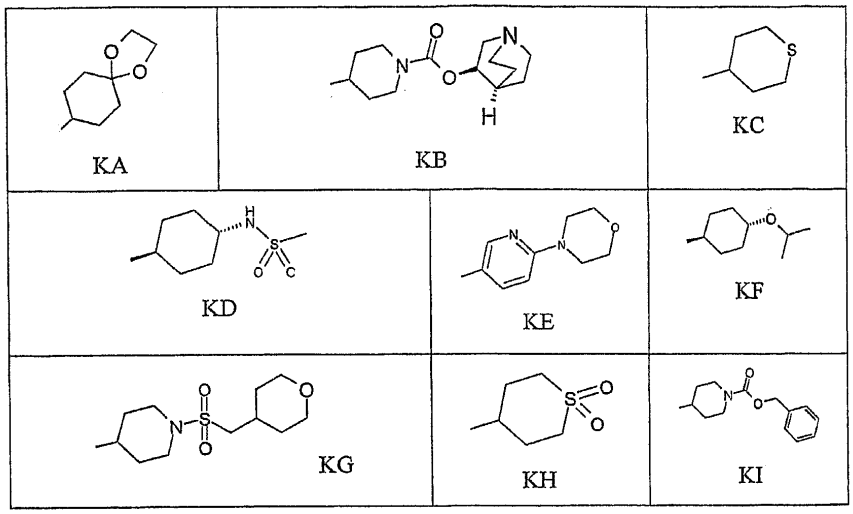
<418>

【표 2-h】

 HX	 HY	 HZ	 JA
 JB	 JC	 JD	 JE
 JF	 JG	 JH	 JI
 JJ	 JK	 JL	 JM
 JN	 JO	 JP	 JQ
 JR	 JS	 JT	 JU
 JV		 JW	 JX
 JY		 JZ	

<419>

【표 2-i】



<420>

<421> 표 2로부터 선택된 기에는 CA 내지 CV기가 포함된다.

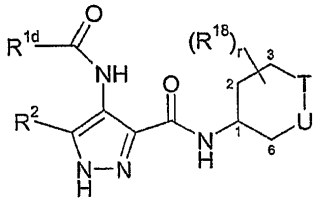
<422> 표 2에서 바람직한 기의 한 아군은 CL, CM, ES, ET, FC, FG 및 FH기로 이루어진다.

<423> 표 2로부터 선택된 다른 바람직한 기의 군에는 CL, CM 및 ES기가 포함되며, 가장 바람직하게는 CL 및 CM기이다.

<424> 다른 바람직한 기는 EP이다.

<425> 실시양태 (H)에서, 화학식 I의 화합물의 한 아군은 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매화물로 나타낼 수 있다.

화학식 IV



<426>

<427> 식 중,

<428> R^{1d} 및 R^{2}는 본원에 정의된 바와 같고;

<429> 임의적인 제2 결합은 1번 및 2번 탄소 원자 사이에 존재할 수 있고;

<430> U 및 T 중 하나는 CH_2, CHR^{20}, $CR^{18}R^{20}$, NR^{21}, $N(O)R^{22}$, O 및 $S(O)_t$로부터 선택되고; U 및 T 중 다른 하나는 NR^{21}, O, CH_2, CHR^{18}, $C(R^{18})_2$, 및 C=O로부터 선택되고; r은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; t는 0, 1 또는 2이고;

<431> R^{18}은 수소, 할로겐 (특히, 불소), C_{1-3} 알킬 (예를 들어, 메틸) 및 C_{1-3} 알콕시 (예를 들어, 메톡시)로부터 선택되고;

<432> R^{20}은 수소, NHR^{21}, NOH, NOR^{21} 및 R^{a}-R^{b}로부터 선택되고;

<433> R^{21}는 수소 및 R^{d}-R^{b}로부터 선택되고;

<434> R^{d}는 결합, CO, $C(X^{2})X^{1}$, SO_2 및 SO_2NR^{c}로부터 선택되고;

<435> R^a, R^b 및 R^c는 상기에서 정의된 바와 같고;

<436> R^{22}는 히드록시, C_{1-2} 알콕시, 할로겐 또는 모노시클릭 5- 또는 6-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로 임의로 치환된 C_{1-4} 포화 히드로카르빌로부터 선택되나, 단, U 및 T는 동시에 O일 수 없다.

<437> 화학식 IV에서, r은 0, 1, 2, 3 또는 4일 수 있다. 한 실시양태에서, r은 0이다. 또다른 실시양태에서 r은 2이고, 추가의 실시양태에서 r은 4이다.

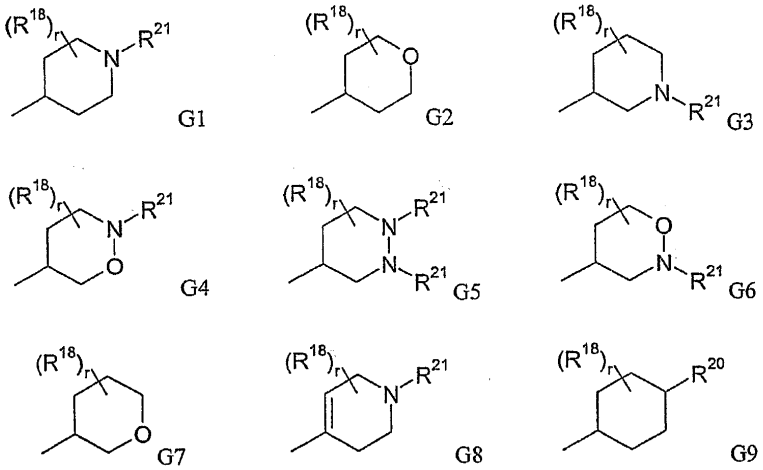
<438> 화학식 IV에서, 바람직한 화합물의 한 아군은 1번과 2번 탄소 원자 사이에 단 하나의 단일 결합이 있는 화합물군이다.

<439> 그러나, 화합물의 또다른 아군에서는 1번과 2번 탄소 원자 사이에 이중 결합이 있다.

<440> 화합물의 또다른 아군은 2번 탄소 (1번과 2번 탄소 원자 사이에 단일 결합이 있는 경우) 및/또는 6번 탄소에서 겜 (gem) 이치환으로 특성화된다. 바람직한 겜 이치환기에는 디플루오로 및 디메틸이 포함된다.

<441> 화합물의 추가의 아군은 T기에 대해 3번 탄소 원자, 즉, α 위치에 알콕시기, 예를 들어 메톡시기의 존재로 특성화된다.

<442> 화학식 IV의 화합물에서, 예를 들어 R^{3a}는 하기 고리계 중 임의의 것으로부터 선택된다.

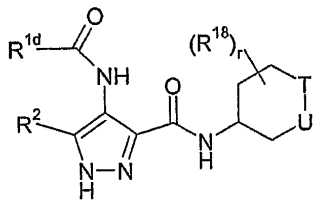


<443>

<444> 바람직한 고리계에는 G1 및 G3이 포함된다.

<445> 화학식 IV의 화합물의 바람직한 아군은 하기 화학식 IVa의 화합물, 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매화물로 나타낼 수 있다.

화학식 IVa



<446>

<447> 식 중,

<448> R^{1d} 및 R^2는 상기에서 정의한 바와 같고;

<449> U 및 T 중 하나는 CH_2, CHR^{20}, $CR^{18}R^{20}$, NR^{21}, $N(O)R^{22}$, O 및 $S(O)_t$로부터 선택되고; U 및 T 중 다른 하나는 CH_2,

CHR^{18}, $C(R^{18})_2$ 및 C=O로부터 선택되고; r은 0, 1 또는 2이고; t는 0, 1 또는 2이고;

<450> R^{18}은 수소 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

<451> R^{20}은 수소 및 R^a-R^b로부터 선택되고;

<452> R^{21}는 수소 및 R^d-R^b로부터 선택되고;

<453> R^d는 결합, CO, $C(X^2)X^1$, SO_2 및 SO_2NR^c로부터 선택되고;

<454> R^a, R^b 및 R^c는 상기에서 정의된 바와 같고;

<455> R^{22}는 히드록시, C_{1-2} 알콕시, 할로겐, 또는 모노시클릭 5- 또는 6-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로 임의로 치환된 C_{1-4} 포화 히드로카르빌로부터 선택된다.

<456> 화학식 IVa에서, T는 바람직하게는 CH_2, CHR^{20}, $CR^{18}R^{20}$, NR^{21}, $N(O)R^{22}$, O 및 $S(O)_t$로부터 선택되고; U는 바람직하게는 CH_2, CHR^{18}, $C(R^{18})_2$ 및 C=O로부터 선택된다.

<457> 치환기 R^{18} 및 R^{21}에 대한 정의에서, R^b는 바람직하게는 수소; 3개 내지 7개의 고리원을 갖는 모노시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기; 및 히드록시, 옥소, 할로겐, 아미노, 모노- 또는 디-C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 및 3개 내지 7개의 고리원 (보다 바람직하게는 3개 내지 6개의 고리원)을 갖는 모노시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌 (보다 바람직하게는 포화 아시클릭 C_{1-4}기)로부터 선택되고, 상기 C_{1-4} 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 하나 이상은 O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ (여기서, R^c는 수소 및 C_{1-4} 히드로카르빌로부터 선택되고; X^1은 O, S 또는 NR^c이며, X^2는 =O, =S 또는 $=NR^c$임)으로 임의로 대체될 수 있고;

<458> R^{18}은 바람직하게는 수소 및 메틸로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 수소이다.

<459> R^{20}은 바람직하게는 수소; 히드록시; 할로겐; 시아노; 아미노; 모노-C_{1-4} 포화 히드로카르빌아미노; 디-C_{1-4} 포화 히드로카르빌아미노; 모노시클릭 5- 또는 6-원 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기; 히드록시, C_{1-2} 알콕시, 할로겐 또는 모노시클릭 5- 또는 6-원의 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로 임의로 치환된 C_{1-4} 포화 히드로카르빌로부터 선택된다.

<460> R^{20}의 특정 예는 수소, 히드록시, 아미노, C_{1-2} 알킬아미노 (예를 들어, 메틸아미노) C_{1-4} 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸), C_{1-2} 알콕시 (예를 들어, 메톡시), C_{1-2} 알킬술폰아미도 (예를 들어, 메탄술폰아미도), 히드록시-C_{1-2} 알킬 (예를 들어, 히드록시메틸), C_{1-2}-알콕시-C_{1-2} 알킬 (예를 들어, 메톡시메틸 및 메톡시에틸), 카르복시, C_{1-4} 알콕시카르보닐 (예를 들어, 에톡시카르보닐) 및 아미노-C_2-알킬 (예를 들어, 아미노메틸)이다.

<461> R^{21}의 특정 예는 수소; 플루오로, 또는 5 또는 6 원의 포화 헤테로시클릭기로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬 (예를 들어, (i) 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 부틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 및 테트라히드로푸라닐메틸; 및/또는 (ii) 2-플루오로에틸 및 2,2-디플루오로에틸로부터 선택된 기); 시클로프로필메틸; 치환된 또는 비치환된 피리딜-C_{1-2} 알킬 (예를 들어, 2-피리딜메틸); 치환된 또는 비치환된 페닐-C_{1-2} 알킬 (예를 들어, 벤질); C_{1-4} 알콕시카르보닐 (예를 들어, 에톡시카르보닐 및 t-부틸옥시카르보닐); 치환된 및 비치환된 페닐-C_{1-2} 알콕시카르보닐 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐); 치환된 및 비치환된 5- 및 6-원의 헤테로아릴기, 예컨대 피리딜 (예를 들어, 2-피리딜 및 6-클로로-2-피리딜) 및 피리미디닐 (예를 들어, 2-피리미디닐); C_{1-2}-알콕시-C_{1-2} 알킬 (예를 들어,

메톡시메틸 및 메톡시에틸); C_{4-4} 알킬술포닐 (예를 들어, 메탄술포닐)이다.

<462> 실시양태 (H)에 대한 각각의 상기 예 및 선호에서, R^{1d}는 R^{1e}-$(CH_2)_nCH(CN)$-기이고, 여기서 n은 0, 1 또는 2이고, R^{1e}는 3개 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이다.

<463> 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기는 일반적인 선호 및 정의 부분에 기재된 바와 같을 수 있다.

<464> 바람직하게는 n은 0이다.

<465> 특정 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기는 3개 내지 7개의 고리원을 갖는 포화 모노시클릭기, 예컨대 시클로알킬기이다.

<466> 한 특정 시클로알킬기는 시클로프로필기이다.

<467> 화학식 I의 화합물을 구성하는 다양한 관능기 및 치환기는 일반적으로 화학식 I의 화합물의 분자량이 1000을 초과하지 않는 것으로 선택된다. 보다 일반적으로, 상기 화합물의 분자량은 750 미만, 예를 들어 700 미만, 650 미만, 600 미만 또는 550 미만일 것이다. 보다 바람직하게는, 상기 분자량은 525 미만, 예를 들어 500 이하이다.

<468> 본 발명의 특정 화합물은 하기 예에서 예시된 바와 같다.

<469> 본 발명의 특정 화합물의 한 군은 실시예 1 내지 132의 화합물의 군이다. 이 화합물의 군에서, 한 아군은 실시예 1 내지 114의 화합물로 이루어진다. 다른 아군은 실시예 115 내지 132의 화합물로 이루어진다. 추가적 아군은 실시예 133 내지 137의 화합물로 이루어진다.

<470> 본 발명의 바람직한 화합물에는

<471> 4-(2,3-디플루오로-6-메톡시-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-아미드;

<472> 4-(3-클로로-2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-아미드;

<473> 4-(2-클로로-3,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-아미드;

<474> 및 그의 염, 용매화물, 호변이성질체 및 N-옥시드가 포함된다.

<475> 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물 및 동위체

<476> 화학식 I의 화합물 및 그의 아군에 대한 언급은 또한 그의 이온 형태, 염, 용매화물, 이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물, 동위체 및 보호된 형태 (예를 들면, 하기에 개시된 바와 같음); 바람직하게는 그의 염, 호변이성질체, 이성질체, N-옥시드 또는 용매화물; 보다 바람직하게는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매화물을 포함한다.

<477> 다수의 화학식 I의 화합물은 염, 예를 들어 산부가염, 또는 특정 경우에 유기 및 무기 염기 염, 예컨대 카르복실레이트, 술포네이트 및 포스페이트염의 형태로 존재할 수 있다. 상기 모든 염은 본 발명의 범위 내에 있고, 화학식 I의 화합물에 대한 언급은 상기 화합물의 염 형태를 포함한다.

<478> 본 발명의 염은 염기성 또는 산성 잔기를 함유하는 모 화합물로부터 종래의 화학적 방법, 예컨대 문헌 [Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002]에 기재된 방법에 의해 합성될 수 있다. 일반적으로, 그러한 염은 물 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 (일반적으로는, 비수성 매질, 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴이 사용됨) 중에서 상기 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 적합한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

<479> 산부가염은 다양한 무기 및 유기산 모두와 함께 형성될 수 있다. 산부가염의 예에는 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산 (예를 들어, L-아스코르브산), L-아스파르트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 부탄산, (+) 캄포르산, 캄포르-술폰산, (+)-(1S)-캄포르-10-술폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디술폰산, 에탄술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, 글루쿠론산 (예를 들어, D-글루쿠론산), 글루탐산 (예를 들어, L-글루탐산), α-옥소글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 이세티온산, (+)-L-락트산, (±)-DL-락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, (-)-L-말산, 말론산,

(±)-DL-만델산, 메탄술폰산, 나프탈렌-2-술폰산, 나프탈렌-1,5-디술폰산, 1-히드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오르트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 인산, 프로피온산, L-피로글루탐산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바식산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 탄닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔술폰산, 운데실렌산 및 발레르산, 및 아실화 아미노산 및 양이온 교환 수지로 이루어진 군으로부터 선택된 산과 형성되는 염이 포함된다.

<480> 염의 한 특정 군은 아세트산, 염산, 요오드화수소산, 인산, 질산, 황산, 시트르산, 락트산, 숙신산, 말레산, 말산, 이세티온산, 푸마르산, 벤젠술폰산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산 (메실레이트), 에탄술폰산, 나프탈렌술폰산, 발레르산, 아세트산, 프로판산, 부탄산, 말론산, 글루쿠론산 및 락토비온산으로부터 형성된 염으로 이루어진다.

<481> 염의 한 아군은 염산, 아세트산, 메탄술폰산, 아디프산, L-아스파르트산 및 DL-락트산으로부터 형성된 염으로 이루어진다.

<482> 염의 또다른 아군은 아세트산, 메실레이트, 에탄술폰산, DL-락테이트, 아디프산, D-글루코네이트 및 염산염으로 이루어진다.

<483> 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 아군 및 예의 액체 (예를 들어, 수성) 조성물의 제조에 사용하기 위한 바람직한 염은 제시된 액체 담체 (예를 들어, 물)에서 상기 담체의 10 mg/ml 초과, 보다 일반적으로 15 mg/ml 초과, 바람직하게는 20 mg/ml 초과인 용해도를 갖는 염이다.

<484> 본 발명의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 아군 및 예를 10 mg/ml 초과, 보다 일반적으로 15 mg/ml 초과, 바람직하게는 20 mg/ml 초과의 농도인 염의 형태로 함유하는 수용액을 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

<485> 예를 들어, 화합물이 음이온성이거나, 또는 음이온성이 될 수 있는 관능기를 갖는 경우 (예를 들어, -COOH는 $-COO^-$일 수 있음), 염은 적합한 양이온과 형성될 수 있다. 적합한 무기 양이온의 예에는 비제한적으로 알칼리 금속 이온, 예컨대 Na^+ 및 K^+, 알칼리 토금속 양이온, 예컨대 Ca^{2+} 및 Mg^{2+}, 및 기타 양이온, 예컨대 Al^{3+}가 포함된다. 적합한 유기 양이온의 예에는 비제한적으로 암모늄 이온 (즉, NH_4^+) 및 치환된 암모늄 이온 (예를 들어, NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+)이 포함된다. 특정 적합한 치환된 암모늄 이온의 예는 에틸아민, 디에틸아민, 디시클로헥실아민, 트리에틸아민, 부틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 페닐벤질아민, 클로린, 메글루민 및 트로메타민 뿐만 아니라, 아미노산, 예컨대 리신 및 아르기닌으로부터 유래된 이온이다. 일반적인 4차 암모늄 이온의 예는 $N(CH_3)_4^+$이다.

<486> 화학식 I의 화합물이 아민 관능성을 함유하는 경우, 이들은 당업계에 익히 공지된 방법에 따라, 예를 들어 알킬화제와 반응시켜 4차 암모늄 염을 형성할 수 있다. 상기 4차 암모늄 화합물은 화학식 I의 범위에 속한다.

<487> 본 발명의 화합물의 염 형태는 일반적으로 제약상 허용되는 염이고, 제약상 허용되는 염의 예는 문헌 [Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19]에 개시되어 있다. 그러나, 비-제약상 허용되는 염은 또한 중간체 형태로서 제조된 후, 제약상 허용되는 염으로 전환될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 정제 또는 분리에서 유용할 수 있는 상기 비-제약상 허용되는 염 형태는 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

<488> 아민 관능성을 함유하는 화학식 I의 화합물은 또한 N-옥시드를 형성할 수 있다. 본원에서 아민 관능성을 함유하는 화학식 I의 화합물에 대한 언급은 또한 N-옥시드를 포함한다.

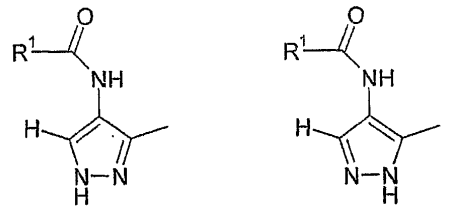
<489> 화합물이 수가지 아민 관능성을 함유하는 경우, 하나 이상의 질소 원자는 산화되어 N-옥시드를 형성할 수 있다. N-옥시드의 특정 예는 3차 아민 또는 질소-함유 헤테로사이클의 질소 원자의 N-옥시드이다.

<490> N-옥시드는 상응하는 아민을 산화제, 예컨대 과산화수소 또는 과-산 (예를 들어, 과산화카르복실산)으로 처리하여 형성할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages] 참조). 보다 특히, N-옥시드는 문헌 [L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514)]의 방법에 따라 아민 화합물을, 예를 들어 불활성 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 m-클로로퍼옥시벤조산 (MCPBA)과 반응시켜 제조할 수 있다.

<491> 화학식 I의 화합물은 다수의 상이한 기하이성질체 형태 및 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 화학식 I의 화

합물에 대한 언급은 이러한 모든 형태를 포함한다. 명확히 하기 위해, 화합물은 수가지 기하이성질체 또는 호변이성질체 중 하나로 존재할 수 있고, 단 하나만이 특별히 기재되거나 나타나더라도, 다른 모든 것들이 화학식 I에 포함된다.

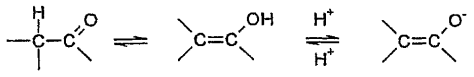
<492> 예를 들어, 화학식 I의 화합물에서 피라졸 고리는 하기 두 호변이성질체 A 및 B 형태로 존재할 수 있다. 간단히 말해서, 화학식 I은 형태 A를 예시하지만, 화학식은 두 호변이성질체 형태를 모두 포함하는 것으로 인식되어야 한다.



A B

<493>

<494> 호변이성질체 형태의 기타 예에는, 예를 들어 하기 호변이성질체 쌍과 같이 케토-, 에놀- 및 에놀레이트-형태가 포함된다: 케토/에놀 (하기에 예시됨), 이민/엔아민, 아미드/이미노 알코올, 아미딘/아미딘, 니트로소/옥심, 티오케톤/에네티올, 및 니트로/아시-니트로.



케토 에놀 에놀레이트

<495>

<496> 화학식 I의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 함유하고, 2개 이상의 광학 이성질체 형태로 존재할 수 있는 경우, 문맥을 달리 나타내지 않는 한, 화학식 I의 화합물에 대한 언급은 그의 모든 광학 이성질체 형태 (예를 들어, 거울상이성질체, 에피머 및 부분입체이성질체), 각각의 광학 이성질체 중 하나, 또는 혼합물 (예를 들어, 라세미 혼합물) 또는 2개 이상의 광학 이성질체를 포함한다.

<497> 광학 이성질체는 그의 광학 활성 (즉, + 및 - 이성질체, 또는 d 및 l 이성질체)에 의해 특성화되고 확인될 수 있거나, 또는 문헌 [Cahn, Ingold and Prelog, see Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114] 및 또한 문헌 [Cahn, Ingold & Prelog, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 385-415]에 의해 개발된 "R 및 S" 명명법을 사용하여 그의 절대 입체화학으로 특성화될 수 있다.

<498> 광학 이성질체는 키랄 크로마토그래피 (키랄 지지체 상의 크로마토그래피)를 비롯한 다수의 기술로 분리될 수 있고, 상기 기술은 당업계에 익히 공지되어 있다.

<499> 키랄 크로마토그래피에 대해 별도로, 광학 이성질체는 키랄 산, 예컨대 (+)-타르타르산, (-)-피로글루탐산, (-)-디-톨루오일-L-타르타르산, (+)-만델산, (-)-말산 및 (-)-캄포르술폰산과 부분입체이성질체 염을 형성하고, 선호적 결정화에 의해 부분입체이성질체를 분리하고, 이어서 염을 해리시켜 유리 염기의 개별적 거울상이성질체를 수득함으로써 분리될 수 있다.

<500> 화학식 I의 화합물이 2개 이상의 광학 이성질체 형태로 존재하는 경우, 한 쌍의 거울상이성질체 중 하나의 거울상이성질체가 다른 거울상이성질체 보다, 예를 들어 생물학적 활성에서 이점을 나타낼 수 있다. 따라서, 특정 상황에서 한 쌍의 거울상이성질체 중 하나, 또는 다수의 부분입체이성질에 중 하나만을 치료제로서 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 본 발명은 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 화학식 I의 화합물을 함유하는 조성물을 제공하고, 여기서 화학식 I의 화합물의 55% 이상 (예를 들어, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 이상)은 하나의 광학 이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체)로서 존재한다. 한 일반적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 총량 중 99% 이상 (예를 들어, 실질적으로 모두)은 하나의 광학 이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체)로서 존재할 수 있다.

<501> 본 발명의 화합물은 하나 이상의 동위체 치환을 갖는 화합물을 포함하고, 특정 원소에 대한 언급은 그의 범주 내에 원소의 모든 동위체를 포함한다. 예를 들어, 수소에 대한 언급은 그의 범주 내에 ^{1}H, ^{2}H (D) 및 ^{3}H (T)를

포함한다. 이와 유사하게, 탄소 및 산소에 대한 언급은 그의 범주 내에 각각 ^{12}C, ^{13}C 및 ^{14}C, 및 ^{16}O 및 ^{18}O를 포함한다.

<502> 동위체는 방사성 또는 비-방사성일 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서 화합물은 방사성 동위체를 함유하지 않는다. 상기 화합물은 치료 용도로 바람직하다. 그러나, 또다른 실시양태에서 상기 화합물은 하나 이상의 방사성 동위체를 함유할 수 있다. 상기 방사성 동위체를 함유하는 화합물은 진단 환경에서 유용할 수 있다.

<503> 카르복실산기 또는 히드록실기를 보유하는 화학식 I의 화합물의 에스테르, 예컨대 카르복실산 에스테르 및 아실옥시 에스테르도 또한 화학식 I에 포함된다. 에스테르의 예는 -C(=O)OR기 (여기서, R은 에스테르 치환기, 예를 들어 C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로시클릴기, 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기임)를 함유하는 화합물이다. 에스테르기의 특정 예에는 비제한적으로 $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 및 -C(=O)OPh가 포함된다. 아실옥시 (역 에스테르)기의 예는 -OC(=O)R (여기서, R은 아실옥시 치환기, 예를 들어 C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로시클릭, 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기임)로 나타낸다. 아실옥시기의 특정 예에는 비제한적으로 $-OC(=O)CH_3$ (아세톡시), $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, -OC(=O)Ph 및 $-OC(=O)CH_2Ph$가 포함된다.

<504> 화합물, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 상기 화합물의 착물 (예를 들어, 내포 착물 또는 화합물, 예컨대 시클로덱스트린과의 클레이스레이트, 또는 금속과의 착물), 및 상기 화합물의 전구약물의 임의의 다형 형태도 또한 화학식 I에 포함된다. "전구약물"은, 예를 들어 생체 내에서 화학식 I의 생물학적 활성 화합물로 전환되는 임의의 화합물을 의미한다.

<505> 예를 들어, 특정 전구약물은 활성 화합물의 에스테르 (예를 들어, 제약상 허용되는 대사 불안정 에스테르)이다. 대사 중, 에스테르기 (-C(=O)OR)는 절단되어 활성 약물을 생성한다. 이러한 에스테르는, 예를 들어 적합하다면 모 화합물 내에 존재하는 임의의 기타 반응기의 보호 및 이어서 필요한 경우 탈보호하여 모 화합물 내 임의의 카르복실산기 (-C(=O)OH)의 에스테르화로 형성될 수 있다.

<506> 이러한 대사 불안정 에스테르의 예에는 화학식 -C(=O)OR의 화합물이 포함되고, 여기서 R은

<507> C_{1-7}알킬

<508> (예를 들어, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);

<509> C_{1-7}아미노알킬

<510> (예를 들어, 아미노에틸; 2-(N,N-디에틸아미노)에틸; 2-(4- 모르폴리노)에틸); 및

<511> 아실옥시-C_{1-7}알킬

<512> (예를 들어, 아실옥시메틸;

<513> 아실옥시에틸;

<514> 피발로일옥시메틸;

<515> 아세톡시메틸;

<516> 1-아세톡시에틸;

<517> 1-(1-메톡시-1-메틸)에틸-카르보닐옥시에틸;

<518> 1-(벤조일옥시)에틸; 이소프로폭시-카르보닐옥시메틸;

<519> 1-이소프로폭시-카르보닐옥시에틸; 시클로헥실-카르보닐옥시메틸;

<520> 1-시클로헥실-카르보닐옥시에틸;

<521> 시클로헥실옥시-카르보닐옥시메틸;

<522> 1-시클로헥실옥시-카르보닐옥시에틸;

<523> (4-테트라히드로피라닐옥시)카르보닐옥시메틸;

<524> 1-(4-테트라히드로피라닐옥시)카르보닐옥시에틸;

<525> (4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시메틸; 및

<526> 1-(4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시에틸)이다.

<527> 또한, 특정 전구약물은 효소에 의해 활성화되어 활성 화합물, 또는 추가의 화학 반응 후 활성 화합물을 생성하는 화합물 (예를 들어, ADEPT, GDEPT, LIDEPT 등)을 생성한다. 예를 들어, 전구약물은 당 유도체 또는 기타 글리코시드 접합체일 수 있거나, 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다.

<528> 생물학적 활성

<529> 화학식 I의 화합물 및 그의 아군은 시클린 의존성 키나제의 억제제이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 시클린 의존성 키나제, 특히 CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 및 CDK9, 보다 특히 CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 및 CDK9로부터 선택된 시클린 의존성 키나제의 억제제이다.

<530> 바람직한 화합물은 CDK1, CDK2, CDK4 및 CDK9로부터 선택된 하나 이상의 CDK 키나제, 예를 들어, CDK1 및/또는 CDK2를 억제하는 화합물이다.

<531> 본 발명의 화합물은 또한 글리코겐 합성효소 키나제-3 (GSK3)에 대한 활성을 갖는다.

<532> CDK 및 글리코겐 합성효소 키나제를 조정하거나 억제하는 이들의 활성 결과로서, 이들은 비정상적으로 분열하는 세포에서 세포 주기를 중지하거나, 세포 주기의 제어를 회복시키는 데 유용한 것으로 예상된다. 따라서, 상기 화합물은 증식성 질환, 예컨대 암을 치료하거나 예방하는 데 있어서 유용성이 증명될 것으로 예상된다. 또한, 본 발명의 화합물은, 예컨대 바이러스 감염, 타입 II 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병, 자가면역 질환, 두부 외상, 뇌졸중, 간질, 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머, 운동 신경 질환, 진행성 핵상 마비, 피질기저핵 변성 및 피크병과 같은 증상, 예를 들어 자가면역 질환, 신경변성 질환을 치료하는 데 유용할 것으로 파악된다.

<533> 본 발명의 화합물이 유용할 것으로 파악되는 질환 상태 및 증상의 한 아군은 바이러스 감염, 자가면역 질환 및 신경병성 질환으로 이루어진다.

<534> CDK는 세포 주기, 세포자멸, 전사, 분화 및 CNS 기능을 조절하는 역할을 한다. 따라서, CDK 억제제는 증식, 세포자멸 또는 분화 장애, 예컨대 암과 같은 질환 치료에 유용할 수 있다. 특정 RB+ve 종양은 특히 CDK 억제제에 민감할 수 있다. RB-ve 종양도 또한 CDK 억제제에 민감할 수 있다.

<535> 억제될 수 있는 암의 예에는 비제한적으로 암종, 예를 들어 방광암, 유방암, 결장암 (예를 들어, 직장결장암종, 예컨대 결장 선암종 및 결장 샘종), 신장암, 표피암, 간암, 폐암, 예를 들어 선암종, 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암, 식도암, 쓸개암, 난소암, 췌장암, 예를 들어 외분비 췌장암, 위암, 자궁경부암, 갑상선암, 전립선암 또는 피부암, 예를 들어 편평상피세포암; 림프계 조혈 종양, 예를 들어 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, B-세포 림프종 (예컨대, 미만성 거대 B 세포 림프종), T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발상 세포 림프종 또는 버키트 림프종; 골수계 조혈 종양, 예를 들어 급성 및 만성 골수백혈병, 골수형성이상 증후군 또는 전골수구성 백혈병; 갑상샘 소포암; 중간엽 기원 종양, 예를 들어 섬유육종 또는 횡문근육종, 중추 또는 말초 신경계 종양, 예를 들어 성상세포종, 신경모세포종, 신경아교종 또는 신경집종; 흑색종; 정상피종; 기형암종; 뼈육종; 색소성 건피증; 각화극세포종; 갑상샘 소포암; 또는 카포시육종이 포함된다.

<536> 상기 암은 CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 및 CDK6으로부터 선택된 임의의 하나 이상의 시클린 의존성 키나제, 예를 들어 CDK1, CDK2, CDK4 및 CDK5로부터 선택된 하나 이상의 CDK 키나제, 예를 들어 CDK1 및/또는 CDK2의 억제에 민감한 암일 수 있다.

<537> 특정 암이 시클린 의존성 키나제의 억제에 민감한지 여부는 하기 실시예에 제시된 세포 성장 분석, 또는 서두의 "진단 방법" 부분에서 제시된 방법으로 결정될 수 있다.

<538> CDK는 또한 세포자멸, 증식, 분화 및 전사에서 역할을 하는 것으로 공지되어 있으므로, CDK 억제제는 또한 암 이외의 하기 질환의 치료에 유용할 수 있다; 바이러스 감염, 예를 들어 헤르페스 바이러스, 폭스 바이러스, 엡스타인-바르 (Epstein-Barr) 바이러스, 신드비스 (Sindbis) 바이러스, 아데노바이러스, HIV, HPV, HCV 및 HCMV; HIV-감염 개체에서 AIDS 발병 예방; 만성 염증성 질환, 예를 들어 전신홍반루푸스, 자가면역 매개된 사구체신염, 류마티스 관절염, 건선, 염증성 창자병 및 자가면역 당뇨병; 심혈관 질환, 예를 들어 심장비대, 재협착, 아테롬성동맥경화증; 신경변성 질환, 예를 들어 알츠하이머 병, AIDS-관련 치매, 파킨슨병, 근위측성 측삭경화증, 색소성망막염, 척수근육위축증 및 소뇌변성; 사구체신염; 골수형성이상 증후군, 허혈손상 관련 심

근경색증, 뇌졸중 및 재관류 손상, 부정맥, 아테롬성동맥경화증, 독성-유도 또는 알코올 관련 간질환, 혈액학적 질환, 예를 들어 만성 빈혈 및 재생불량성 빈혈; 근골격계 퇴행성 질환, 예를 들어 골다공증 및 관절염, 아스피린-민감성 비부비동염, 낭성섬유증, 다발경화증, 신장 질환 및 암 통증.

<539> 또한 특정 시클린 의존성 키나제 억제제가 다른 항암제와 조합하여 사용할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 예를 들어, 시클린 의존성 키나제 억제제인 플라보피리돌은 조합 요법에서 다른 항암제과 함께 사용된다.

<540> 따라서, 비정상적 세포 성장을 포함하는 질환 또는 증상 치료를 위한 본 발명의 제약 조성물, 용도 또는 방법에서, 한 실시양태의 비정상적 세포 성장을 포함하는 질환 또는 증상은 암이다.

<541> 암의 한 군에는 인간 유방암 (예를 들어, 원발성 유방 종양, 결절-음성 유방암, 유방 침습관 샘암종, 비-자궁내막양 유방암); 및 외투 세포 림프종이 포함된다. 또한, 기타 암은 직장결장암 및 자궁내막암이다.

<542> 암의 다른 아군에는 림프계 조혈 종양, 예를 들어 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 외투 세포 림프종 및 B-세포 림프종 (예컨대, 미만성 거대 B 세포 림프종)이 포함된다.

<543> 한 특정 암은 만성 림프구성 백혈병이다.

<544> 다른 특정 암은 외투 세포 림프종이다.

<545> 다른 특정 암은 미만성 거대 B 세포 림프종이다.

<546> 암의 또다른 아군에는 유방암, 난소암, 결장암, 전립선암, 식도암, 편평상피세포암 및 비-소세포 폐암이 포함된다.

<547> 시클린 의존성 키나제 및 글리코겐 합성효소 키나제-3의 억제제로서 본 발명의 화합물의 활성은 하기 실시예에서 제시되는 분석을 이용하여 측정할 수 있고, 제시된 화합물에 의해 나타난 활성 수준은 IC_{50} 값으로 정의될 수 있다. 본 발명의 바람직한 화합물은 IC_{50} 값이 1 마이크로몰 미만, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰 미만인 화합물이다.

<548> 본 발명의 화합물의 이점

<549> 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 아군은 선행 화합물보다 이점을 갖는다.

<550> 잠재적으로 본 발명의 화합물은 경구 노출에 적합한 물리화학적 특성을 갖는다.

<551> 본 발명의 화합물은 HCT-116 세포의 증식에 대한 IC_{50}보다, 예를 들어 약 100배 더 높은 전사에 대한 IC_{50}을 갖는다. 이는 화합물이 보다 우수한 수용성을 가짐으로써 보다 많은 투여량 및 보다 긴 투여기간 동안 투여될 수 있는 이점을 갖는다.

<552> 특히, 화학식 I의 화합물은 선행 화합물과 비교하여 증진된 경구 생물학적이용성을 나타낸다. 경구 생물학적이용성은 화합물을 정맥내 (i.v.) 경로에 의해 투여하는 경우에 대한, 경구 경로에 의해 투여하여 혈장에 노출시키는 화합물의 혈장 노출의 비율 (F)로 정의될 수 있으며, 이는 백분율로 나타낸다.

<553> 30% 초과, 더욱 바람직하게는 40% 초과의 경구 생물학적이용성 (F 값)을 갖는 화합물은 비경구 투여 이외에, 또는 이에 더하여 경구 투여될 수 있다는 특별한 이점이 있다.

<554> 화학식 I의 화합물의 제조 방법

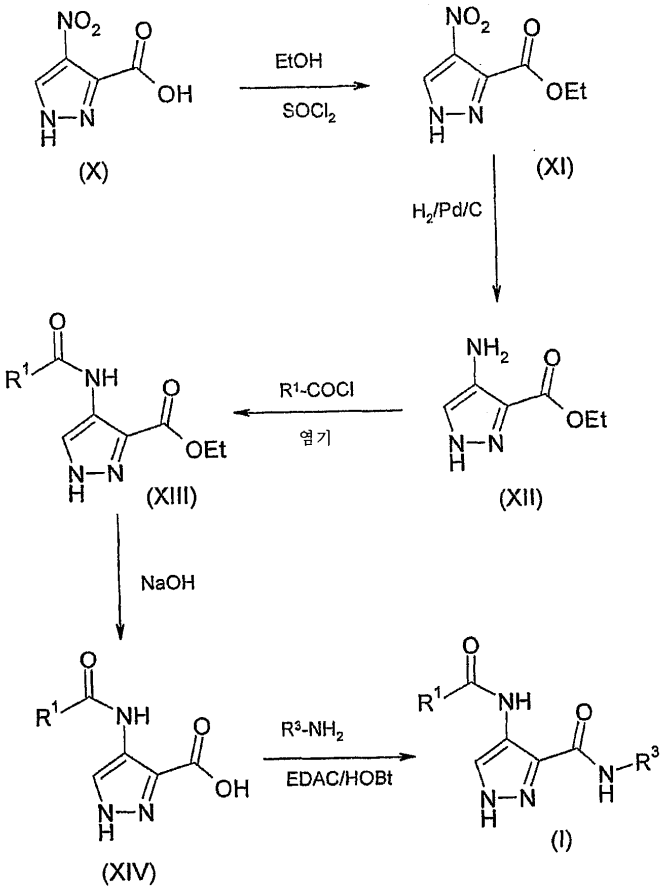
<555> 본원의 다른 모든 부분에서와 같이, 이 부분에서도 화학식 I에 대한 언급은 문맥을 달리 나타내지 않는 한, 본원에 정의된 바와 같은 그의 모든 아군 및 그의 예를 포함된다. 언급이 R^1, R^3, R^4, R^7기 또는 임의의 다른 "R"기에 대한 것인 경우, 해당 기의 정의는 문맥에서 달리 요구하지 않는 한, 상기 및 본원의 하기 부분에 제시된 바와 같다.

<556> 화학식 I의 화합물은 당업자에게 익히 공지된 합성 방법, 및 하기에 제시된 방법 및 참고로 본원에 포함되는 본 출원인의 출원인 PCT/GB2004/003179에 기재된 바와 같은 방법에 따라 제조될 수 있다.

<557> 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 반응식 1에 제시된 반응 순서에 의해 제조될 수 있다.

<558> 반응식 1에 제시된 합성 경로에 대한 출발 물질은 4-니트로-피라졸-3-카르복실산 (X)이며, 이는 시판되거나 상응하는 4-비치환된 피라졸 카르복시 화합물의 질산화에 의해 제조될 수 있다.

반응식 1



<559>

<560> 니트로-피라졸 카르복실산 (X)을 산 촉매 또는 티오닐 클로라이드의 존재 하에 적합한 알코올, 예컨대 에탄올과 반응시킴으로써 상응하는 에스테르 (XI), 예를 들어, 메틸 또는 에틸 에스테르 (제시된 것은 에틸 에스테르임)로 전환시킨다. 반응은 용매로 에스테르화 알코올을 사용하여 주변 온도에서 수행될 수 있다.

<561> 니트로-에스테르 (XI)는 니트로기를 아미노기로 전환시키기 위한 표준 방법에 의해 상응하는 아민 (XII)으로 환원될 수 있다. 따라서, 예를 들어 니트로기는 차콜 상 팔라듐 촉매 상에서 수소화에 의해 아민으로 환원될 수 있다. 수소화 반응은 용매, 예컨대 에탄올 중에서 주변 온도에서 수행될 수 있다.

<562> 생성된 아민 (XII)은 비-간섭 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에 화학식 R^1COCl의 산 클로라이드와 반응시킴으로써 아미드 (XIII)로 전환될 수 있다. 반응은 극성 용매, 예컨대 디옥산 중에서 실온 정도에서 수행될 수 있다. 산 클로라이드는 카르복실산 R^1CO_2H를 티오닐 클로라이드로 처리하거나, 촉매량의 디메틸 포름아미드의 존재 하에 옥살릴 클로라이드와 반응시키거나, 또는 산의 칼륨염을 옥살릴 클로라이드와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

<563> 상기 기재된 산 클로라이드 방법의 이용에 대한 별법으로는, 아민 (XII)은 펩티드 연결 형성에서 일반적으로 사용되는 유형의 아미드 커플링 시약의 존재 하에 카르복실산 R^1CO_2H와 반응시킴으로써 아미드 (XIII)로 전환될 수 있다. 그러한 시약의 예에는 1,3-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC) (문헌 [Sheehan et al, J. Amer. Chem Soc. 1955, 77, 1067]), 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드(본원에서는 EDC 또는 EDAC로 나타내지만, 당업계에서는 EDCI 및 WSCDI로도 공지됨) (문헌 [Sheehan et al, J. Org. Chem., 1961, 26, 2525]), 우로늄-기재 커플링제, 예컨대 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 및 포스포늄-기재 커플링제, 예컨대 1-벤조-트리아졸릴옥시트리스-(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP) (문헌 [Castro et al, Tetrahedron Letters, 1990, 31, 205])가 포함된다. 카르보디이미드-기재 커플링제는 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (HOAt) (문헌 [L. A. Carpino, J. Amer. Chem. Soc., 1993, 115, 4397]) 또는 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt) (문헌 [Konig et al, Chem. Ber., 103, 708, 2024-

2034])과 조합하여 이롭게 사용된다. 바람직한 커플링제에는 HOAt 또는 HOBt와 조합된 EDC (EDAC) 및 DCC가 포함된다.

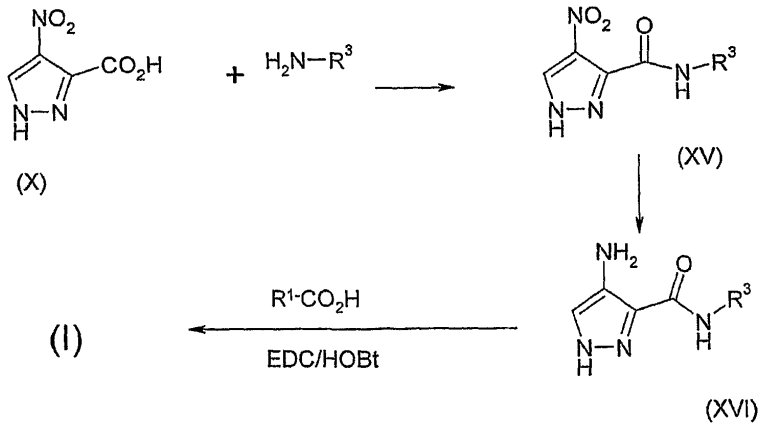
<564> 커플링 반응은 전형적으로는 비-수성, 비-양성자성 용매, 예컨대 아세토니트릴, 디옥산, 디메틸술폭시드, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드 또는 N-메틸피롤리딘, 또는 임의로 1종 이상의 혼화성 공용매와 함께 수성 용매 중에서 수행된다. 반응은 실온에서, 또는 반응물이 덜 반응성인 경우 (예를 들어, 전자를 끌어당기는 기, 예컨대 술폰아미드기를 보유하는 전자-부족 아닐린의 경우에서) 적당한 승온에서 수행될 수 있다. 반응은 비-간섭 염기, 예를 들어 3급 아민, 예컨대 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재 하에 수행될 수 있다.

<565> 아미드 (XIII)는 수성 알칼리 금속 히드록시드, 예컨대 수산화나트륨으로 처리함으로써 카르복실산 (XIV)으로 후속적으로 가수분해된다. 비누화 반응은 유기 공용매, 예컨대 알코올 (예를 들면, 메탄올)을 사용하여 수행될 수 있고, 반응 혼합물은 전형적으로 비-극단적 온도, 예를 들어 약 50-60℃ 정도로 가열된다.

<566> 이어서, 카르복실산 (XIV)은 상기 기재된 아미드 형성 조건을 이용하여 아민 R^3-NH_2와 반응시킴으로써 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. 따라서, 예를 들어 아미드 커플링 반응은 EDC 및 HOBt의 존재 하에 극성 용매, 예컨대 DMF 중에서 수행될 수 있다.

<567> 화학식 I의 화합물의 별도의 일반적인 경로는 반응식 2에 제시된다.

반응식 2



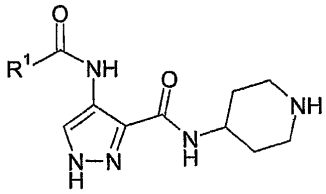
<568>

<569> 반응식 2에서, 니트로-피라졸-카르복실산 (X), 또는 그의 활성화된 유도체, 예컨대 산 클로라이드는 상기 기재된 아미드 형성 조건을 이용하여 아민 R^3-NH_2와 반응시켜 니트로-피라졸-아미드 (XV)를 수득한 후, 이를 니트로기 환원의 표준 방법, 예를 들어 상기 기재된 바와 같은 Pd/C 촉매 상의 수소화를 포함하는 방법을 이용하여 상응하는 아미노 화합물 (XVI)로 환원시킨다.

<570> 이어서, 아민 (XVI)을 반응식 1과 관련하여 상기 기재된 아미드-형성 조건 하에 화학식 R^1-CO_2H의 카르복실산 또는 그의 활성화된 유도체, 예컨대 산 클로라이드 또는 무수물과 커플링시킨다. 따라서, 예를 들어 산 클로라이드를 사용하는 것과 별도로, 커플링 반응은 EDAC (EDC) 및 HOBt의 존재 하에 용매, 예컨대 DMF 중에서 수행되어 화학식 I의 화합물을 수득한다.

<571> R^3이 술포닐 피페리디닐기 (i), 또는 아실 피페리딘기인 화학식 I의 화합물은 상기 기재된 방법에 의해 제조되거나 또는 적합한 아실화 또는 술포닐화제와 반응시킴으로써 화학식 XVII의 화합물로부터 제조될 수 있다.

화학식 XVII

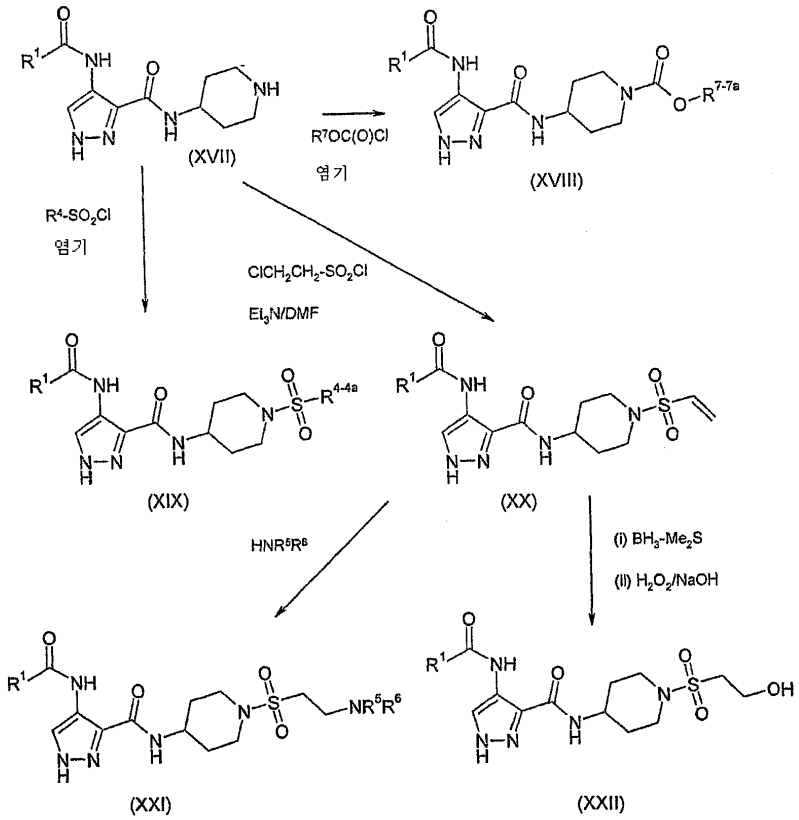


<572>

<573> 따라서, 예를 들어 술포닐 피페리디닐 화합물은 적합한 술포닐 클로라이드, 예컨대 메탄술포닐 클로라이드와 반응시킴으로써 제조되는 반면, 아실 피페리딘 화합물 및 카르바메이트 유도체는 화학식 XVII의 화합물을 적합한 산 클로라이드 또는 클로로포르메이트 유도체와 각각 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

<574> 화학식 XVII의 화합물의 화학식 I의 술포닐 및 아실 및 카르바메이트 유도체로의 전환을 나타내는 예시적 반응 순서는 반응식 3에 제시된다.

반응식 3



<575>

<576> 반응식 3에 제시된 바와 같이, R^3이 술포닐기 $-SO_2R^4$를 보유하는 피페리딘 고리인 화학식 I의 화합물 (즉, 화학식 XIX의 화합물)은 비-간섭 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민의 존재 하에 화학식 XVII의 화합물을 술포닐 클로라이드 R^4SO_2Cl 또는 $R^{4a}SO_2Cl$ (예컨대, 메탄 술포닐 클로라이드)과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 반응은 전형적으로 실온에서 비-수성 비-양성자성 용매, 예컨대 디옥산 및 디클로로메탄 중에서 수행된다.

<577> 화학식 R^4SO_2Cl 또는 $R^{4a}SO_2Cl$의 술포닐 클로라이드는 상업적 공급원으로부터 얻을 수 있거나, 다수의 절차에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 알킬술포닐 클로라이드는 수성 유기 용매, 예컨대 물/디옥산 중에서 가열하면서 알킬 할라이드를 아황산나트륨과 반응시켜 상응하는 술폰산을 형성한 후, DMF의 존재 하에 티오닐 클로라이드로 처리하여 술포닐 클로라이드를 형성함으로써 제조될 수 있다.

<578> 별도의 제조법에서, 티올 $R^4SH/R^{4a}SH$는 질산칼륨 및 술푸릴 클로라이드와 반응시켜 필요한 술포닐 클로라이드를 생성할 수 있다.

<579> 이 경로의 변형에서, 화학식 XVII의 피페리딘 화합물은 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에 2-클로로에틸술포닐 클로라이드와 반응시켜 비닐술포닐 유도체 (XX)를 수득할 수 있다. 이어서, 비닐 술포닐 유도체는 마이클-유형 (Michael-type) 부가 반응으로 화학식 HNR^5R^6의 아민과 반응시켜 화학식 XXI의 화합물을 수득할 수 있으며, 여기서 잔기 NR^5R^6은 본원에 기재된 바와 같다. 부가 반응은 전형적으로 실온에서 극성 용매, 예컨대 알코올, 예를 들면 에탄올 중에서 수행된다. 추가의 변형에서, 아민 HNR^5R^6은 메톡실아민 또는 메틸(메톡시)아민으로 대체되어 화학식 XXI의 화합물의 메톡실아미노에틸술포닐 또는 메틸(메톡시)아미노술포닐 동족체를 수득할 수 있다.

<580> 비닐술포닐 화합물 (XX)은 또한 보란-디메틸 술파이드에 이어 알칼리 과산화수소와 반응시켜 상응하는 2-히드록시에틸 화합물로 전환될 수 있다. 보란-디메틸 술파이드의 부가는 전형적으로 불활성 기체, 예컨대 질소의 커버 하에 극성 비-양성자성 용매, 예컨대 THF 중에서, 예를 들어 실온에서 수행된다. 후속적인 과산화수소를 사용한 산화 단계는 또한 실온에서 수행될 수 있다.

<581> R^3이 카르바메이트기 $-C(O)OR^7$ 또는 $-C(O)OR^{7a}$를 보유하는 피페리딘 고리인 화합물 (즉, 화학식 XVIII의 화합물)은 극성 용매, 예컨대 THF 중에서 비-간섭 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민의 존재 하에, 일반적으로 실온 또는 그 근처에서 화학식 XVII의 화합물을 화학식 R^7-O-C(O)-Cl 또는 R^{7a}-O-C(O)-Cl의 클로로포르메이트와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이 과정의 변형에서, 화학식 XVII의 화합물은 클로로포르메이트와 반응할 수 있으며, 여기서 R^7/R^{7a}기는 브로모알킬 잔기, 예를 들어 브로모에틸기를 함유한다. 이어서, 생성된 브로모알킬카르바메이트는 친핵체, 예컨대 HNR^5R^6 또는 메톡실아민 또는 메틸(메톡시)아민과 반응하여 R^7/R^{7a}가 NR^5R^6기 또는 메톡실아미노 또는 메틸(메톡시)아미노기를 함유하는 화합물을 수득할 수 있다.

<582> 반응식 3에 제시된 합성 경로의 추가의 변형에서, 화학식 XVII의 피페리딘 화합물은 클로로메틸 클로로포르메이트와 반응하고, 생성된 클로로메틸카르바메이트 중간체 (제시되지 않음)를 칼륨 아세테이트로 처리하여 아세톡시메틸 카르바메이트 화합물을 형성할 수 있다. 칼륨 아세테이트와의 반응은 전형적으로 극성 용매, 예컨대 DMF 중에서, 예를 들어 100℃ 초과의 승온 (예를 들면, 약 110℃ 정도)으로 가열하면서 수행된다. 반응식 3에 제시된 합성 경로의 추가의 변형은 하기 실시예에서 찾을 수 있다.

<583> 상기 기재된 다수의 반응에서, 하나 이상의 기를 보호하여 분자 상의 원치않는 위치에서 교체가 일어나는 반응을 막는 것이 필요할 수 있다. 보호기의 예, 및 보호 방법 및 탈보호 관능기는 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)]에서 찾아볼 수 있다.

<584> 히드록시기는, 예를 들어 에테르 (-OR) 또는 에스테르 (-OC(=O)R), 예를 들어, t-부틸 에테르; 벤질, 벤즈히드릴 (디페닐메틸), 또는 트리틸 (트리페닐메틸) 에테르; 트리메틸실릴 또는 t-부틸디메틸실릴 에테르; 또는 아세틸 에스테르 ($-OC(=O)CH_3$, -OAc)로 보호될 수 있다. 알데히드 또는 케톤기는, 예를 들어 아세탈 ($R-CH(OR)_2$) 또는 케탈 ($R^2C(OR)_2$)로 각각 보호될 수 있으며, 여기서 카르보닐기 (>C=O)는 예를 들어, 1차 알코올과 반응시킴으로써 디에테르 ($>C(OR)_2$)로 전환된다. 알데히드 또는 케톤기는 산의 존재 하에 다량의 물을 사용하여 가수분해되어 용이하게 분해된다. 아민기는, 예를 들어 아미드 (-NRCO-R) 또는 우레탄 (-NRCO-OR), 예를 들어 메틸아미드 ($-NHCO-CH_3$); 벤질옥시 아미드 ($-NHCO-OCH_2C_6H_5$, -NH-Cbz); t-부톡시 아미드 ($-NHCO-OC(CH_3)_3$, -NH-Boc); 2-비페닐-2-프로폭시 아미드 ($-NHCO-OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$, -NH-Bpoc), 9-플루오레닐메톡시 아미드 (-NH-Fmoc), 6-니트로베라트릴옥시 아미드 (-NH-Nvoc), 2-트리메틸실릴에틸옥시 아미드 (-NH-Teoc), 2,2,2-트리클로로에틸옥시 아미드 (-NH-Troc), 알릴옥시 아미드 (-NH-Alloc), 또는 2(-페닐술포닐)에틸옥시 아미드 (-NH-Psec)로 보호될 수 있다. 아민, 예컨대 시클릭 아민 및 헤테로시클릭 N-H기에 대한 다른 보호기에는 톨루엔술포닐 (토실) 및 메탄술포닐 (메실)기 및 벤질기, 예컨대 파라-메톡시벤질 (PMB)기가 포함된다. 카르복실산기는 에스테르, 예를 들어 C_{1-7} 알킬 에스테르 (예를 들면, 메틸 에스테르; t-부틸 에스테르); C_{1-7} 할로알킬 에스테르 (예를 들면, C_{1-7} 트리할로알킬 에스테르); 트리C_{1-7} 알킬실릴-C_{1-7}알킬 에스테르; 또는 C_{5-20} 아릴-C_{1-7} 알킬 에스테르 (예를 들면, 벤질 에스테르; 니트로벤질 에스테르); 또는 아미드, 예를 들어 메틸 아미드로 보호될 수 있다. 티올기는, 예

를 들어 티오에테르 (-SR), 예를 들어 벤질 티오에테르; 아세트아미도메틸 에테르 ($-S-CH_2NHC(=O)CH_3$)로 보호될 수 있다.

<585> 상기 기재된 다수의 중간체 화합물은 신규하다. 따라서, 추가의 측면에서, 본 발명은 신규 화학 중간체, 예를 들어 화학식 XIII, XIV, XV, XVI 또는 XVII의 신규 화합물을 제공하며, 여기서 R^1 및 R^3은 본원에 정의된 바와 같다.

<586> 정제 방법

<587> 상기 화합물은 당업자에게 익히 공지된 다수의 방법에 의해 단리 및 정제될 수 있으며, 그러한 방법의 예에는 칼럼 크로마토그래피 (예를 들어, 플래시 크로마토그래피) 및 HPLC와 같은 크로마토그래피 기술이 포함된다. 정제용 LC-MS는 작은 유기 분자, 예컨대 본원에 기재된 화합물의 정제에 사용되는 표준 및 효과적인 방법이다. 액체 크로마토그래피 (LC) 및 질량 분광측정법 (MS)에 대한 방법을 다양하게 하여 보다 양호한 조 물질의 분리 및 MS에 의한 샘플의 개선된 검출을 얻을 수 있다. 정제용 농도구배 LC 방법의 최적화는 다양한 칼럼, 휘발성 용리액 및 개질제, 및 농도구배와 관련될 것이다. 정제용 LC-MS 방법을 최적화고, 이어서 화합물을 정제하기 위해 사용하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 상기 방법은 문헌 [Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64] 및 [Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9]에 기재되어 있다.

<588> 정제용 LC-MS를 통해 화합물을 정제하기 위한 시스템 중 하나는 하기 본원의 실시예 부분에 기재되어 있으나, 당업자는 기재된 것과 다른 시스템 및 방법이 사용될 수도 있다는 것을 인지할 것이다. 특히, 정상상 정제용 LC 기재 방법이 본원에 기재된 역상 방법 대신 이용될 수 있다. 소분자의 정제에 대한 접근이 매우 효과적이고, 용리액이 양이온 전기분무 질량 분광측정법과 혼화성이므로, 대부분의 정제용 LC-MS 시스템은 역상 LC 및 휘발성 산성 개질제를 이용한다. 상기 기재된 분석 방법에서 약술된 바와 같이, 사용되는 기타 크로마토그래피 용액, 예를 들어 정상상 LC, 다르게는 완충된 이동상, 염기성 개질제 등은 별법으로 화합물을 정제하는데 사용될 수 있다.

<589> 제약 제제

<590> 활성 화합물의 단독 투여가 가능하지만, 본 발명의 하나 이상의 활성 화합물을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 보조제, 첨가제, 희석제, 충전제, 완충제, 안정화제, 보존제, 윤활제 또는 당업계에 공지된 기타 물질, 및 임의의 기타 치료제 또는 예방제, 예를 들어 화학요법과 관련된 특정 부작용을 감소시키거나 완화하는 제제와 함께 포함하는 제약 조성물 (예를 들어, 제제)로서 제공되는 것이 바람직하다. 그러한 제제의 특정 예에는 구토방지제, 및 화학요법-관련 호중구감소증의 지속을 예방하거나 감소시키고, 적혈구 또는 백혈구, 예를 들어 에리스로포이에틴 (EPO), 과립구 대식세포-콜로니 촉진 인자 (GM-CSF), 및 과립구-콜로니 촉진 인자 (G-CSF)의 수준을 감소시키는 합병증을 예방하는 제제가 포함된다.

<591> 따라서, 본 발명은 또한 상기에 정의된 바와 같이 제약 조성물, 및 상기에 정의된 하나 이상의 활성 화합물을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 첨가제, 완충제, 보조제, 안정화제, 또는 본원에 기재된 기타 물질과 함께 혼합하는 것을 포함하는 제약 조성물의 제조 방법을 제공한다.

<592> 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는"은 정상적인 의학 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 균형 잡히 합당한 유익/유해 비율로 대상체 (예를 들어, 인간) 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여형과 관련된다. 각 담체, 첨가제 등은 또한 제제의 기타 성분과 혼화성이 있다는 의미에서"허용되는"이 되어야 한다.

<593> 따라서, 추가의 측면에서 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 아군을 제약 조성물 형태로 제공한다.

<594> 제약 조성물은 경구, 비경구, 국소, 비내, 안구, 귀, 직장, 질내 또는 경피 투여에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 조성물을 비경구 투여하는 경우, 정맥내, 근육내, 복강내, 피하 투여용으로, 또는 주사, 주입 또는 기타 전달 방법에 의한 표적 기관 또는 조직으로의 직접 전달을 위해 제제화될 수 있다. 전달은 볼루스 주입, 단기간 주입 또는 장기간 주입에 의해 될 수 있으며, 수동적 전달 또는 적합한 주입 펌프의 사용을 통해 될 수 있다.

<595> 비경구 투여에 적용되는 제약 제제는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액을 포함하며, 이는 항-산화제, 완충제, 세균발육저지제, 공용매, 유기 용매 혼합물, 시클로덱스트린 착화제, 유화제 (에멀젼 제제를 형성하고 안정화시키기 위한), 리포좀 형성을 위한 리포좀 성분, 중합체 겔 형성을 위한 겔화 중합체, 동결건조 예방보호제, 및 특히, 활성 성분을 수용성 형태에서 안정화시키고, 제제가 고려된 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 제제의 조합을 함유할 수 있다. 비경구 투여용 제약 제제는 또한 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액의 형태로 수용될 수 있다 (문헌 [R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230]).

<596> 이온화가능한 약물 분자는 약물의 pKa가 제제 pH 값으로부터 충분히 거리가 있는 경우, pH 조정에 의해 원하는 농도로 용해될 수 있다. 정맥 및 근육내 투여에 대해 허용되는 범위는 pH 2-12이나, 피하에 대한 범위는 pH 2.7-9.0이다. 용액 pH는 약물의 염 형태, 강산/염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨, 또는 비제한적으로 글리신, 시트레이트, 아세테이트, 말레에이트, 숙시네이트, 히스티딘, 포스페이트, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 (TRIS), 또는 카르보네이트로부터 형성된 완충 용액을 비롯한 완충 용액에 의해 제어된다.

<597> 수용액 및 수용성 유기 용매/계면활성제 (즉, 공용매)의 조합물이 주사가능 제제에서 종종 사용된다. 주사가능 제제에 사용된 수용성 유기 용매 및 계면활성제에는 비제한적으로 프로필렌 글리콜, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400, 글리세린, 디메틸아세트아미드 (DMA), N-메틸-2-피롤리돈 (NMP; 파마솔브 (Pharmasolve)), 디메틸술폭시드 (DMSO), 솔루톨 (Solutol) HS 15, 크레모포어 (Cremophor) EL, 크레모포어 RH 60, 및 폴리소르베이트 80이 포함된다. 상기 제제는 일반적으로, 항상은 아니지만 주사 전에 희석될 수 있다.

<598> 프로필렌 글리콜, PEG 300, 에탄올, 크레모포어 EL, 크레모포어 RH 60, 및 폴리소르베이트 80은 시판되는 주사가능 제제에서 사용되는 총체적 유기 물-혼화성 용매 및 계면활성제이며, 서로 조합되어 사용될 수 있다. 생성된 유기 제제는 일반적으로 IV 볼루스 또는 IV 주입 전에 2배 이상으로 희석된다.

<599> 달리 수용해도 증가는 시클로덱스트린과의 분자 착체화에 의해 달성될 수 있다.

<600> 리포좀은 총 직경이 100 μm 미만인 외부 지질 이중층 막 및 내부 수성 코어로 구성된 폐쇄된 구형 소낭이다. 소수성 수준에 따라, 약물이 리포좀 내로 캡슐화되거나 끼어들게 되는 경우, 중간 정도로 소수성인 약물은 리포좀에 용해될 수 있다. 약물 분자가 지질 이중층 막의 내재 부분이 되면 소수성 약물은 또한 리포좀에 의해 용해될 수 있으며, 이러한 경우에 소수성 약물은 지질 이중층의 지질 부분에 용해된다. 전형적인 리포좀 제제는 물과 함께 약 5-20 mg/ml의 인지질, 등장화제, pH 5-8 완충제, 및 임의로 콜레스테롤을 함유한다.

<601> 제제는 단위-투여량 또는 다중-투여량 용기, 예를 들어 봉합된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있으며, 이는 사용 전에 즉시 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용 물의 부가만이 요구되는 냉동-건조된 (동결건조된) 조건에서 저장될 수 있다.

<602> 제약 제제는 화학식 I의 화합물 또는 그의 산부가 염의 동결건조에 의해 제조될 수 있다. 동결건조는 조성물을 냉동-건조시키는 절차를 나타낸다. 따라서, 냉동-건조 및 동결건조는 본원에서 동의어로 사용된다. 전형적인 과정은 화합물을 용해시키고, 생성된 제제를 정화시키고, 멸균 여과하고, 무균상태로 동결건조에 적합한 용기 (예를 들면, 바이알)에 옮기는 것이다. 바이알의 경우, 리오-스토퍼 (lyo-stopper)로 부분적으로 스토퍼링된다. 제제는 냉각되어 냉동되고, 표준 조건 하에 동결건조된 후, 마개로 밀봉되어 안정하고 건조된 냉동건조 제제를 형성할 수 있다. 조성물은 전형적으로는 예를 들면, 냉동건조 중량에 기초한 5 중량% 미만, 예를 들면 1 중량% 미만의 낮은 잔류 수분 함량을 가질 것이다.

<603> 동결건조 제제는 기타 부형제, 예를 들어 증점제, 분산제, 완충제, 항산화제, 보존제, 및 삼투압 조정제를 함유할 수 있다. 전형적인 완충제에는 포스페이트, 아세테이트, 시트레이트 및 글리신이 포함된다. 항산화제의 예에는 아스코르브산, 나트륨 비술파이트, 나트륨 메타비술파이트, 모노티오글리세롤, 티오우레아, 부틸화 히드록시톨루엔, 부틸화 히드록실 아니솔, 및 에틸렌디아미드테트라아세트산염이 포함된다. 보존제는 벤조산 및 그의 염, 소르브산 및 그의 염, 파라-히드록시벤조산의 알킬 에스테르, 페놀, 클로로부탄올, 벤질 알코올, 티메로살, 벤즈알코늄 클로라이드 및 세틸피리디늄 클로라이드를 포함할 수 있다. 상기 언급된 완충제, 뿐만 아니라 덱스트로스 및 염화나트륨은 경우에 따라 삼투압 조정을 위해 사용될 수 있다.

<604> 증량제는 과정을 촉진하고/하거나 동결건조된 케이크에 대해 증량 및/또는 기계적 통합을 제공하기 위한 동결건조 기술에서 일반적으로 사용된다. 증량제는 유리적 수용성, 고체 미립자 희석제를 나타내며, 화합물 또는 그의 염과 함께 동결건조되는 경우, 물리적으로 안정한 동결건조된 케이크, 보다 최적의 냉동-건조 과정 및 신속하고 완성된 재구성을 제공한다. 증량제는 또한 용액을 등장성으로 만들기 위해 사용될 수 있다.

<605> 수용성 증량제는 전형적으로 동결건조를 위해 사용되는 임의의 제약상 허용되는 불활성 고체 물질일 수 있다. 그러한 증량제에는, 예를 들어 당, 예컨대 글루코스, 말토스, 수크로스 및 락토스; 폴리알코올, 예컨대 소르비톨 또는 만니톨; 아미노산, 예컨대 글리신; 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리딘; 및 다당류, 예컨대 덱스트란이 포함된다.

<606> 증량제의 중량 대 활성 화합물의 중량의 비율은 전형적으로는 약 1 내지 약 5, 예를 들어 약 1 내지 약 3, 예를 들면 약 1 내지 2의 범위이다.

<607> 달리, 이들은 적합한 바이알 내에 농축되고 밀봉될 수 있는 용액 형태로 제공될 수 있다. 투여 형태의 멸균은 제형화 과정의 적합한 단계에서 여과를 통해, 또는 바이알 및 그의 내용물을 압열 멸균시킴으로써 행해질 수 있다. 공급된 제제는 적합한 멸균 주입 팩 내로 전달되기 전에 추가로 희석 또는 준비, 예를 들어 희석이 필요할 수 있다.

<608> 즉석의 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말제, 과립제 및 정제로부터 제조될 수 있다.

<609> 본 발명의 한 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 i.v. 투여에 적합한 형태이다.

<610> 비경구 주사용 본 발명의 제약 조성물은 또한 제약상 허용되는 멸균 수성 또는 비수용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀젼 뿐만 아니라 사용하기 직전에 멸균 주사가능 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 멸균 분말제를 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예에는 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 카르복시메틸셀룰로스 및 적합한 그의 혼합물, 식물성 오일 (예컨대, 올리브 오일), 및 주사가능 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트가 포함된다. 적당한 유동성은, 예를 들어 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

<611> 본 발명의 조성물은 또한 보조제, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제, 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항균 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등의 함유에 의해 확보될 수 있다. 등장화제, 예컨대 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것 또한 바람직할 수 있다. 주사가능 제약 형태의 지연된 흡수는 흡수를 지연시키는 물질, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 함유함으로써 이루어질 수 있다.

<612> 화합물이 수성 매질에 안정하지 않거나 또는 수성 매질에서 낮은 용해성을 갖는 경우, 유기 용매 중의 농축액으로 제제화될 수 있다. 그 후, 농축액은 수성 시스템에서 낮은 농도로 희석될 수 있고, 투여 동안의 짧은 시기에 충분히 안정될 수 있다. 따라서, 다른 측면에서, 하나 이상의 유기 용매로만 구성된 비수용액을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 이는 적합한 IV 부형제 (염수, 덱스트로스; 완충되거나 또는 완충되지 않음)로서 투여되거나, 또는 보다 일반적으로 투여 전에 이들로 희석되어 투여될 수 있다 (문헌 [Solubilizing excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, 21(2), 2004, p201-230]). 용매 및 계면활성제의 예는 프로필렌 글리콜, PEG300, PEG400, 에탄올, 디메틸아세트아미드 (DMA), N-메틸-2-피롤리돈 (NMP, 파마솔브), 글리세린, 크레모포어 EL, 크레모포어 RH 60 및 폴리소르베이트이다. 특정 비수용액은 70-80% 프로필렌 글리콜, 및 20-30% 에탄올로 구성된다. 한 특정 비수용액은 70% 프로필렌 글리콜, 및 30% 에탄올로 구성된다. 다른 것은 80% 프로필렌 글리콜 및 20% 에탄올이다. 보통 이들 용매는 조합되어 사용되고, 일반적으로 IV 볼루스 또는 IV 주입 전에 2배 이상으로 희석된다. 볼루스 IV 제제에 대한 전형적인 양은 글리세린, 프로필렌 글리콜, PEG300, PEG400에 대해 약 50%, 및 에탄올에 대해 약 20%이다. IV 주입 제제에 대한 전형적인 양은 글리세린에 대해 약 15%, DMA에 대해 3%, 및 프로필렌 글리콜, PEG300, PEG400 및 에탄올에 대해 약 10%이다.

<613> 본 발명의 한 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 정맥내 (i.v.) 투여용으로 적합한 형태이다. 정맥내 투여에 대해, 용액은 그 자체로 투여되거나, 또는 투여 전에 주입 백 (제약상 허용되는 부형제, 예컨대 0.9% 염수 또는 5% 덱스트로스를 함유함) 내로 주사될 수 있다.

<614> 또다른 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 피하 (s.c.) 투여용으로 적합한 형태이다.

<615> 경구 투여용으로 적합한 제약 투여형으로는 정제, 캡슐, 캐플릿, 환제, 로렌지, 시럽, 액제, 산제, 입제, 엘릭시르 및 현탁제, 설하정, 웨이퍼 또는 패치 및 협측 패치를 들 수 있다.

<616> 화학식 I의 화합물을 함유하는 제약 조성물은 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다 (예를 들어, 문헌

[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA] 참조)

<617> 따라서, 정제 조성물은 불활성 희석제 또는 담체, 예컨대 당 또는 당 알코올, 예를 들어 락토스, 수크로스, 소르비톨 또는 만니톨; 및/또는 비-당 유도된 희석제, 예컨대 탄산나트륨, 인산칼슘, 탄산칼슘, 또는 셀룰로스 또는 그의 유도체, 예컨대 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 및 전분, 예컨대 옥수수 전분과 함께 활성 화합물의 단위 투여량을 함유할 수 있다. 정제는 또한 결합제 및 과립화제, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 붕괴제 (예를 들어, 팽윤성 가교된 중합체, 예컨대 가교된 카르복시메틸셀룰로스), 윤활제 (예를 들어, 스테아레이트), 보존제 (예를 들어, 파라벤), 항산화제 (예를 들어, BHT), 완충제 (예를 들어, 포스페이트 또는 시트레이트 완충액), 및 발포제, 예컨대 시트레이트/비카르보네이트 혼합물과 같은 표준 성분을 함유할 수 있다. 상기 첨가제는 공지되어 있고, 본원에서 상세히 개시할 필요가 없다.

<618> 캡슐 제제는 경질 젤라틴 또는 연질 젤라틴 종류일 수 있고, 고체, 반고체 또는 액체 활성 성분을 함유할 수 있다. 젤라틴 캡슐은 동물성 젤라틴 또는 그의 합성 또는 식물성 유도된 동등물로부터 형성될 수 있다.

<619> 고체 투여 형태 (예를 들어, 정제, 캡슐 등)는 코팅되거나 코팅되지 않을 수 있지만, 일반적으로 코팅, 예를 들어 보호막 코팅 (예를 들어, 왁스 또는 바니시) 또는 방출 제어 코팅을 갖는다. 코팅 (예를 들어, 유드라기트 (Eudragit; 상표명) 유형 중합체)은 위장관 내 원하는 위치에서 활성 성분이 방출되도록 고안될 수 있다. 따라서, 상기 코팅은 위장관 내 특정 pH 조건 하에서 분해되도록 선택되어, 이에 따라 위 또는 회장 또는 십이지장 내에서 화합물을 선택적으로 방출할 수 있다.

<620> 코팅 대신, 또는 코팅에 더하여, 약은 위장관 내 다양한 산성 또는 알칼리성 조건 하에 화합물을 선택적으로 방출하는 데 적용될 수 있는 방출 제어제, 예를 들어 방출 지연제를 포함하는 고형 매트릭스에 존재할 수 있다. 별법으로, 매트릭스 물질 또는 방출 지연 코팅은 투여형이 위장관을 통과할 때 후속적으로 연속해서 침식되는 침식가능한 중합체 (예를 들어, 말레산 무수물 중합체)의 형태일 수 있다. 또한 별법으로, 활성 화합물은 화합물 방출의 삼투압 제어를 제공하는 전달계에서제제화될 수 있다. 삼투압 방출 및 기타 지연 방출 또는 지속 방출 제제는 당업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

<621> 제약 조성물은 활성 성분을 대략 1% 내지 대략 95%, 바람직하게는 대략 20% 내지 대략 90% 포함한다. 본 발명에 따른 제약 조성물은, 예컨대 앰퓰, 바이알, 좌제, 당의정, 정제 또는 캡슐제의 형태인, 예를 들어 단위 투여일 수 있다.

<622> 경구 투여용 제약 조성물은 활성 성분을 고체 담체와 배합함으로써 얻을 수 있으며, 경우에 따라 생성된 혼합물을 과립화하고, 바람직하거나 필요한 경우, 적합한 부형제의 부가 후에 정제, 당의정 코어 또는 캡슐제 내로 혼합물을 가공한다. 이는 또한 활성 성분이 발산되거나, 또는 측정된 양으로 방출되는 플라스틱 담체에 혼입될 수 있다.

<623> 본 발명의 화합물은 또한 고체 분산액으로 제제화될 수 있다. 고체 분산액은 둘 이상의 고체의 균질한 극미세 분산상이다. 고체 용액 (분자 분산 시스템), 한 유형의 고체 분산액은 제약 기술에서 사용되는 것으로 익히 공지되어 있고 (문헌 [Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)] 참조), 용해 속도 및 난용성 약물의 생물학적이용성을 증가시키는 데 사용된다.

<624> 약물의 고체 분산액은 일반적으로 용융 또는 용매 증발 방법에 의해 제조된다. 용융 방법에 대해, 일반적으로 본래 반고체 및 왁스상인 물질 (부형제)을 가열하여 약물 물질을 용융 및 용해시킨 후, 매우 낮은 온도로 냉각시킴으로써 경화시킨다. 이어서, 고체 분산액은 분말화하고, 체에 거르고, 부형제와 혼합하고, 경질 젤라틴 캡슐제로 캡슐화시키거나 또는 정제로 압착할 수 있다. 달리, 표면-활성 및 자가-유화 담체의 사용은 고체 분산액을 직접 경질 젤라틴 캡슐제로 용융물로서 캡슐화되도록 한다. 고체 플러그는 캡슐제 내부에서 형성되고, 이때 용융물은 실온으로 냉각된다.

<625> 고체 용액은 또한 수용액 또는 제약상 허용되는 유기 용매 중에서 약물 및 필요한 부형제를 용해시킨 후, 제약상 허용되는 방법, 예컨대 분무 건조를 이용하여 용매를 제거하여 제조될 수 있다. 생성된 고체는 경우에 따라 임의로 부형제와 혼합되어 입자 크기로 되어, 정제로 되거나 또는 캡슐제 내로 채워질 수 있다.

<626> 특히 그러한 고체 분산액 또는 고체 용액을 제조하기에 적합한 중합체 보조제는 폴리비닐피롤리돈 (PVP)이다.

<627> 본 발명은 실질적으로 무형 고체 용액을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 상기 고체 용액은

<628> (a) 화학식 I의 화합물, 예를 들어 실시예 1의 화합물; 및

<629> (b) 폴리비닐피롤리돈 (포비돈), 가교 폴리비닐피롤리돈 (크로스포비돈), 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 폴리에틸렌 옥시드, 젤라틴, 가교 폴리아크릴산 (카르보머), 카르복시메틸셀룰로스, 가교 카르복시메틸셀룰로스 (크로스카멜로스), 메틸셀룰로스, 메타크릴산 공중합체, 메타크릴레이트 공중합체, 및 메타크릴산 및 메타크릴레이트 공중합체의 수용성 염, 예컨대 나트륨 및 암모늄염, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트 및 프로필렌 글리콜 알기네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체를 포함하며, 여기서 상기 화합물 대 상기 중합체의 비율은 약 1:1 내지 약 1:6, 예를 들어 1:3 비율이며, 클로로포름 또는 디클로로메탄 중 하나 및 메탄올 또는 에탄올 중 하나의 혼합물, 바람직하게는 1:1 비율의 디클로로메탄/에탄올로부터 분무 건조된다.

<630> 본 발명은 또한 상기 기재된 고체 용액을 포함하는 고체 투여 형태를 제공한다. 고체 투여 형태에는 정제, 캡슐제 및 츄어블 정제가 포함된다. 공지된 부형제는 고체 용액과 혼합되어 바람직한 투여 형태를 제공할 수 있다. 예를 들어, 캡슐제는 (a) 붕해제 및 윤활제, 또는 (b) 붕해제, 윤활제 및 계면활성제와 혼합된 고체 용액을 함유할 수 있다. 정제는 1종 이상의 붕해제, 윤활제, 계면활성제, 및 유동화제와 혼합된 고체 용액을 함유할 수 있다. 츄어블 정제는 증량제, 윤활제, 및 경우에 따라 추가적 감미제 (예컨대, 인공 감미제), 및 적합한 향미제와 혼합된 고체 용액을 함유할 수 있다.

<631> 제약 제제는 단일 팩키지에 치료의 전 과정을 함유하는 "환자 팩", 일반적으로는 기포 팩으로 환자에게 제공될 수 있다. 환자 팩은 종래의 처방에 비해 이점을 갖는데, 약사는 대량 공급으로부터 약제의 환자의 공급을 나누고, 즉, 환자는 일반적으로 환자 처방이 없는 환자 팩에 함유된 팩키지 삽입물에 항상 접근성을 갖는다. 팩키지 삽입물의 포함은 의사의 지침에 대한 환자의 수락을 증진하는 것으로 나타났다.

<632> 국소 투여형 조성물로는 연고, 크림, 스프레이, 패치, 겔, 액체 적제 및 삽입물 (예를 들어, 안내 삽입물)을 들 수 있다. 상기 조성물은 공지된 방법에 따라 제제화될 수 있다.

<633> 비경구 투여용 조성물은 일반적으로 멸균 수용액 또는 유성액 또는 미세 현탁액으로 존재하거나, 주사용 멸균수와 함께 즉석에서 제조되기 위한 미세하게 분산된 멸균 분말로 제공될 수 있다.

<634> 직장 또는 질내 투여용 제제의 예로는, 예를 들어 활성 화합물을 함유하는 성형가능한 또는 왁스상 물질로부터 형성될 수 있는 페서리 및 좌제를 들 수 있다.

<635> 흡입에 의한 투여용 조성물은 흡입가능한 분말 조성물 또는 액체 또는 분말 스프레이 형태일 수 있고, 분말 흡입 장치 또는 에어로졸 투여 장치를 사용하여 표준 형태로 투여될 수 있다. 상기 장치는 공지되어 있다. 흡입 투여용으로 분말화된 제제는 일반적으로 불활성 고체 분말화된 희석제, 예컨대 락토스와 함께 활성 화합물을 포함한다.

<636> 화학식 I의 화합물은 일반적으로 단위 투여 형태로 존재할 것이고, 이에 따라 일반적으로 생물학적 활성의 원하는 수준을 제공하기 위한 충분한 화합물을 함유할 것이다. 예를 들어, 제제는 활성 성분 1 ng 내지 2 g, 예를 들어 1 ng 내지 2 mg을 함유할 수 있다. 이 범위에서, 화합물의 특정 하위-범위는 활성 성분 0.1 mg 내지 2 g (보다 일반적으로 10 mg 내지 1 g, 예를 들어 50 mg 내지 500 mg), 또는 1 μg 내지 20 mg (예를 들어, 1 μg 내지 10 mg, 예를 들어 0.1 mg 내지 2 mg)이다.

<637> 경구 조성물에 대해서, 단위 투여 형태는 활성 화합물 1 mg 내지 2 g, 보다 전형적으로는 10 mg 내지 1 g, 예를 들어 50 mg 내지 1 g, 예를 들면, 100 mg 내지 1 g을 함유할 수 있다.

<638> 활성 화합물은 원하는 치료 효과를 얻기 위한 충분량으로 상기 치료를 필요로 하는 환자 (예를 들어, 인간 또는 동물 환자)에게 투여될 것이다.

<639> 치료 방법

<640> 본원에 정의된 바와 같이 화학식 I, II, III의 화합물 및 그의 아군은 시클린 의존성 키나제 및 글리코겐 합성 효소 키나제-3에 의해 매개된 질환 상태 또는 증상 범위의 예방 또는 치료에 유용할 것이라는 점이 파악된다. 상기 질환 상태 또는 증상의 예는 상기에서 제시된다.

<641> 상기 화합물은 일반적으로 이러한 투여를 필요로 하는 대상체, 예를 들어 인간 또는 동물 환자, 바람직하게는 인간에게 투여된다.

<642> 상기 화합물은 일반적으로 치료유효량 또는 예방유효량 및 일반적으로 비-독성인 양으로 투여될 것이다. 그러나, 특정 상황 (예를 들어, 생명을 위협하는 질환의 경우)에서 화학식 I의 화합물의 투여 이점은 임의의 독성

효과 또는 부작용의 불이익을 능가할 수 있고, 이 경우 독성의 정도와 관련된 양으로 화합물을 투여하는 것이 바람직한 것으로 고려될 수 있다.

<643> 상기 화합물은 유익한 치료 효과를 유지하는 장기간 동안 또는 오직 단기간 동안만 투여될 수 있다. 다르게는, 박동성 또는 지속성 방식으로 투여될 수 있다.

<644> 화학식 I의 화합물의 일반적인 1일 투여량은 체중 1 kg 당 100 pg 내지 100 mg, 보다 일반적으로 5 ng 내지 25 mg, 보다 더 일반적으로 10 ng 내지 15 mg (예를 들어, 10 ng 내지 10 mg, 보다 일반적으로 1 ㎍ 내지 20 mg, 예를 들어 1 ㎍ 내지 10 mg)의 범위일 수 있고, 경우에 따라 보다 많거나 적은 투여량이 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 1일 기준으로, 또는 예를 들어, 2, 또는 3, 또는 4, 또는 5, 또는 6, 또는 7, 또는 10 또는 14, 또는 21, 또는 28일마다 반복 기준으로 투여될 수 있다.

<645> 본 발명의 화합물은, 예를 들어 1 내지 1500 mg, 2 내지 800 mg, 또는 5 내지 500 mg, 예를 들면, 2 내지 200 mg 또는 10 내지 1000 mg 범위의 투여량, 10, 20, 50 및 80 mg을 비롯한 투여량의 특정 예로 경구 투여될 수 있다. 화합물은 1일에 1회 또는 1회 이상으로 투여될 수 있다. 화합물은 지속적으로 (즉, 치료 처방계획 동안 쉬지 않고 매일) 투여될 수 있다. 달리, 화합물은 간격을 두고 (즉, 제시된 기간, 예컨대 1주 동안 지속적으로 투여하고, 이어서 예컨대, 1주 동안 중단한 후, 다른 기간, 예컨대 1주 동안 지속적으로 투여하는 것을 치료 처방계획 동안 반복함) 투여될 수 있다. 간헐적 투여를 포함하는 치료 처방계획의 예에는 1주 투여 후 1주 중단; 또는 2주 투여 후 1주 중단; 또는 3주 투여 후 1주 중단; 또는 2주 투여 후 2주 중단; 또는 4주 투여 후 2주 중단; 또는 1주 투여 후 3주 중단의 주기를 하나 이상의 주기, 예를 들면 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 또는 그 이상의 주기 동안 투여되는 처방계획이 포함된다.

<646> 체중이 60 kg인 사람에 대한 투여량의 예는, 경우에 따라 보다 많은 양 또는 보다 적은 양이 투여될 수 있지만, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 출발 투여량 4.5-10.8 mg/60 kg/일 (75-180 μg/kg/일과 동일), 후속적으로 유효한 투여량 44-97 mg/60 kg/일 (0.7-1.6 mg/kg/일과 동일) 또는 유효한 투여량 72-274 mg/60 kg/일 (1.2-4.6 mg/kg/일과 동일)로 투여되는 것을 포함한다. mg/kg 투여량은 임의의 제시된 체중에 대해 일정한 비율로 정해질 것이다.

<647> 한 특정 투여 스케줄에서, 환자에게 하루에 1시간씩 최대 10일 동안, 특히 1주일에 최대 5일 동안 화학식 I의 화합물이 주입될 것이고, 치료는 바람직한 간격, 예컨대 2 내지 4주, 특히 3주마다 반복된다.

<648> 보다 특히, 환자에게 하루에 1시간씩 5일 동안 화학식 I의 화합물이 주입될 수 있고, 치료는 3주마다 반복된다.

<649> 다른 특정 투여 스케줄에서, 환자에게 30분 내지 1시간에 걸쳐 주입되고, 이어서 가변적 기간, 예를 들어 1 내지 5시간, 예를 들면, 3시간 동안 지속적으로 주입된다.

<650> 추가의 특정 투여 스케줄에서, 환자에게 12시간 내지 5일 동안, 특히 24시간 내지 72시간 동안 지속적으로 주입된다.

<651> 그러나, 궁극적으로 투여되는 화합물의 양 및 사용된 조성물의 유형은 치료될 질환 또는 생리학적 증상의 성질에 상응할 것이고, 의사의 재량에 따를 것이다.

<652> 화학식 I의 화합물은 특정 질환 상태, 예를 들어 신생물성 질환, 예컨대 상기에 정의된 암의 치료를 위해 단독 치료제로서 투여될 수 있거나, 하나 이상의 기타 화합물과 병용 요법으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물과 함께 (동시에 또는 상이한 시간 간격에 상관 없이) 투여될 수 있는 기타 치료제의 예에는 비제한적으로 토포아이소머라제 억제제, 알킬화제, 항대사제, DNA 결합제 및 미세소관 억제제 (튜불린 표적제), 단일클론 항체 및 신호 도입 억제제, 예컨대 시스플라틴, 시클로포스파미드, 독소루비신, 이리노테칸, 플루다라빈, 5FU, 탁산, 미토마이신 C, 또는 방사선요법이 포함된다.

<653> 기타 요법과 병용되는 CDK 억제제의 경우, 2종 이상의 치료가 각각 다양한 투여 스케쥴 및 상이한 경로에 따라 제공될 수 있다.

<654> 화학식 I의 화합물이 1, 2, 3, 4종 또는 그 이상 (바람직하게는, 1 또는 2종, 보다 바람직하게는 1종)의 치료제와 함께 병용 요법으로 투여되는 경우, 상기 화합물은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우, 밀접한 시간 간격 (예를 들어, 5 내지 10분의 기간에 걸쳐) 또는 보다 긴 간격 (예를 들어, 1, 2, 3, 4시간 또는 그 이상의 시간 간격, 또는 필요한 경우 보다 긴 시간 간격)으로 투여될 수 있고, 정확한 투여 계획은 치료제의 특성에 따른다.

<655> 본 발명의 화합물은 또한 비-화학요법 치료, 예컨대 방사선 요법, 광선역학 요법, 유전자 요법, 수술 및 제어된 식이 요법과 함께 투여될 수 있다.

<656> 또다른 화학 치료제와의 병용 요법에서 사용하기 위해, 화학식 I의 화합물 및 1, 2, 3, 4종 또는 그 이상의 기타 치료제는 예를 들어 2, 3, 4종 또는 그 이상의 치료제를 함유하는 투여형으로 함께 제제화될 수 있다. 다르게는, 개별 치료제는 단독으로 제제화될 수 있고, 임의의 그의 용도에 대한 지시와 함께 키트의 형태로 함께 존재할 수 있다.

<657> 당업자는 그 또는 그녀의 보편적인 지식을 통해 투여 계획 및 사용할 병용 요법을 알 것이다.

<658> **진단 방법**

<659> 화학식 I의 화합물의 투여 전, 환자가 앓고 있거나 앓을 수 있는 질환 또는 상태가 시클린 의존성 키나제에 대해 활성을 갖는 화합물로의 치료에 감수성인지 여부를 측정하기 위해 환자를 스크리닝할 수 있다.

<660> 예를 들어, 환자가 앓고 있거나 앓을 수 있는 상태 또는 질환, 예컨대 암이 유전적 이상 또는 비정상적 단백질 발현으로 특성화되고, CDK의 과활성화 또는 정상 CDK 활성에 대한 경로의 민감화를 초래하는지 여부를 결정하기 위해 환자로부터 얻은 생물학적 샘플을 분석할 수 있다. CDK2 신호의 활성화 또는 민감화를 초래하는 이상의 예에는 시클린 E의 상향 조절 (문헌 [Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; J Biol Chem. 2004 Mar 26; 279(13): 12695-705]), 또는 p21 또는 p27의 손실, 또는 CDC4 변이의 존재 (문헌 [Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; Nature. 2004 Mar 4; 428(6978): 77-81])가 포함된다. CDC4의 돌연변이 또는 시클린 E의 상향-조절, 특히 과발현 또는 p21 또는 p27의 손실이 있는 종양은 CDK 억제제에 대해 특히 민감할 수 있다. 용어 상향 조절은 유전자 증폭 (즉, 다수 유전자 복제) 및 전사 효과에 의한 발현 증가를 비롯한 증가된 발현 또는 과발현, 및 돌연변이에 의한 활성화를 비롯한 과활성화 및 활성화를 포함한다.

<661> 따라서, 환자는 시클린 E의 상향 조절, 또는 p21 또는 p27의 손실, 또는 CDC4 변이의 존재의 표지 특성을 검출하기 위한 진단 시험을 필요로 할 수 있다. 용어 진단은 스크리닝을 포함한다. 표지에 대해서는, 예를 들어 CDC4의 돌연변이를 확인하기 위한 DNA 조성물의 측정을 비롯한 유전적 표지를 포함한다. 용어 표지는 또한 효소 활성, 효소 수준, 효소 상태 (예를 들어, 인산화 또는 탈인산화) 및 전술한 단백질의 mRNA 수준을 비롯한 시클린 E의 상향 조절로 특성화되는 표지를 포함한다. 시클린 E의 상향 조절, 또는 p21 또는 p27의 손실이 있는 종양은 특히 CDK 억제제에 민감할 수 있다. 종양은 치료 전 시클린 E의 상향 조절, 또는 p21 또는 p27의 손실에 대해 우선적으로 스크리닝될 수 있다. 따라서, 환자는 시클린 E의 상향 조절, 또는 p21 또는 p27의 손실로 특성화되는 표지를 검출하기 위한 진단 시험을 필요로 할 수 있다.

<662> 진단 시험은 일반적으로 종양 생체 검사 샘플, 혈액 샘플 (분수계 종양 세포의 단리 또는 강화), 변 생체 검사, 타액, 크로모좀 분석, 흉수, 복수, 또는 뇨로부터 선택된 생물학적 샘플 상에서 수행된다.

<663> 라자고팔란 (Rajagopalan) 등 (문헌 [Nature. 2004 Mar 4; 428(6978): 77-81])은 인간 직장결장암 및 자궁내막암 (문헌 [Spruck et al, Cancer Res. 2002 Aug 15; 62(16): 4535-9])에서 CDC4 (Fbw7 또는 아키펠라고 (Archipelago)로도 알려짐) 내 돌연변이가 존재한다는 것을 발견하였다. CDC4 내에서 각각 일어나는 돌연변이의 확인은 환자가 CDK 억제제로 치료하기에 특히 적합하다는 것을 의미할 수 있다. 종양은 치료 전에 CDC4 변이의 존재에 대해 우선적으로 스크리닝 될 수 있다. 스크리닝 방법은 일반적으로 직접적인 염기 서열 분석, 올리고뉴클레오티드 마이크로어레이(microarray) 분석 또는 돌연변이 특정 항체를 포함할 것이다.

<664> 돌연변이 및 단백질의 상향-조절의 확인 및 분석 방법은 당업계에 익히 공지되어 있다. 스크리닝 방법으로는 표준 방법, 예컨대 역전사 중합효소 연쇄 반응 (RT-PCR) 또는 계내 혼성화 (in-situ hybridisation)를 들 수 있고 여기에만 제한되지 않는다.

<665> RT-PCR에 의한 스크리닝에서, 종양 내 mRNA의 수준은 mRNA의 cDNA 복제물 생성, 및 PCR에 의한 상기 cDNA 증폭에 의해 평가된다. PCR 증폭 방법, 프라이머의 선택 및 증폭 조건은 당업계에 공지되어 있다. 핵산 처리 및 PCR은 예를 들어 문헌 [Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc.,] 또는 [Innis, M.A. et-al., eds. PCR Protocols; a guide to methods and applications, 1990, Academic Press, San Diego]에 기재된 바와 같이 표준 방법으로 수행된다. 핵산 기술을 포함하는 반응 및 처리는 또한 문헌 [Sambrook et al., 2001, 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press]에 기재되어 있다. 다르게는, 시판되는 RT-PCR용 키트 (예를 들어, 로슈 몰레큘라

바이오케미칼즈 (Roche Molecular Biochemicals)), 또는 본원에 참고로 포함된 미국 특허 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864 및 6,218,529에서 제시된 방법을 사용할 수 있다.

<666> mRNA 발현을 평가하기 위한 계내 혼성화 기술의 예는 형광 계내 혼성화 (FISH) (문헌 [Angerer, 1987 Meth. Enzymol., 152: 649] 참조)일 것이다.

<667> 일반적으로, 계내 혼성화는 (1) 분석할 조직의 고정 단계; (2) 표적 핵산의 접근성 증가 및 비특이적 결합을 줄이기 위한 샘플의 예비혼성화 처리 단계; (3) 생물학적 구조 또는 조직 내 핵산에 대한 핵산 혼합물의 혼성화 단계; (4) 혼성화 단계에서 결합하지 못한 핵산 단편을 제거하기 위한 후-혼성화 세척 단계, 및 (5) 혼성화된 핵산 단편의 검출 단계라는 주요 단계를 포함한다. 상기 용도에 사용되는 프로브는 일반적으로, 예를 들어 방사성 동위체 또는 형광성 수용체로 표지된다. 바람직한 프로브는 엄격한 조건하에 표적 핵산과 특이적으로 혼성화할 수 있도록 충분히 긴, 예를 들어 약 50, 100 또는 200 개의 뉴클레오티드 내지 약 1000개 이상의 뉴클레오티드를 갖는다. FISH를 수행하는 표준 조건은 문헌 [Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine]에 기재되어 있다.

<668> 별법으로, mRNA로부터 발현된 단백질 생성물을 암 샘플의 면역조직화학, 마이크로타이터 플레이트를 이용한 고상 면역분석, 웨스턴 블럿팅, 2차원 SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동, ELISA, 유세포 분류기 및 특정 단백질 검출을 위한 당업계에 공지된 기타 방법으로 분석할 수 있다. 당업자는 시클린 E의 상향 조절, 또는 p21 또는 p27의 손실, 또는 CDC4 변이 검출을 위한 공지된 모든 기술은 본건에서 이용가능하다는 것을 인지할 것이다.

<669> 따라서, 상기 모든 기술은 또한 CDK 억제제로 치료하기에 특히 적합한 종양을 확인하는 데 사용될 수 있다.

<670> CDC4의 돌연변이 또는 시클린 E의 상향-조절, 특히 과발현 또는 p21 또는 p27의 손실이 있는 종양은 CDK 억제제에 대해 특히 민감할 수 있다. 종양은 바람직하게는 시클린 E의 상향-조절, 특히 과발현 (문헌 [Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; J Biol Chem. 2004 Mar 26;279(13):12695-705]) 또는 치료 전에 p21 또는 p27의 손실 또는 CDC4 변이체에 대해 스크리닝되는 것이 바람직할 수 있다 (문헌 [Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; Nature. 2004 Mar 4;428(6978):77-81]).

<671> 외투 세포 림프종 (MCL) 환자는 본원에 약술된 진단 시험을 이용하여 본 발명의 화합물로 치료하기 위해 선택될 수 있다. MCL은 CD5 및 CD20의 공동 발현으로 작은 크기에서 중간 크기로 림프구의 증식, 공격적이고 불치인 임상 과정, 및 빈번한 t(11;14)(q13;q32) 이동으로 특성화된 비-호지킨 림프종의 명확한 임상병리학적 본질이다. 외투 세포 림프종 (MCL)에서 발견되는 시클린 D1 mRNA의 과발현은 임상 진단 표지이다. 시클린 D1-양성도를 제시한 야타베 (Yatabe) 등 [Blood. 2000 Apr 1; 95(7): 2253-61]은 MCL에 대한 표준 기준 중 하나로서 포함되어야 하고, 상기 불치병에 대한 혁신적인 요법은 신규 기준을 기초로 검지되어야 한다. 존스 (Jones) 등 (문헌 [J Mol Diagn. 2004 May; 6(2): 84-9])은 외투 세포 림프종 (MCL)의 진단을 돕기 위해 시클린 D1 (CCND1) 발현에 대한 실시간(real-time) 정량적 역전사 PCR 분석을 개발하였다. 호우 (Howe)등 (문헌 [Clin Chem. 2004 Jan; 50(1): 80-7])은 시클린 D1 mRNA 발현을 평가하기 위해 실시간 정량적 RT-PCR을 사용하였고, CD19 mRNA에 대해 표준화된 시클린 D1 mRNA에 대한 정량적 RT-PCR은 혈액, 골수 및 조직의 MCL 진단에 사용될 수 있다는 것을 발견하였다. 다르게는, 유방암 환자는 상기에 약술된 진단 시험을 이용하여 CDK 억제제로 치료하기 위해 선택될 수 있다. 종양 세포는 일반적으로 시클린 E를 과발현하고, 시클린 E는 유방암에서 과발현된다는 것이 밝혀졌다 (문헌 [Harwell et al, Cancer Res, 2000, 60, 481-489]). 따라서, 유방암은 특히 본원에 제공된 바와 같은 CDK 억제제로 치료될 수 있다.

<672> 항진균성 용도

<673> 추가의 측면에서, 본 발명은 항진균제로서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 아군의 용도를 제공한다.

<674> 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 아군은 동물 의약 (예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간의 치료) 또는 식물 치료 (예를 들어, 농업 및 원예에서), 또는 일반적인 항진균제, 예를 들어 보존제 및 멸균제로서 사용될 수 있다.

<675> 한 실시양태에서, 본 발명은 포유동물, 예컨대 인간에서 진균 감염의 예방 또는 치료 용도를 위한 화학식 I의

화합물 및 그의 아군을 제공한다.

<676> 또한, 포유동물, 예컨대 인간의 진균 감염 예방 또는 치료용 의약 제조를 위한 화학식 I의 화합물 및 그의 아군의 용도를 제공한다.

<677> 예를 들어, 기타 미생물 칸디다 (*Candida*), 트리코피톤 (*Trichophyton*), 소포자균 (*Microsporum*) 또는 표피사상균 (*Epidermophyto*)의 종에 의해 유발되는 국소 진균 감염, 또는 칸디다 알비칸스 (*Candida albicans*) (예를 들어, 아구창 및 질 칸디다증)에 의해 유발되는 점막 감염에 의해 앓거나, 감염 위험이 있는 인간 환자에게 본 발명의 화합물을 투여할 수 있다. 또한, 예를 들어 칸디다 알비칸스, 크립토콕쿠스 네오포르만스 (*Cryptococcus neoformans*), 아스페르길루스 플라부스 (*Aspergillus flavus*), 아스페르킬루스 푸미가투스 (*Aspergillus fumigatus*), 콕시디오이디즈 (*Coccidiodies*), 파라콕시디오이디즈 (*Paracoccidioides*), 히스토플라스마 (*Histoplasma*) 또는 블라스토미세스 (*Blastomyces*)에 의해 유발되는 전신 진균 감염의 치료 또는 예방을 위해 본 발명의 화합물을 투여할 수 있다.

<678> 또다른 측면에서, 본 발명은 농업상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 포함하는 농업용 (원예 포함) 항균 조성물을 제공한다.

<679> 본 발명은 또한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 아군을 유효량으로 사용하여 균에 감염된 동물 (포유동물, 예컨대 인간 포함), 식물 또는 종자, 또는 상기 식물 또는 종자의 유전자를 치료하는 것을 포함하는, 상기 동물, 식물 또는 종자를 치료하는 방법을 제공한다.

<680> 본 발명은 또한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 아군을 함유하는 항진균적 유효량의 살균제를 사용하여 식물 또는 종자를 치료하는 것을 포함하는, 식물 또는 종자에서 진균 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

<681> 상이한 스크리닝 분석은 비-인간 CDK 효소에 대해 특이성을 갖는 본 발명의 화합물을 선택하는 데 사용될 수 있다. 진핵 병원체의 CDK 효소에 대해 특이적으로 작용하는 화합물은 항균 또는 항기생제로서 사용될 수 있다. 칸디다 CDK 키나제, CKSI의 억제제는 칸디다증의 치료에 사용될 수 있다. 항균제는 본원에 정의된 유형의 감염, 또는 비-면역억제된 환자 뿐만 아니라 허약하고 면역억제된 환자, 예컨대 백혈병 및 림프종 환자, 면역억제 요법을 받는 사람, 및 선행 상태를 갖는 환자, 예컨대 당뇨 또는 AIDS 환자에게서 일반적으로 발생하는 기회 감염에 사용될 수 있다.

<682> 당업계에 기재된 분석은 진균증 (mycosis), 예컨대 칸디다증 (candidiasis), 아스페르길루스증 (aspergillosis), 털곰팡이증 (mucormycosis), 분아균증 (blastomycosis), 지오트리쿰진균증 (geotrichosis), 크립토콕쿠스증 (cryptococcosis), 색소모세포진균증 (chromoblastomycosis), 콕시디오이데스진균증 (coccidiodomycosis), 코니디오스포로시스 (conidiosporosis), 히스토플라스마증 (histoplasmosis), 마두라진균증 (maduromycosis), 리노스포리다움증 (rhinosporidosis), 노카르디아증 (nocaidiosis), 파라-방선균증 (para-actinomycosis), 페니실리오시스 (penicilliosis), 모닐리아증 (monoliasis) 또는 스포로트릭스증 (sporotrichosis)과 관련된 하나 이상의 균을 억제하는 데 유용할 수 있는 제제를 스크리닝하는 데 사용될 수 있다. 상이한 스크리닝 분석은 효모로부터 클로닝된 CDK 유전자를 사용하여 아스페르길루스증, 예컨대 아스페르킬루스 푸미가투스, 아스페르길루스 플라부스, 아스페르킬루스 니게르 (*Aspergillus niger*), 아스페르킬루스 니둘란스 (*Aspergillus nidulans*) 또는 아스페르킬루스 테레우스 (*Aspergillus terreus*)의 치료에 치료적 가치를 가질 수 있는 항균제를 확인하는 데 사용될 수 있고, 진균 감염이 뮤콘-니코시스 (mucon-nycosis)인 경우, CDK 분석은 효소, 예컨대 리조푸스 아르히주스 (*Rhizopus arrhizus*), 거미줄곰팡이 (*Rhizopus oryzae*), 압시디아 코림비페라 (*Absidia corymbifera*), 압시디아 라모사 (*Absidia ramosa*), 또는 뮤코르푸실러스 (*Mucorpusillus*)로부터 유도될 수 있다. 기타 CDK 효소의 공급원은 병원체 뉴모시스티스 카리니 (*Pneumocystis carinii*)를 포함한다.

<683> 예를 들어, 화합물의 항균 활성의 시험관내 평가는 적합한 배지 내 시험 화합물의 농도가 특정 미생물의 성장을 멈추게 하는 최소 억제 농도 (M.I.C.)를 측정하여 수행될 수 있다. 실제로, 특정 농도로 혼입된 시험 화합물을 갖는 일련의 한천 플레이트를 예를 들어 칸디다 알비칸스의 표준 배양으로 접종하고, 이어서 각 플레이트를 37 ℃에서 대략적인 기간 동안 배양한다. 이어서, 상기 플레이트를 균 성장의 존재 또는 부재에 대해 조사하고, 적합한 M.I.C. 값을 기록한다. 별법으로, 액체 배양에서 혼탁도 분석이 수행될 수 있으며, 상기 분석의 예를 약술하는 프로토콜은 하기 실시예에서 찾을 수 있다.

<684> 화합물의 생체내 평가는 균, 예를 들어 칸디다 알비칸스 또는 아스페르길루스 플라부스를 접종한 마우스에 일련

의 투여 수준을 복강내 또는 정맥내 주사 또는 경구 투여하여 수행할 수 있다. 화합물의 활성은 처리된 마우스 및 비처리된 마우스 군에서 진균 감염의 성장을 모니터링 (조직학적으로 또는 감염체로부터 진균을 회수함으로써)함으로써 분석될 수 있다. 활성은 화합물이 감염의 치사 효과에 대해 50%의 보호를 제공하는 투여 수준 (PD_{50})으로 평가될 수 있다.

<685> 인간 항균 용도를 위해, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 아군은 단독으로, 또는 의도된 투여 경로 및 표준 제약 수행에 따라 선택된 제약 담체와 함께 혼합하여 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 이들은 상기 "제약 제제"로 표제화된 부분에 기재된 제제로 경구, 비경구, 정맥내, 근육내 또는 피하 투여될 수 있다.

<686> 인간 환자에서 경구 및 비경구 투여하기 위한, 본 발명의 항균 화합물의 1일 투여 수준은 특히 경구 또는 비경구 경로로 투여시 화합물의 효과에 따라 0.01 내지 10 mg/kg (분할 투여량)일 수 있다. 화합물의 정제 또는 캡슐은 예를 들어 적합한 시간에 1회 또는 2회 이상 투여하기 위한 활성 화합물 5 mg 내지 0.5 g을 함유할 수 있다. 임의의 경우에 의사는 개별 환자에게 가장 적합할 실제 투여량 (유효량)을 결정할 것이고, 이는 나이, 체중 및 특정 환자의 반응에 따라 변할 것이다.

<687> 다르게는, 항균 화합물은 좌제 또는 페서리의 형태로 투여될 수 있거나, 또는 로션, 액제, 크림, 연고 또는 살포제의 형태로 국소 도포될 수 있다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 또는 액체 파라핀의 수성 에멀젼으로 이루어진 크림으로 혼입될 수 있거나; 또는 경우에 따라 안정화제 및 보존제와 함께 백색 왁스 또는 백색 연질 파라핀 염기로 이루어진 연고로 1 내지 10%의 농도로 혼입될 수 있다.

<688> 상이한 스크리닝 분석과 함께 개발된 항균제는 상기에 기재된 치료 용도 뿐만 아니라, 예를 들어 식료품, 가축의 무게 증가를 촉진하기 위한 사료 보충제에서, 또는 비-생명체 처리, 예를 들어 병원 장비 및 병실 정화를 위한 멸균 제제에서 보존제로서 사용될 수 있다. 유사한 방식으로, 포유동물 CDK 및 곤충 CDK, 예컨대 초파리 CDK5 유전자 억제의 비교 문헌 [Hellmich et al. (1994) FEBS Lett 356: 317-21]은 인간/포유동물 및 곤충 효소 간에 구별되는 본원의 억제제 화합물의 선택을 가능하게 할 것이다. 따라서, 본 발명은 살충제에서 본 발명의 화합물의 용도 및 제제, 예컨대 과일 파리와 같은 곤충 처리 용도를 명확하게 고려한다.

<689> 또다른 실시양태에서, 대상체 CDK 억제제의 일부는 포유동물 효소와 관련한 식물 CDK에 대한 억제 특이성을 기초로 선택될 수 있다. 예를 들어, 식물 CDK는 식물성 효소를 억제하기 위한 가장 양호한 선택성의 화합물을 선택하기 위해 하나 이상의 인간 효소로 여러가지 스크리닝하여 처리될 수 있다. 따라서, 본 발명은 농업용, 예컨대 고엽제 등의 형태를 위한 대상체 CDK 억제제의 제제를 특이적으로 고려한다.

<690> 농업 및 원예 목적을 위해, 본 발명의 화합물은 특정 용도 및 원하는 목적에 적합한 경우 제제화된 조성물의 형태로 사용될 수 있다. 따라서, 상기 화합물은 살포제 또는 입제, 시드 드레싱 (seed dressing), 수용액제, 분산제 또는 에멀젼, 딥 (dip), 스프레이, 에어로졸 또는 연기의 형태로 적용될 수 있다. 조성물은 또한 분산가능한 산제, 입제 또는 그레인의 형태로 공급될 수 있고, 사용 전에 희석하기 위해 농축될 수 있다. 상기 조성물은 공지되어 있고 농업 및 원예에 허용되는 통상적인 담체, 희석제, 보조제를 함유할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 상기 조성물은 또한 기타 활성 성분, 예를 들어 제초제 또는 살충제 활성 또는 추가의 멸균제 활성을 갖는 화합물을 혼입할 수 있다. 상기 화합물 및 조성물은 많은 경로로 도포, 예를 들어 식물 잎, 줄기, 가지, 종자 또는 뿌리, 또는 흙 또는 기타 성장 배지에 직접 도포할 수 있고, 질환 근절 뿐만 아니라 공격으로부터 식물 또는 종자를 예방 보호하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 활성 성분의 0.01 내지 1 중량%를 함유할 수 있다. 논밭에서 사용하기 위해, 활성 성분의 도포 속도는 1 헥타르 당 50 내지 5000 g일 수 있다.

<691> 본 발명은 또한 목재부후균 (wood decaying fungi)의 제어 및 식물이 생장하는 흙, 종자용 논 또는 살수의 처리에서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 아군의 용도를 고려한다. 또한, 본 발명은 진균 감염으로부터 저장된 곡물 및 기타 비-식물성 장소를 보호하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 아군의 용도를 고려한다.

실 시 예

<692> 본 발명은 이제 하기 실시예에 제시된 특정 실시양태를 참고로 설명될 것이고, 여기에만 제한되지 않는다.

<693> 실시예에서, 하기 약어가 사용된다.

<694> AcOH 아세트산

<695> BOC tert-부틸옥시카르보닐

<696> CDI 1,1-카르보닐디이미다졸

<697> DMAW90용매 혼합물: DCM: MeOH, AcOH, H2O (90:18:3:2)

<698> DMAW120용매 혼합물: DCM: MeOH, AcOH, H2O (120:18:3:2)

<699> DMAW240용매 혼합물: DCM: MeOH, AcOH, H2O (240:20:3:2)

<700> DCM 디클로로메탄

<701> DMF 디메틸포름아미드

<702> DMSO 디메틸 술폭시드

<703> EDC 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드

<704> Et_3N 트리에틸아민

<705> EtOAc 에틸 아세테이트

<706> Et_2O 디에틸 에테르

<707> HOAt 1-히드록시아자벤조트리아졸

<708> HOBt 1-히드록시벤조트리아졸

<709> MeCN 아세토니트릴

<710> MeOH 메탄올

<711> P.E. 석유 에테르

<712> SiO_2 실리카

<713> TBTU N,N,N',N'-테트라메틸-O-(벤조트리아졸-1-일)우로늄
테트라플루오로보레이트

<714> THF 테트라히드로푸란

<715> **분석 LC-MS 시스템 및 해석 방법**

<716> 실시예에서, 제조된 화합물은 하기 기재된 시스템 및 조건을 이용하여 액체 크로마토그래피 및 질량 분광측정법에 의해 특성화하였다. 원자의 상이한 동위체가 존재하는 경우, 화합물에 대해 인용된 질량은 단일동위체 질량(즉, ^{35}Cl; ^{79}Br 등)이다. 하기 기재된 바와 같은 수가지 시스템을 사용하였으며, 이들을 매우 유사한 작업 조건 하에 수행되도록 설비 및 설정되었다. 사용된 작업 조건은 또한 하기 기재되어 있다.

<717> **워터스 플랫폼 (Waters Platform) LC-MS 시스템:**

<718> HPLC 시스템: 워터스 2795

<719> 질량 분광 검출기: 마이크로매스 (Micromass) 플랫폼 LC

<720> PDA 검출기: 워터스 2996 PDA

<721> **분석 산성 조건:**

<722> 용리액 A: H_2O (0.1% 포름산)

<723> 용리액 B: CH_3CN (0.1% 포름산)

<724> 구배: 3.5분에 걸친 5-95% 용리액 B

<725> 유속: 0.8 ml/분

<726> 칼럼: 페노메넥스 시너지 (Phenomenex Synergi) 4 μ MAX-RP 80A, 2.0 x 50 mm

<727> **분석 염기성 조건:**

<728> 용리액 A: H_2O (NH_4OH로 pH=9.2로 조정된 10 mM NH_4HCO_3 완충제)

<729> 용리액 B: CH_3CN

<730> 구배: 3.5분에 걸친 05-95% 용리액 B

<731> 유속: 0.8 ml/분

<732> 칼럼: 페노메넥스 루나 (Luna) C18(2) 5 μm 2.0 x 50 mm

<733> **분석 극성 조건:**

<734> 용리액 A: H_2O (0.1% 포름산)

<735> 용리액 B: CH_3CN (0.1% 포름산)

<736> 구배: 3분에 걸친 00-50% 용리액 B

<737> 유속: 0.8 ml/분

<738> 칼럼: 페노메넥스 시너지 4 μ MAX-RP 80A, 2.0 x 50 mm

<739> **분석 친유성 조건:**

<740> 용리액 A: H_2O (0.1% 포름산)

<741> 용리액 B: CH_3CN (0.1% 포름산)

<742> 구배: 3분에 걸친 55-95% 용리액 B

<743> 유속: 0.8 ml/분

<744> 칼럼: 페노메넥스 시너지 4 μ MAX-RP 80A, 2.0 x 50 mm

<745> **분석 장기간 산성 조건:**

<746> 용리액 A: H_2O (0.1% 포름산)

<747> 용리액 B: CH_3CN (0.1% 포름산)

<748> 구배: 15분에 걸친 05-95% 용리액 B

<749> 유속: 0.4 ml/분

<750> 칼럼: 페노메넥스 시너지 4 μ MAX-RP 80A, 2.0 x 150 mm

<751> **분석 장기간 염기성 조건:**

<752> 용리액 A: H_2O (NH_4OH로 pH=9.2로 조정된 10 mM NH_4HCO_3 완충제)

<753> 용리액 B: CH_3CN

<754> 구배: 15분에 걸친 05-95% 용리액 B

<755> 유속: 0.8 ml/분

<756> 칼럼: 페노메넥스 루나 C18(2) 5 μm 2.0 x 50 mm

<757> **플랫폼 MS 조건:**

<758> 모세관 전압:3.6 kV (ES 음성에서 3.40 kV)

<759> 콘(Cone) 전압:25 V

<760> 공급원 온도: 120℃

<761> 스캔 범위: 100-800 amu

<762> 이온화 방식: 전기분무 양성 또는

<763> 전기분무 음성 또는

<764> 전기분무 양성 및 음성

<765> **워터스 프랙션링크스 (Fractionlynx) LC-MS 시스템:**

<766> HPLC 시스템: 2767 오토샘플러 - 2525 이원 구배 펌프

<767> 질량 분광 검출기: 워터스 ZQ

<768> PDA 검출기: 워터스 2996 PDA

<769> **분석 산성 조건:**

<770> 용리액 A: H_2O (0.1% 포름산)

<771> 용리액 B: CH_3CN (0.1% 포름산)

<772> 구배: 4분에 걸친 5-95% 용리액 B

<773> 유속: 2.0 ml/분

<774> 칼럼: 페노메넥스 시너지 4 μ MAX-RP 80A, 4.6 x 50 mm

<775> **분석 극성 조건:**

<776> 용리액 A: H_2O (0.1% 포름산)

<777> 용리액 B: CH_3CN (0.1% 포름산)

<778> 구배: 4분에 걸친 00-50% 용리액 B

<779> 유속: 2.0 ml/분

<780> 칼럼: 페노메넥스 시너지 4 μ MAX-RP 80A, 4.6 x 50 mm

<781> **분석 친유성 조건:**

<782> 용리액 A: H_2O (0.1% 포름산)

<783> 용리액 B: CH_3CN (0.1% 포름산)

<784> 구배: 4분에 걸친 55-95% 용리액 B

<785> 유속: 2.0 ml/분

<786> 칼럼: 페노메넥스 시너지 4 μ MAX-RP 80A, 4.6 x 50 mm

<787> **프랙션링크스 MS 조건:**

<788> 모세관 전압: 3.5 kV (ES 음성에서 3.2 kV)

<789> 콘 전압: 25 V (ES 음성에서 30 V)

<790> 공급원 온도: 120℃

<791> 스캔 범위: 100-800 amu

<792> 이온화 방식: 전기분무 양성 또는

<793> 전기분무 음성 또는

<794> 전기분무 양성 및 음성

<795> **질량 지정 정제 LC-MS 시스템**

<796> 정제용 LC-MS는 작은 유기 분자, 예컨대 본원에 기재된 화합물의 정제에 사용되는 표준 및 효과적인 방법이다. 액체 크로마토그래피 (LC) 및 질량 분광측정법 (MS)에 대한 방법을 다양하게 하여 보다 양호한 조 물질의 분리 및 MS에 의한 샘플의 개선된 검출을 얻을 수 있다. 정제용 농도구배 LC 방법의 최적화는 다양한 칼럼, 휘발성 용리액 및 개질제, 및 농도구배와 관련될 것이다. 정제용 LC-MS 방법을 최적화고, 이어서 화합물을 정제하기 위해 사용하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 상기 방법은 문헌 [Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64] 및 [Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9]에 기재되어 있다.

<797> 정제용 LC-MS를 통해 화합물을 정제하기 위한 시스템 중 하나는 하기 본원의 실시예 부분에 기재되어 있으나, 당업자는 기재된 것과 다른 시스템 및 방법이 사용될 수도 있다는 것을 인지할 것이다. 특히, 정상상 정제용 LC 기재 방법이 본원에 기재된 역상 방법 대신 이용될 수 있다. 소분자의 정제에 대한 접근이 매우 효과적이고, 용리액이 양이온 전기분무 질량 분광측정법과 혼화성이므로, 대부분의 정제용 LC-MS 시스템은 역상 LC 및 휘발성 산성 개질제를 이용한다. 상기 기재된 분석 방법에서 약술된 바와 같이, 사용되는 기타 크로마토그래피 용액, 예를 들어 정상상 LC, 다르게는 완충된 이동상, 염기성 개질제 등은 별법으로 화합물을 정제하는데 사용될 수 있다.

<798> **정제용 LC-MS 시스템:**

<799> **워터스 프랙션링크스 시스템:**

<800> **· 하드웨어:**

<801> 2767 듀얼 루프 오토샘플러 (Dual Loop Autosampler)/프랙션 콜렉터 (Fraction Collector)

<802> 2525 정제용 펌프

<803> 칼럼 선택을 위한 CFO (칼럼 유동성 형성체)

<804> 구성 펌프로서 RMA (워터스 시약 매니저)

<805> 워터스 ZQ 질량 분광측정기

<806> 워터스 2996 포토 다이오드 어레이 (Photo Diode Array) 검출기

<807> 워터스 ZQ 질량 분광측정기

<808> **· 소프트웨어:**

<809> 매스링크스 (Masslynx) 4.0

<810> **· 워터스 MS 작동 조건:**

<811> 모세관 전압: 3.5 kV (ES 음성에서 3.2 kV)

<812> 콘 전압: 25 V

<813> 공급원 온도: 120℃

<814> 배율기: 500 V

<815> 스캔 범위: 125-800 amu

<816> 이온화 방식: 전기분무 양성 또는

<817> 전기분무 음성

<818> **아길렌트 (Agilent) 1100 LC-MS 정제 시스템:**

<819> **· 하드웨어:**

<820> 오토샘플러: 1100 시리즈 "prepALS"

<821> 펌프: 정제 흐름 구배에 대해 1100 시리즈 "PrepPump" 및 정제 흐름에서 개질제 펌핑에 대해 1100 시리즈 "QuatPump"

<822> UV 검출기: 1100 시리즈 "MWD" 멀티 웨이브렝쓰 디텍터 (Multi Wavelength Detector)

<823> MS 검출기: 1100 시리즈 "LC-MSD VL"

<824> 단편 수집기: 2 x "Prep-FC"

<825> 구성 펌프: "워터스 RMA"

<826> 아길렌트 액티브 스플리터 (Agilent Active Splitter)

<827> **· 소프트웨어:**

<828> 켐스테이션 (Chemstation): Chem32

<829> **· 아길렌트 MS 작동 조건:**

<830> 모세관 전압: 4000 V (ES 음성에서 3500 V)

<831> 프래그멘터/게인 (Fragmentor/Gain): 150/1

<832> 건조 기체 유속: 13.0 L/min

<833> 기체 온도: 350℃

<834> 네뷸라이저 (Nebuliser) 압력: 50 psig

<835> 스캔 범위: 125-800 amu

<836> 이온화 방식: 전기분무 양성 또는

<837> 전기분무 음성

<838> **<u>크로마토그래피 조건:</u>**

<839> **· 칼럼:**

<840> 1. 낮은 pH 크로마토그래피:

<841> 페노메넥스 시너지 MAX-RP, 10 μ, 100 x 21.2 mm

<842> (별법으로, 보다 극성인 화합물에 대해 써모 하이퍼실-케이스톤 하이퓨리티 아쿠아스타 (Thermo Hypersil-Keystone HyPurity Aquastar), 5 μ, 100 x 21.2 mm가 사용됨)

<843> 2. 높은 pH 크로마토그래피:

<844> 페노메넥스 루나 C18 (2), 10 μ, 100 x 21.2mm

<845> (별법으로, 페노메넥스 게미니 (Gemini), 5 μ, 100 x 21.2 mm가 사용됨)

<846> **· 용리액:**

<847> 1. 낮은 pH 크로마토그래피:

<848> <u>용매 A:</u> H_2O + 0.1% 포름산, pH 약 1.5

<849> <u>용매 B:</u> CH_3CN + 0.1% 포름산

<850> 2. 높은 pH 크로마토그래피:

<851> <u>용매 A:</u> H_2O + 10 mM NH_4HCO_3 + NH_4OH, pH=9.2

<852> <u>용매 B:</u> CH_3CN

<853> 3. 구성 용매:

<854> MeOH + 0.2% 포름산 (두 크로마토그래피 유형 모두에 대해)

<855> • **방법:**

<856> 분석 결과에 따라 가장 적합한 정제용 크로마토그래피 유형을 선택하였다. 전형적인 것은 화합물 구조에 가장 적합한 크로마토그래피 유형 (낮거나 높은 pH)을 이용한 분석 LC-MS를 수행하는 것이다. 분석 결과가 우수한 크로마토그래피를 나타내면, 동일한 유형의 적합한 정제 방법이 선택되었다. 낮거나 높은 pH 둘 다에 대한 크로마토그래피 방법에 대한 전형적인 작동 조건은 하기와 같다:

<857> 유속: 24 ml/분

<858> 구배: 일반적으로 모든 구배는 95% A + 5% B의 초기 0.4분 단계를 갖는다. 이때, 분석 결과에 따라 3.6분 구배가 우수한 분리를 달성하기 위해 선택된다 (예를 들면, 초기 보유 화합물에 대해 5%에서 50%의 B; 중간 보유 화합물에 대해 35%에서 80%의 B 등)

<859> 세척: 1.2분 세척 단계가 구배가 끝날 때 수행된다.

<860> 재-평형: 2.1분 재-평형 단계가 다음 수행을 위한 시스템을 준비하기 위해 수행된다.

<861> 구성 유속: 1 ml/분

<862> • **용매:**

<863> 모든 화합물은 일반적으로 100% MeOH 또는 100% DMSO에 용해된다.

<864> 당업자에게 제공된 정보로부터 정제용 LC-MS에 의해 본원에 기재된 화합물은 정제될 수 있다.

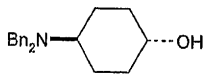
<865> 각각의 실시예에 대한 출발 물질은 달리 특정하지 않으면, 시판된다.

<866> **출발 물질의 제조**

<867> 제조예 I

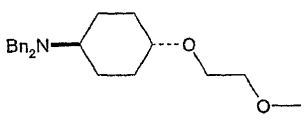
<868> 트랜스-4-(2-메톡시-에톡시)-시클로헥실아민의 합성

<869> 단계 1. 트랜스-4-디벤질아미노-시클로헥산올

<870> 

<871> 벤질 브로마이드 (12.0 g, 70 mmol), 트랜스-4-아미노시클로헥산올 (4.0 g, 35 mmol), 탄산수소나트륨 (7.8 g, 93 mmol) 및 에탄올 (100 ml)을 합하고, 16시간 동안 환류 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 감소시키고, 디클로로메탄으로 희석하고, 세척하고 (1 M NaOH, 염수), 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 감소시켰다. 잔류물을 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리한 칼럼 크로마토그래피 (SP4-바이오티지 (Biotage))에 의해 정제하여 트랜스-4-디벤질아미노-시클로헥산올을 백색 고체로 수득하였다 (3.83 g, 37%) (LC/MS: R_t 1.78, $[M+H]^+$ 296.39).

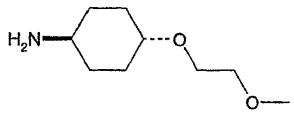
<872> 단계 2. 디벤질-[트랜스-4-(2-메톡시-에톡시)-시클로헥실]-아민

<873> 

<874> 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60%) (0.240 g, 6 mmol)을 질소 하에 석유 에테르로 2회 세척하였다. 디옥산 (5 ml) 및 트랜스-4-디벤질아미노-시클로헥산올 (0.590 g, 2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 95℃로 30분 동안 가열하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 2-클로로에틸 메틸 에테르 (0.73 ml, 8 mmol)를 첨가하고, 전체를 95℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시킨 후, 디클로로메탄으로 희석하고, 세척하고 (1 M NaOH, 염수), 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 감소시켰다. 잔류물을 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이

트로 용리한 칼럼 크로마토그래피 (SP4-바이오티지)에 의해 정제하여 디벤질-[트랜스-4-(2-메톡시-에톡시)-시클로헥실]-아민을 황색 오일로 수득하였다 (0.275 g, 39%) (LC/MS: Rt 2.08, $[M+H]^+$ 354.37).

<875> 단계 3. 트랜스-4-(2-메톡시-에톡시)-시클로헥실아민

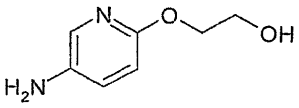


<876>

<877> 디벤질-[트랜스-4-(2-메톡시-에톡시)-시클로헥실]-아민(0.275 g, 0.77 mmol)을 에탄올 (10 ml)에 용해시켰다. 탄소 상 수산화팔라듐 (20%, 0.120 mg)을 질소 흐름 하에 첨가하고, 반응 혼합물을 파르 (Parr) 수소화기에서 수소 40 psi 하에 4시간 동안 진탕하였다. 반응 혼합물을 추가 에탄올로 희석하고, 셀라이트 (Celite; 상표명)를 통해 여과하고, 에탄올로 세척하고, 여과액을 진공에서 감소시켜 트랜스-4-(2-메톡시-에톡시)-시클로헥실아민을 투명한 무색 오일로 수득하였다 (0.123 g, 92%).

<878> 제조예 II

<879> 2-(5-아미노-피리딘-2-일옥시)-에탄올의 제조

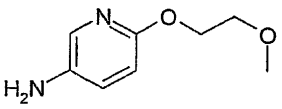


<880>

<881> 에탄올 (10 ml) 중 2-[(5-니트로-2-피리딜)옥시]에탄-1-올 (0.5 g, 2.72 mmole)의 용액에 질소 하에 10% 탄소 상 팔라듐 (50 mg)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 실온 및 상압 (RTP)에서 3시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 (상표명)를 통해 여과하였다. 여과액을 진공에서 증발시켜 2-(5-아미노-피리딘-2-일옥시)-에탄올을 무색 오일로 수득하였다 (410 mg, 98%) (LC/MS: Rt 0.36, $[M+H]^+$ 155.10).

<882> 제조예 III

<883> 6-(2-메톡시-에톡시)-피리딘-3-일아민의 제조



<884>

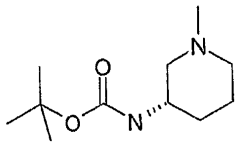
<885> DMF (10 ml) 중 2-클로로-5-니트로피리딘 (1 g, 6.31 mmole), 2-메톡시에탄올 (0.55 ml, 6.94 mmole) 및 칼륨 tert-부톡시드 (850 mg, 7.57 mmole)의 현탁액을 주변 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 ml)로 희석하고, 물로 세척 (x 3)하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켜 2-(2-메톡시-에톡시)-5-니트로-피리딘을 황색 고체로 수득하였다 (1.0 g, 80%) (LC/MS: Rt 2.55, $[M+H]^+$ 199.19).

<886> 메탄올 (10 ml) 중 2-(2-메톡시-에톡시)-5-니트로-피리딘 (1 g, 5.05 mmole)의 용액에 질소 하에서 10% 탄소 상 팔라듐 (100 mg)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 RTP에서 2시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 진공에서 증발시켜 6-(2-메톡시-에톡시)-피리딘-3-일아민을 밝은 갈색 오일로 수득하였다 (0.9 g, 100%) (LC/MS: Rt 0.74, $[M+H]^+$ 169.13).

<887> 제조예 IV

<888> 1-메틸-피페리딘-3-(S)-일아민의 합성

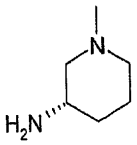
<889> 단계 1. (S)-(1-메틸-피페리딘-3-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르의 합성



<890>

<891> (S)-3-BOC-아미노피페리딘 (600 mg, 3.0 mmol), 탄산칼륨 (470 mg, 3.4 mmol) 및 메틸 요오다이드 (188 ㎕, 3.0 mmol)의 혼합물을 12시간 동안 환류 온도에서 가열하였다. 혼합물을 진공에서 감소시키고, EtOAc 및 물로 분배하고, 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 감소시켜 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (450 mg).

<892> 단계 2. 1-메틸-피페리딘-3-(S)-일아민의 합성

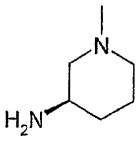


<893>

<894> 트리플루오로아세트산 (5 ml) 및 DCM (5 ml) 중 (S)-(1-메틸-피페리딘-3-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (440 mg)의 혼합물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 톨루엔과 공비증류 (x 3)로 진공에서 감소시켜 표제 화합물을 오렌지색 오일로 수득하였다.

<895> 제조예 V

<896> 1-메틸-피페리딘-3-(R)-일아민의 합성



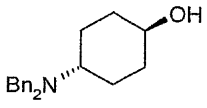
<897>

<898> 이 화합물은 출발 물질로서 (R)-3-BOC-아미노피페리딘을 사용하는 것을 제외하고, 1-메틸-피페리딘-3-(S)-일아민에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

<899> 제조예 VII

<900> 트랜스-4-(2-디메틸아미노-에톡시)-시클로헥실아민의 합성

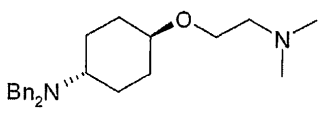
<901> 단계 1. 트랜스-4-디벤질아미노-시클로헥산올의 합성



<902>

<903> 에탄올 (100 ml) 중 트랜스-4-아미노시클로헥산올 (3.80 g, 33 mmol), 벤질 클로라이드 (11.5 ml, 100 mmol) 및 탄산수소나트륨 (11.2 g, 133 mmol)의 혼합물을 14시간 동안 환류 온도에서 가열한 후, 진공에서 감소시켰다. 잔류물을 DCM 및 물로 분배하고, 층을 분리하고, 유기 부분을 1 M 수성 NaOH 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 감소시켰다. 잔류물을 P.E.-EtOAc (1:2)를 사용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (4.38 g).

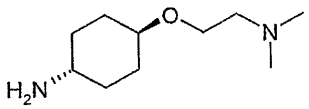
<904> 단계 2. 트랜스-디벤질-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-시클로헥실]-아민의 합성



<905>

<906> 질소 대기 하에 주변 온도에서 교반 중인 무수 디옥산 (5 ml) 중 NaH, 미네랄 오일 중 60% 분산액 (167 mg, 2.5 mmol)의 혼합물에 트랜스-4-디벤질아미노-시클로헥산올(590 mg, 2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후, (2-클로로-에틸)-디메틸-아민 (753 mg, 7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 95℃에서 2시간 동안 가열하고, 주변 온도로 냉각시키고, DCM으로 희석하였다. 1 M 수성 NaOH 용액을 조심스럽게 첨가하고, 층을 분리하고, 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 감소시켜 오렌지색 오일을 수득하였다 (739 mg). 분석에서, 생성물은 표제 화합물과 출발 물질의 대략 1:1 혼합물인 것으로 나타났다.

<907> 단계 3. 트랜스-4-(2-디메틸아미노-에톡시)-시클로헥실아민의 합성

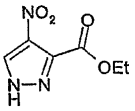
<908> 

<909> 메탄올 (15 ml) 중 VIIb 생성물 (400 mg) 및 $Pd(OH)_2/C$ (200 mg)의 혼합물을 수소 대기 (40 psi) 하에 3시간 동안 진탕하고, 셀라이트 플러그를 통해 여과하고, 진공에서 감소시켜 표제 화합물과 트랜스-4-아미노시클로헥산올을 대략 1:1 혼합물로 수득하였다 (184 mg).

<910> 제조예 VIII

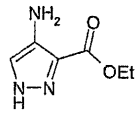
<911> 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르의 합성

<912> 단계 1. 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르

<913> 

<914> 티오닐 클로라이드 (2.90 ml, 39.8 mmol)를 EtOH (100 ml) 중 4-니트로-3-피라졸카르복실산 (5.68 g, 36.2 mmol)의 혼합물에 주변 온도에서 서서히 첨가하고, 혼합물을 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 감소시키고, 톨루엔과 공비증류를 통해 건조시켜 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르를 백색 고체로 수득하였다 (6.42 g, 96%). (^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.4 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 4.4 (q, 2H), 1.3 (t, 3H)).

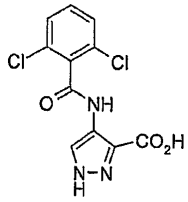
<915> 단계 2. 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르

<916> 

<917> EtOH (150 ml) 중 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 (6.40 g, 34.6 mmol) 및 10% Pd/C (650 mg)의 혼합물을 수소 대기 하에 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과하고, 진공에서 감소시키고, 톨루엔과 공비증류를 통해 건조시켜 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르를 분홍색 고체로 수득하였다 (5.28 g, 98%). (^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.3 (q, 2H), 1.3 (t, 3H)).

<918> 제조예 IX

<919> 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산의 합성



<920>

<921> 2,6-디클로로벤조일 클로라이드 (8.2 g; 39.05 mmol)를 디옥산 (50 ml) 중 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르 (제조예 VIII과 유사한 방식으로 제조함) (5 g; 35.5 mmol) 및 트리에틸아민 (5.95 ml; 42.6 mmol)의 용액에 조심스럽게 첨가한 후, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 메탄올 (50 ml) 및 2 M 수산화나트륨 용액 (100 ml)으로 처리하고, 50℃에서 4시간 동안 가열한 후, 증발시켰다. 물 100 ml를 잔류물에 첨가한 후, 진한 염산으로 산성화시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (100 ml)로 세척하고, 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산10.05 g을 연한 보라색 고체로 수득하였다 (LC/MS: R_t 2.26, $[M+H]^+$ 300/302).

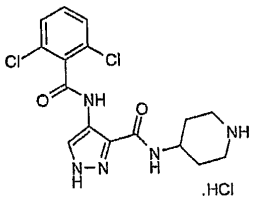
<922> 제조예 X

<923> 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 히드로클로라이드의 제조

<924> 단계 1. 4-{[4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르보닐]-아미노}-피페리딘-1-카르복실산tert-부틸 에스테르의 제조

<925> DMF (75 ml) 중 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산(6.5 g, 21.6 mmol) (제조예 IX), 4-아미노-1-BOC-피페리딘 (4.76 g, 23.8 mmol), EDC (5.0 g, 25.9 mmol) 및 HOBt (3.5 g, 25.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 감소시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 ml) 및 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (100 ml)으로 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 감소시켰다. 잔류물을 5% MeOH-DCM (약 30 ml)에 용해시켰다. 불용성 물질을 여과에 의해 수집하고, DCM으로 세척하고, 진공에서 건조시켜 4-{[4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르보닐]-아미노}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (5.38 g)를 백색 고체로 수득하였다. 여과액을 진공에서 감소시키고, 잔류물을 1:2 EtOAc/헥산에서 EtOAc로의 구배 용리액을 사용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 추가의 4-{[4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르보닐]-아미노}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (2.54 g)를 백색 고체로 수득하였다.

<926> 단계 2. 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 히드로클로라이드

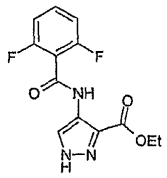


<927>

<928> MeOH (50 mL) 및 EtOAc (50 ml) 중 4-{[4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르보닐]-아미노}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (7.9 g)의 용액을 포화 HCl-EtOAc (40 mL)로 처리한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 생성물이 메탄올의 존재로 인해 결정화되지 않았으므로, 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 EtOAc로 분쇄하였다. 생성된 회백색 고체를 여과에 의해 수집하고, EtOAc로 세척하고, 소결물을 흡입 건조시켜 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산피페리딘-4-일아미드 6.3 g을 히드로클로라이드염으로 수득하였다 (LC/MS: R_t 5.89, $[M+H]^+$ 382 / 384).

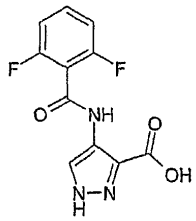
<929> 제조예 XI

<930> 단계 1. 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르의 합성

<931> 

<932> DMF (100 ml) 중 2,6-디플루오로벤조산 (6.32 g, 40.0 mmol), 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 (5.96 g, 38.4 mmol), EDC (8.83 g, 46.1 mmol) 및 HOBt (6.23 g, 46.1 mmol)의 혼합물을 주변 온도에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 감소시키고, 물을 첨가하고, 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 공기-건조시켜 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르를 혼합물의 주요 성분으로 수득하였다 (15.3 g) (LC/MS: Rt 3.11, $[M+H]^+$ 295.99).

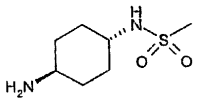
<933> 단계 2. 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산의 합성

<934> 

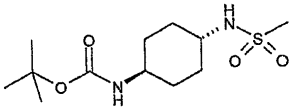
<935> 2 M 수성 NaOH/MeOH (1:1, 250 ml) 중 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산에틸 에스테르 (10.2 g)의 혼합물을 주변 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 물 (300 ml)을 첨가하고, 혼합물을 1 M 수성 HCl을 사용하여 pH 5로 만들었다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 톨루엔과 공비증류를 통해 건조시켜 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산을분홍색 고체로 수득하였다 (5.70 g) (LC/MS: Rt 2.33, $[M+H]^+$ 267.96).

<936> 제조예 XII

<937> N-트랜스-(4-아미노-시클로헥실)-메탄술폰아미드 히드로클로라이드의 합성

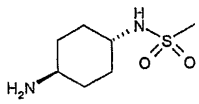
<938> 

<939> 단계 1: 트랜스-(N-Boc-4-아미노-시클로헥실)-메탄술폰아미드의 합성

<940> 

<941> 피리딘 (10 ml) 중 N-Boc-트랜스-4-아미노시클로헥산 (860 mg; 4 mmol) 및 메탄 술폰산 무수물 (1.05 g; 6 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 증발시킨 후, EtOAc 및 2 M 염산으로 분배하였다. 용해되지 않은 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 흡입 건조시킨 후, 2%에서 5%로의 MeOH/DCM으로 용리한 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 트랜스-(N-Boc-4-아미노-시클로헥실)-메탄술폰아미드 185 mg을 백색 고체로 단리하였다.

<942> 단계 2: N-트랜스-(4-아미노-시클로헥실)-메탄술폰아미드 히드로클로라이드의 합성

<943> 

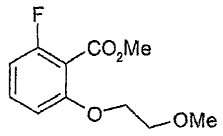
<944> 트랜스-(N-Boc-4-아미노-시클로헥실)-메탄술폰아미드(180 mg)를 포화 HCl / 에틸 아세테이트 용액에 용해시키

고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 N-트랜스-(4-아미노-시클로헥실)-메탄술폰아미드 히드로클로라이드 85 mg을 연한 분홍색 고체로 수득하였다.

<945> 제조예 XIII

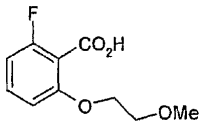
<946> 2-플루오로-6-(2-메톡시-에톡시)-벤조산의 합성

<947> 단계 1: 2-플루오로-6-(2-메톡시-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르의 합성

<948> 

<949> DMF (10 ml) 중 메틸-6-플루오로살리실산 (1 g, 5.88 mmole)의 교반된 용액에 질소 하에서 수소화나트륨 (282 mg, 7.06 mmole)을 첨가하였다. 생성된 용액을 주변 온도에서 10분 동안 교반하였다. 2-클로로에틸 메틸 에테르 (591 μl, 6.47 mmole)를 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 85℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석한 후, 수산화나트륨 용액 (2 N, 2회), 물 (2회)에 이어 염수 용액으로 순차적으로 세척하였다. 유기 부분을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켜 2-플루오로-6-(2-메톡시-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르를 무색 오일로 수득하였다 (600 mg, 45%) (LC/MS: R_t 2.73, $[M+H]^+$ 229.17).

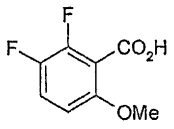
<950> 단계 2: 2-플루오로-6-(2-메톡시-에톡시)-벤조산의 합성

<951> 

<952> 메탄올 (10 ml) 중 2-플루오로-6-(2-메톡시-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르 (600 mg, 2.63 mmole)의 교반된 용액에 수산화나트륨 용액 (2 N, 10 ml)을 첨가하고, 생성된 용액을 50℃에서 2시간 동안 가열하였다. 메탄올을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 물로 분배하였다. 수성 부분을 HCl 용액 (2 N)을 사용하여 pH 2로 산성화시킨 후, EtOAc로 세척하였다. 이 유기 부분을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켜 2-플루오로-6-(2-메톡시-에톡시)-벤조산을 무색 오일로 수득하였다 (400 mg, 71%) (LC/MS: R_t 2.13, $[M+H]^+$ 215.17).

<953> 제조예 XIV

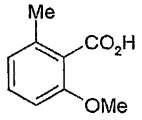
<954> 2,3-디플루오로-6-메톡시-벤조산의 합성

<955> 

<956> 수산화칼륨 용액 (물 20 ml 중 KOH 3 g) 중 2,3-디플루오로-6-메톡시벤즈알데히드 (0.5 g, 2.91 mmole)의 현탁액에 과산화수소 용액 (27.5% w/w, 4 ml)을 첨가한 후, 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진한 HCl을 사용하여 pH 2로 산성화시킨 후, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기 부분을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시킨 후, 톨루엔과 공비증류시켜 2,3-디플루오로-6-메톡시-벤조산을 백색 고체로 수득하였다 (500 mg, 91%) (LC/MS: R_t 2.08, 분자 이온이 관찰되지 않음).

<957> 제조예 XV

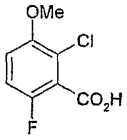
<958> 2-메톡시-6-메틸-벤조산의 합성

<959> 

<960> 에탄올 (20 ml) 중 에틸-2-메톡시-6-메틸-벤조에이트 (5 g, 25.77 mmole)의 용액에 수산화나트륨 용액 (2 N, 20 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 24시간 동안 가열하였다. 수산화나트륨 (10 g, 0.25 mmole)을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 추가 4시간 동안 70℃에서 가열하였다. 에탄올을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물로 분배하였다. 수성 부분을 진한 HCl로 pH 2로 산성화시킨 후, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 이 유기 부분을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켜 2-메톡시-6-메틸-벤조산을 연한 황색 고체로 수득하였다 (3 g, 70%) (LC/MS: R 2.21, $[M+H]^+$ 167.11).

<961> 제조예 XVI

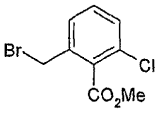
<962> 2-클로로-6-플루오로-3-메톡시-벤조산의 합성

<963> 

<964> THF (50 ml) 중 2-클로로-4-플루오로아니솔 (1.9 ml, 15 mmole)의 용액에 질소 하에 70℃에서 n-BuLi 용액 (1.6 M, 13 ml, 21 mmole)을 적가하였다. 적가 후에 반응 혼합물을 추가 1.5시간 동안 70℃에서 교반하였다. 수개의 드라이 아이스 펠렛을 반응 혼합물에 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 드라이 아이스로 반만 채워진 250 ml 비커에 부었다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 두고, 에틸 아세테이트 및 수산화나트륨 용액 (2 N)으로 분배하였다. 수성 부분을 진한 HCl로 pH 2로 산성화시킨 후, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 이 유기 부분을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 진공에서 톨루엔과 공비증류시켜 2-클로로-6-플루오로-3-메톡시-벤조산을 백색 고체로 수득하였다 (2.9 g, 95%) (LC/MS: R_t 1.91, 분자 이온이 관찰되지 않음).

<965> 제조예 XVII: 2-클로로-6-디메틸아미노메틸-벤조산

<966> 단계 1. 2-브로모메틸-6-클로로-벤조산 메틸 에스테르의 합성

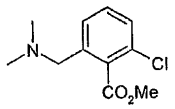
<967> 

<968> 2-클로로-6-메틸 벤조산 (5.8 g, 34.0 mmole)을 디클로로메탄 (100 ml)에 현탁시켰다. 상기 현탁액에 DMF (250 mg, 3.4 mmole)를 첨가한 후, 옥살릴 클로라이드 (3.9 ml, 44.2 mmole)를 적가하였다. 생성된 용액을 주변 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 추가 DMF (250 mg, 3.4 mmole) 및 옥살릴 클로라이드 (3.9 ml, 44.2 mmole)를 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 추가 24시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (100 ml)에 용해시키고, 주변 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 수산화나트륨 용액 (2 N)으로 분배하였다. 유기 부분을 수산화나트륨 용액 (2 N)에 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (용리액 3:5 EtOAc:페트롤)에 의해 정제하여 2-클로로-6-메틸-벤조산 메틸 에스테르를 황색 오일로 수득하였다 (4.5 g, 72%).

<969> CCl_4 (50 ml) 중 2-클로로-6-메틸-벤조산 메틸 에스테르 (4.5 g, 24.4 mmole)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (4.3 g, 24.4 mmole) 및 벤조일 퍼옥시드 (50 mg, 0.2 mmole)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 70℃에서 24시간 동안 가열하였다. 추가의 벤조일 퍼옥시드 (50 mg, 0.2 mmole)를 반응 혼합물에 첨가하고, 70℃에서 추가 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (바이오티지 SP4, 40M, 유속 40 ml/분, 페트롤에서 2:3 EtOAc:페트롤로의

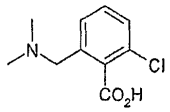
구배)에 의해 정제하여 2-브로모메틸-6-클로로-벤조산 메틸 에스테르를 황색 오일로 수득하였다 (6.2 g, 97%).

<970> 단계 2. 2-클로로-6-디메틸아미노메틸-벤조산 메틸 에스테르의 합성

<971> 

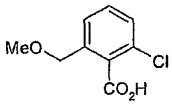
<972> 디메틸아민의 에탄올성 용액 (5.6 M, 13.6 ml) 중 2-브로모메틸-6-클로로-벤조산 메틸 에스테르 (2 g, 7.6 mmole)의 용액을 주변 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 염산 용액 (1 N)으로 분배하였다. 수성상을 수산화나트륨 용액 (2 N)으로 pH 12로 염기성화시킨 후, 에틸 아세테이트에 대해 분배하였다. 유기 부분을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켜 2-클로로-6-디메틸아미노메틸-벤조산 메틸 에스테르를 무색 오일로 수득하였다 (300 mg, 17%) (LC/MS: R_t 1.55, $[M+H]^+$ 228.10).

<973> 단계 3. 2-클로로-6-디메틸아미노메틸-벤조산의 합성

<974> 

<975> 메탄올 (10 ml) 중 2-클로로-6-디메틸아미노메틸-벤조산 메틸 에스테르 (300 mg, 1.32 mmole)의 용액에 수산화나트륨 용액 (2 N, 10 ml)을 첨가하고, 생성된 용액을 주변 온도에서 1시간 동안에 이어 50℃에서 72시간 동안 교반하였다. 메탄올을 진공에서 증발시키고, 잔류물을 염산 (2 N)으로 pH 4로 산성화시킨 후, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 진공에서 메탄올 및 톨루엔으로 공-증발시켰다. 잔류물을 메탄올로 분쇄하고, 여과하였다. 여과액을 진공에서 증발시키고, 1:4 MeOH:EtOAc로 분쇄한 후, 여과하였다. 여과액을 진공에서 증발시켜 2-클로로-6-디메틸아미노메틸-벤조산을 백색 고체를 수득하였다 (200 mg, 71%).

<976> 제조예 XVIII: 2-클로로-6-메톡시메틸-벤조산

<977> 

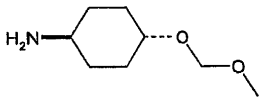
<978> 메탄올 (20 ml) 중 2-브로모메틸-6-클로로-벤조산 메틸 에스테르 (2 g, 7.60 mmole)의 용액에 질소 하에 수소화나트륨 (912 mg, 22.80 mmole)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 분배하였다. 유기 부분을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (바이오티지 SP4, 40S, 유속 40 ml/분, 3:17 EtOAc:페트롤에서 1:1 EtOAc:페트롤로의 구배)에 의해 정제하여 2-클로로-6-메톡시메틸-벤조산 메틸 에스테르를 무색 오일로 수득하였다 (400 mg, 25%).

<979> 메탄올 (10 ml) 중 2-클로로-6-메톡시메틸-벤조산 메틸 에스테르 (400 mg, 1.86 mmole)의 용액에 수산화나트륨 용액 (2 N, 10 ml)을 첨가하고, 생성된 용액을 50℃에서 24시간 동안 교반하였다. 추가의 수산화나트륨 용액 (2 N, 10 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 추가 24시간 동안 가열하였다. 메탄올을 진공에서 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물로 분배하였다. 수성 부분을 진한 염산으로 pH 2로 산성화시킨 후, 에틸 아세테이트에 대해 분배하였다. 유기 부분을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켜 2-클로로-6-메톡시메틸-벤조산을 백색 고체로 수득하였다 (340 mg, 91%) (LC/MS: ℝ2.23, $[M+Na]^+$ 223.11).

<980> 제조예 XIX

<981> 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (트랜스-4-메톡시메톡시-시클로헥실)-아미드의 합성

<982> 단계 1. 트랜스-4-메톡시메톡시-시클로헥실아민의 합성

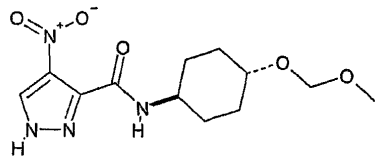


<983>

<984> 디옥산 (50 ml) 중 수소화나트륨 (1.6 g, 40 mmol) 및 트랜스-4-디벤질아미노-시클로헥산올(제조예 I, 단계 1) (4.0 g, 13.6 mmol)을 95℃로 30분 동안 가열하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 클로로메틸 메틸 에테르 (3 ml, 40 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주변 온도에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 디클로로메탄으로 희석하고, 세척하고 (1 M NaOH, 염수), 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 감소시켜 조 디벤질-(트랜스-4-메톡시메톡시-시클로헥실)-아민을 황색 겔로 수득하였다 (4.84 g) (LC/MS: R_t 2.01, $[M+H]^+$ 340.28).

<985> 조 디벤질-(트랜스-4-메톡시메톡시-시클로헥실)-아민을에탄올 (100 ml)에 용해시켰다. 탄소 상 수산화팔라듐 (20%, 2.5 g)을 질소 흐름 하에 첨가하고, 반응 혼합물을 파르 수소화기에서 수소 48 psi 하에 5시간 동안 진탕하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트 (상표명)을 통해 여과하고, 추가의 에틸 아세테이트로 세척하고, 여과액을 진공에서 감소시켜 트랜스-4-메톡시메톡시-시클로헥실아민을 점성질 백색 고체로 수득하였다 (2.95 g). (^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 4.6 (s, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.7 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 4H), 1.2-1.4 (m, 4H).

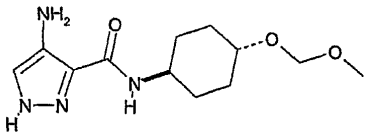
<986> 단계 2. 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 (트랜스-4-메톡시메톡시-시클로헥실)-아미드의 합성



<987>

<988> DMF (75 ml) 중 4-니트로-3-피라졸카르복실산 (2.32 g, 14.8 mmol), 트랜스 4-아미노시클로헥산올 (2.95 g, 18.5 mmol), EDAC (3.55 g, 18.5 mmol) 및 HOBt (2.50 g, 18.5 mmol)의 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 감소시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 및 에틸 아세테이트로 분배하였다. 유기층을 세척하고 (물, 염수), 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 감소시켜 황색 오일 (3.25 g)을 수득하였으며, 이를 석유 에테르 중 0-100% EtOAc에서 EtOAc 중 1-25% MeOH로 용리한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 (트랜스-4-메톡시메톡시-시클로헥실)-아미드를 연한 황색 고체로 수득하였다 (1.25 g) (LC/MS: R_t 2.11 $[M+H]^+$ 297.25).

<989> 단계 3. 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (트랜스-4-메톡시메톡시-시클로헥실)-아미드



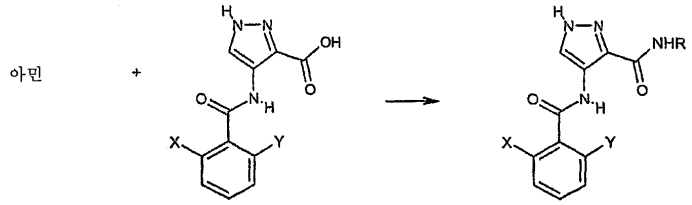
<990>

<991> DMF (100 ml) 중 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-메톡시메톡시-시클로헥실)-아미드 (1.25 g, 4.2 mmol)의 용액을 10% 탄소 상 팔라듐 (0.125 g)으로 처리한 후, 수소 하에 실온에서 진탕하고, 5시간 동안 가압하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트 (상표명)을 통해 여과하고, 추가의 에틸 아세테이트로 세척하고, 여과액을 진공에서 감소시켜 조 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-메톡시메톡시-시클로헥실)-아미드 트랜스-4-메톡시메톡시-시클로헥실아민을 갈색 오일로 수득하였다 (1.45 g) (LC/MS: R_t1.41 $[M+H]^+$ 269.37).

<992> **일반적인 절차**

<993> 일반적인 절차 A

<994> 피라졸 카르복실산으로부터 아미드의 제조

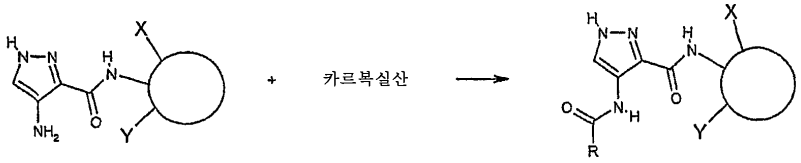


<995>

<996> DMF (3 ml) 중 적합한 벤조일아미노-1H-피라졸-3-카르복실산(0.50 mmol), EDAC (104 mg, 0.54 mmol), HOBt (73.0 mg, 0.54 mmol) 및 상응하는 아민 (0.45 mmol)의 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 감소시키고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 포화 수성 중탄산나트륨, 물 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기 부분을 건조시키고 (MgSO), 진공에서 감소시켜 원하는 생성물을 수득하였다.

<997> 일반적인 절차 B

<998> 아미노-피라졸로부터 아미드의 제조



<999>

<1000> N,N-디메틸포름아미드 5 ml 중 적합한 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드 (0.23 mmol), EDAC (52 mg, 0.27 mmol) 및 HOBt (37 mg, 0.27 mmol)의 교반된 용액에 상응하는 카르복실산 (0.25 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 밤새 두었다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 정제용 LC/MS로 정제하여 생성물을 수득하였다.

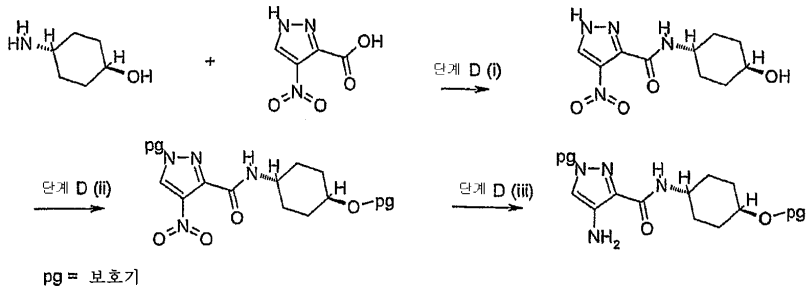
<1001> 일반적인 절차 C

<1002> 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산의 아미드의 합성

<1003> DMF (3 ml) 중 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산(134 mg, 0.50 mmol), 아민 (0.45 mmol), EDAC (104 mg, 0.54 mmol) 및 HOBt (73.0 mg, 0.54 mmol)의 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 감소시키고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 포화 수성 중탄산나트륨, 물 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기 부분을 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 감소시켜 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산의 아미드를 수득하였다.

<1004> 일반적인 절차 D

<1005> 보호된 4-아미노-피라졸-3-일 카르복실산 4-히드록시-시클로헥실아미드의 제조



<1006>

<1007> 단계 D (i):

<1008> DMF (120 ml) 중 4-니트로-3-피라졸카르복실산 (4.98 g, 31.7 mmol), 트랜스 4-아미노시클로헥산올 (3.65 g, 31.7 mmol), EDAC (6.68 g, 34.8 mmol) 및 HOBt (4.7 g, 34.8 mmol)의 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 감소시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2에 용해시키고, 5% 시트르산, 포화 수성 중탄산나트륨, 물 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 생성물은 시트르산 세척 중에 주로 나타났고, 이를 염기성화시키

고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 백색 고체를 수득하였으며, 이를 $CHCl_3$으로 분쇄하여 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 4-히드록시-시클로헥실아미드 1.95 g을 수득하였다 (LC/MS: R_t 1.62, $[M+H]^+$ 255).

<1009> 단계 D (ii):

<1010> 테트라히드로-피란-2-일 보호기의 도입

<1011> THF (50 ml) 및 클로로포름 (100 ml)의 혼합물 중 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 4-히드록시-시클로헥실아미드 (1.95 g; 7.67 mmol)의 용액을 3,4-디히드로-2H-피란 (1.54 ml, 15.34 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 모노히드레이트 (100 mg)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 과량의 피란 (0.9 ml)을 한꺼번에 첨가하여 반응이 완료되도록 하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨, 물 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 생성된 용액을 진공에서 감소시키고, 헥산 (2 칼럼 길이)에서 30% 에틸 아세테이트: 헥산 (10 칼럼 길이), 70% 에틸 아세테이트: 헥산 (10 칼럼 길이)로 용리한 바이오티지 칼럼 크로마토그래피로 수행하여 4-니트로-1-(테트라히드로-피란-2-일-1H-피라졸-3-카르복실산 [4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-시클로헥실]-아미드 1.25 g을 수득하였다. (LC/MS: R 2.97, $[M+H]^+$ 423).

<1012> 단계 D (iii):

<1013> 메탄올 (25 ml) 중 4-니트로-1-(테트라히드로-피란-2-일)-1H-피라졸-3-카르복실산[4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-시클로헥실]-아미드 (0.3 g; 0.71 mmol)의 용액을 10% 탄소 상 팔라듐 (30 mg)으로 처리한 후, 실온에서 수소화하고, 밤새 가압하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 메탄올로 3회 세척하였다. 여과액을 증발시켜 원하는 생성물 0.264 g을 수득하였다 (LC/MS: R 2.39, $[M+H]^+$ 393).

<1014> 일반적인 절차 E

<1015> 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산의 아미드의 합성

<1016> DMF (75 ml) 중 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산(제조예 IX) (6.5 g, 21.6 mmol), 아민 (23.8 mmol), EDC (5.0 g, 25.9 mmol) 및 HOBt (3.5 g, 25.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 감소시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 ml) 및 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (100 ml)으로 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 감소시켰다. 잔류물을 5% MeOH-DCM (약 30 ml)에 용해시켰다. 불용성 물질을 여과에 의해 수집하고, DCM으로 세척하고, 진공에서 건조시켜 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산의아미드를 수득하였다. 경우에 따라, 여과액을 진공에서 감소시키고, 잔류물을 구배 용리액 1:2 EtOAc/헥산에서 EtOAc를 사용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 추가의 아미드를 수득하였다.

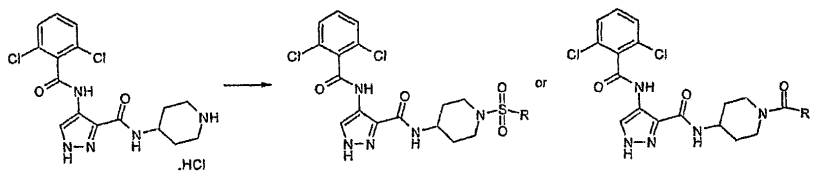
<1017> 일반적인 절차 F

<1018> 4-아미노-피라졸-3-카르복실산 아미드로부터 우레아의 제조

<1019> 톨루엔 (2 ml) 중 4-아미노-피라졸-3-카르복실산 아미드 또는 그의 보호된 유도체 (0.2 mmol)의 용액에 적합하게 치환된 페닐 이소시아네이트 (0.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 생성된 용액을 진공에서 감소시켜 오일을 수득하거나, 황산마그네슘으로 건조시켜 원하는 우레아를 수득하였다.

<1020> 일반적인 절차 G

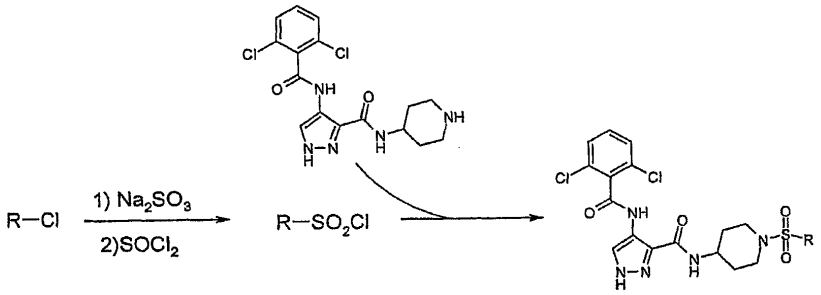
<1021> 피페리딘의 술포닐화 또는 아실화



<1022>

<1023> 아세토니트릴 (10 ml) 중 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 히드로클로라이드 (제조예 X) (1 mmol)의 혼합물에 디이소프로필에틸아민 (2.2 mmol)에 이어 적합한 술포닐 또는 산 클로라이드 (1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반한 후, 진공에서 감소시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물로 분배하고, 층을 분리하고, 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 감소시켜 원하는 술폰아미드 또는 아미드 유도체를 수득하였다.

<1024> 일반적인 절차 H

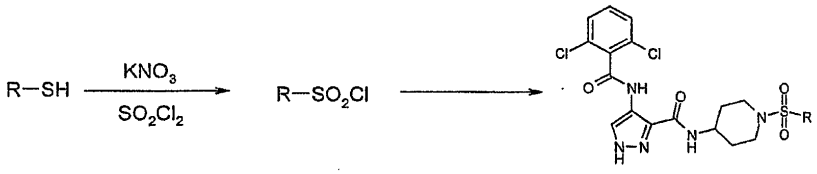


<1025>

<1026> 1,4-디옥산/물 (1:1, 16 ml) 중 알킬 클로라이드 (10 mmol) 및 아황산나트륨 (15 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 환류 온도에서 가열한 후, 주변 온도로 냉각되도록 두고, 이어서 톨루엔과 공비증류 (x 3)로 진공에서 감소시켰다. 잔류물에 티오닐 클로라이드 (10 ml) 및 DMF 2 방울을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 환류 온도에서 가열하고, 주변 온도로 냉각되도록 둔 후, 톨루엔과 공비증류시켜 진공에서 감소시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 물로 분배하고, 층을 분리하고, 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 감소시켜 원하는 술포닐 클로라이드 유도체를 수득하였다.

<1027> 아세토니트릴 (10 ml) 중 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 히드로클로라이드 (제조예 X) (2 mmol)의 혼합물에 디이소프로필에틸아민 (4.2 mmol)에 이어 적합한 술포닐 클로라이드 (대략 2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반한 후, 진공에서 감소시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물로 분배하고, 층을 분리하고, 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 감소시켜 원하는 술폰아미드 유도체를 수득하였다.

<1028> 일반적인 절차 I



<1029>

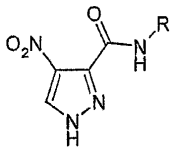
<1030> 아세토니트릴 (50 ml) 중 티올 (5 mmol)의 용액에 0℃에서 질산칼륨 (12.5 mmol)을 첨가한 후, 술푸릴 클로라이드 (12.5 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 혼합물에 포화 수성 $NaHCO_3$을 첨가하여 중화시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 층을 분리하고, 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 감소시켜 원하는 술포닐 클로라이드를 수득하였다.

<1031> 아세토니트릴 (10 ml) 중 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 히드로클로라이드 (제조예 X) (2 mmol)의 혼합물에 디이소프로필에틸아민 (4.2 mmol)에 이어 적합한 술포닐 클로라이드 (대략 2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반한 후, 진공에서 감소시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물로 분배하고, 층을 분리하고, 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 감소시켜 원하는 술폰아미드 유도체를 수득하였다.

<1032> 일반적인 절차 J

<1033> 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드의 제조

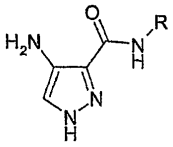
<1034> 단계 J (i). 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드의 제조



<1035>

<1036> 4-니트로피라졸-3-카르복실산 (10 g, 63.66 mmol, 1 당량)을 DMF (250 ml) 중 아민 RNH_2 (70 mmol, 1.1 당량), EDC (14.6 g, 76.4 mmol, 1.2 당량), 및 HOBt (10.3 g, 76.4 mmol, 1.2 당량)의 교반된 용액에 첨가한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/포화 염수 용액으로 분쇄하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 2 M 염산으로 세척한 후, 진공 하에 건조시켜 아미드 화합물 15.5 g을 수득하였다.

<1037> 단계 J (ii). 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드

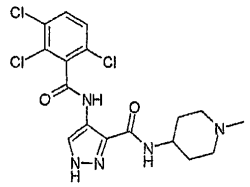


<1038>

<1039> 단계 J (i)의 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드 (15 g)를 에탄올 200 ml에 용해시키고, 질소 대기 하에 10% 탄소 상 팔라듐 1.5 g으로 처리한 후, 실온에서 수소화시키고, 밤새 가압하였다. 촉매를 셀라이트를 통한 여과에 의해 제거하고, 여과액을 증발시켰다. 조 생성물을 아세톤/물 (100 ml:100 ml)에 용해시키고, 아세톤이 서서히 증발한 후에 생성물을 고체로 여과에 의해 수집하였다.

<1040> 실시예 1

<1041> 4-(2,3,6-트리클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드의 합성



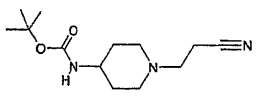
<1042>

<1043> 티오닐 클로라이드 (4 mL) 중 2,3,6-트리클로로벤조산 (282 mg, 1.25 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 환류 온도에서 가열한 후, 톨루엔과 공비증류 (x 3)로 진공에서 감소시켰다. 잔류물을 디옥산 (8 ml)에 용해시키고, 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드 (283 mg, 1 mmol)에 이어 트리에틸아민 (280 ㎕, 2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 14시간 동안 교반하고, 진공에서 감소시키고, 잔류물을 EtOAc 및 포화 수성 $NaHCO_3$으로 분배하였다. 층을 분리하고, 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 감소시켰다. 잔류물을 정제용 LC/MS로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (60 mg) (LC/MS: r.t. 2.06 min; m/z 430).

<1044> 실시예 2

<1045> 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 [1-(2-시아노-에틸)-피페리딘-4-일]-아미드의 합성

<1046> 2A. [1-(2-시아노-에틸)-피페리딘-4-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르

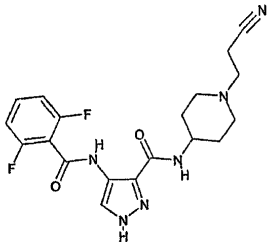


<1047>

<1048> THF (15 ml) 중 4-Boc-아미노-피페리딘 (1.0 g, 5 mmol), 3-브로모-프로피오니트릴 (0.80 g, 6 mmol) 및 탄산칼륨 (1.04 g, 7.5 mmol)를 16시간 동안 환류 온도에서 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 세척하고 (염수), 건조시키고 ($MgSO_4$), 크림색 고체로 진공에서 감소시켰다. NMR 결과, 원하는 생성물로 부분적으로 전환되었음이 나타났다. 얻은 고체를 THF (15 ml)에 용해시키고, 추가의 3-브로모-프로피오니트릴 (0.80 g, 6 mmol)에 이어 칼륨 tert-부톡시드

(0.84 g, 7.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가 16시간 동안 환류 온도에서 가열하고, 주변 온도로 냉각시키고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 세척하고 (염수) 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 감소시켜 [1-(2-시아노-에틸)-피페리딘-4-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르를 황색 고체로 수득하였다 (0.704 g, 56%).

<1049> 2B. 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 [1-(2-시아노-에틸)-피페리딘-4-일]-아미드

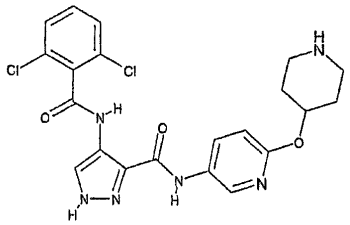


<1050>

<1051> [1-(2-시아노-에틸)-피페리딘-4-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (0.230 g, 0.9 mmol)를 TFA:DCM의 1:5 혼합물 (3 ml) 중에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고, 진공에서 감소시키고, 잔류물을 메탄올로 2회 재증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 여기에 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (제조예 XI) (200 mg, 0.75 mmol), EDC (173 mg, 0.9 mmol), HOBT (122 mg, 0.9 mmol) 및 DMF (4 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 주변 온도에서 교반하고, 진공에서 감소시키고, 에틸 아세테이트 및 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 분배하였다. 유기층을 세척하고 (물, 염수), 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 감소시켰다. 잔류물을 100% 에틸 아세테이트에서 에틸 아세테이트 중 5% 메탄올로 용리한 칼럼 크로마토그래피 (SP4-바이오티지)에 의해 정제하여 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산[1-(2-시아노-에틸)-피페리딘-4-일]-아미드를 회백색 고체로 수득하였다 (55 mg, 18%) (LC/MS: R_t 1.79, $[M+H]^+$ 403.23).

<1052> 실시예 3

<1053> 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 [6-(피페리딘-4-일옥시)-피리딘-3-일]-아미드



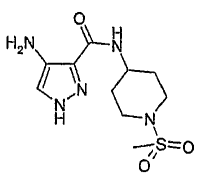
<1054>

<1055> 디옥산 (4 M, 10 ml) 중 HCl 중 4-(5-{4-(디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르보닐]-아미노}-피리딘-2-일옥시)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (이 출발 물질에 대해 실시예 45 참조) (260 mg, 0.45 mmole)의 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔:메탄올 혼합물 (1:1)과 공비증류시켰다. 잔류물을 에테르로 분쇄하고, 여과하여 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 [6-(피페리딘-4-일옥시)-피리딘-3-일]-아미드를 백색 히드로클로라이드 고체로 수득하였다 (213 mg, 93%) (LC/MS: R_t 2.10, $[M+H]^+$ 475.22).

<1056> 실시예 4

<1057> 4-(2-클로로-6-플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-아미드의 제조

<1058> 4A. 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-메탄술포닐-피페리딘-4-일) 아미드



<1059>

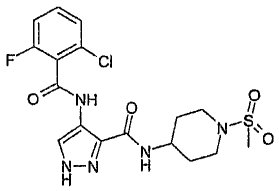
<1060> 디클로로메탄 (30 ml) 중 4-(N-BOC 아미노)피페리딘 (2.5 g, 12.5 mmole)의 교반된 용액에 트리에틸아민 (2.1 ml, 15.0 mmole)을 첨가한 후, 메탄술포닐 클로라이드 (1.06 ml, 13.8 mmole)를 적가하였다. 형성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 분배하였다. 유기 부분을 물, 2 N HCl, 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켜 4-(N-BOC-아미노)-1-메탄술포닐피페리딘을 백색 고체로 수득하였다 (3.1 g, 89%).

<1061> 디옥산 (4 M, 40 ml) 중 HCl 중 4-(N-BOC-아미노)-1-메탄술포닐피페리딘 (3.1 g, 11.15 mmole)의 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔: 메탄올 혼합물 (1:1)과 공비증류시켜 1-메탄술포닐-피페리딘-4-일아민을 백색 히드로클로라이드염으로 수득하였다 (2.4 g, 100%).

<1062> DMF (30 ml) 중 1-메탄술포닐-피페리딘-4-일아민 히드로클로라이드 (2.4 g, 11.1 mmole), 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 (1.8 g, 11.1 mmole), EDC (2.6 g (13.5 mmole), HOBt (1.8 g, 13.3 mmole) 및 트리에틸아민 (3.4 ml, 24.6 mmole)의 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 탄산수소나트륨의 포화 용액으로 분배하였다. 유기 부분을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켜 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-아미드를 연한 오렌지색 고체로 수득하였다 (1.7 g, 48%).

<1063> 에탄올 (20 ml) 중 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-아미드 (1.7 g, 5.36 mmole)의 용액에 질소 하에서 10% 탄소 상 팔라듐 (150 mg)을 첨가한 후, RTP에서 2시간 동안 수소화시켰다. 추가의 탄소 상 팔라듐 (150 mg)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 RTP에서 추가 2시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 진공에서 증발시켜 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)아미드를 황색/갈색 오일로 수득하였다 (1.5 g, 98%) (LC/MS: R_t 0.33, $[M+H]^+$ 288.21).

<1064> 4B. 4-(2-클로로-6-플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-아미드



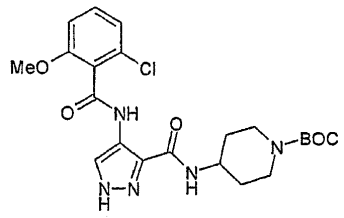
<1065>

<1066> DMF (10 ml) 중 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-메탄술포닐-피페리딘-4-일) 아미드 (150 mg, 5.23 mmole), 2-클로로-6-플루오로벤조산 (91 mg, 0.523 mmole), HOBt (85 mg, 0.627 mmole) 및 EDC (120 mg, 0.627 mmole)의 용액을 주변 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 탄산수소나트륨의 포화 용액으로 분배하였다. 유기 부분을 물 (x 2), 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (바이오티지 SP4, 25S, 유속 25 ml/분, EtOAc/페트롤 (1:1)에서 EtOAc로의 구배)에 의해 정제하여 4-(2-클로로-6-플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산(1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-아미드를 백색 고체로 수득하였다 (25 mg, 11%) (LC/MS: R_t 2.57, $[M+H]^+$ 444.22)

<1067> 실시예 5

<1068> 4-(2-클로로-6-메톡시-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-아미드의 제조

<1069> 5A. 4-{[4-(2-클로로-6-메톡시-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르보닐]-아미노}-피페리딘-1-카르복실산tert-부틸 에스테르.



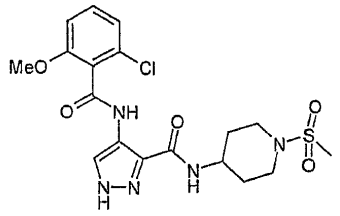
<1070>

<1071> 수산화칼륨 용액 (물 20 ml 중 KOH 3 g) 중 2-메톡시-6-클로로벤조니트릴 (1.0 g, 5.97 mmole)의 현탁액에 과산화수소 용액 (30% w/w) 4 ml를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 가열한 후, 100℃에서 6시

간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시켜 백색 현탁액을 수득하였다. 반응 혼합물을 여과하여 백색 고체를 수득하였다. 고체를 아세토니트릴 (2 ml)에 용해시키고, 이와 같이 형성된 용액에 진한 황산 (10 ml)을 조심스럽게 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃ 정도로 30분 동안 교반하였다. 아질산나트륨 (2.58 g, 37 mmole)을 상기 반응 혼합물에 일부분씩 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반한 후, 얼음 위에 부었다. 이어서, 얼음 혼합물을 EtOAc로 세척 (x 3)하였다. 유기 부분을 합하고, 건조시키고 ($MgSO_4$) 여과하고, 진공에서 증발시켜 2-클로로-6-메톡시벤조산을 수득하였다 (786 mg, 71%).

<1072> DMF (5 ml) 중 4-[4-아미노-1H-피라졸-3-카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (100 mg, 0.324 mmole), 2-클로로-6-메톡시벤조산 (60 mg, 0.324 mmole), EDC 75 mg (0.389 mmole) 및 HOBt (53 mg, 0.389 mmole)의 교반된 용액을 70℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 ml)로 희석하고, 탄산수소나트륨 포화 용액, 물 (x 3), 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (바이오티지 SP4, 25S, 유속 25 ml/분, EtOAc/페트롤 1:1에서 EtOAc로의 구배)에 의해 정제하여 4-{[4-(2-클로로-6-메톡시-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르보닐]-아미노}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 연한 황색 고체로 수득하였다 (100 mg, 65%) (LC/MS: R_t 3.18, $[M+H]^+$ 478.29).

<1073> 5B. 4-(2-클로로-6-메톡시-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-아미드.



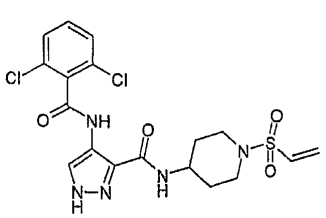
<1074>

<1075> 4-{[4-(2-클로로-6-메톡시-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르보닐]-아미노}-피페리딘-1-카르복실산tert-부틸 에스테르 (100 mg, 0.21 mmole)를 디옥산 중 HCl (4 M, 10 ml)에 용해시키고, 주변 온도에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔:메탄올 혼합물 (1:1)과 공비증류시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (10 ml) 및 DMF (1 ml)에 용해시켰다. 생성된 용액에 디이소프로필에틸아민 (84 μl, 0.46 mmole) 및 메탄술포닐 클로라이드 (17 μl, 0.21 mmole)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 30분 동안 교반한 후, 플래시 크로마토그래피 (바이오티지 SP4, 25S, 유속 25 ml/분, EtOAc/페트롤 (1:1)에서 EtOAc로의 구배)에 의해 최초로 정제하고, 이어서 에테르로 분쇄함으로써 정제하여 4-(2-클로로-6-메톡시-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-아미드를 백색 고체 (34 mg, 36%)로 수득하였다 (LC/MS: R_t 2.56, $[M+H]^+$ 456.23).

<1076> 실시예 6

<1077> 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 [1-(2-디메틸아미노-에탄술포닐)-피페리딘-4-일]-아미드의 제조

<1078> 6A. 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-에텐술포닐-피페리딘-4-일)-아미드

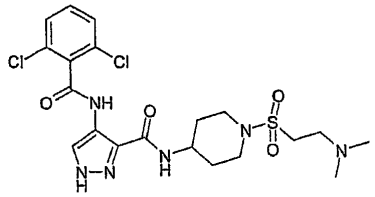


<1079>

<1080> DMF (20 ml) 중 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산피페리딘-4-일아미드 히드로클로라이드 (제조예 X) (2 g, 4.78 mmole)의 용액에 트리에틸아민 (2.7 ml, 19.12 mmole)에 이어 2-클로로-1-에탄술포닐 클로라이드 (0.5 ml, 4.78 mmole)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 30분 동안 교반하였다. 추가의 2-클로로-1-에탄술포닐 클로라이드 (175 μl, 1.67 mmole)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주변 온도에서 추가 1시

간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 (x 3)에 이어 염수로 세척하였다. 유기 부분을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (바이오티지 SP4, 40S, 유속 40 ml/분, 1:1 EtOAc/페트롤에서 EtOAc로의 구배)에 의해 정제하여 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-에텐술포닐-피페리딘-4-일)-아미드를 백색 고체로 수득하였다 (500 mg, 22%) (LC/MS: R_t 2.94, $[M+H]^+$ 472.15).

<1081> 6B. 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 [1-(2-디메틸아미노-에탄술포닐)-피페리딘-4-일]-아미드

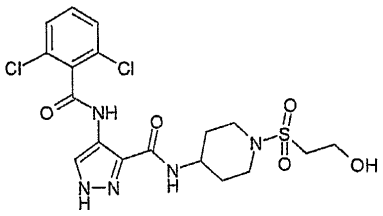


<1082>

<1083> 에탄올성 디메틸아민 (10 ml, 35% w/v) 중 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산(1-에텐술포닐-피페리딘-4-일)-아미드(100 mg, 0.212 mmole)의 용액을 주변 온도에서 10분 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (바이오티지 SP4, 25S, 유속 25ml/분, 1:20 MeOH/DCM에서 1:10 MeOH/DCM으로의 구배)에 의해 정제하여 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산[1-(2-디메틸아미노-에탄술포닐)-피페리딘-4-일]-아미드를 백색 고체로 수득하였다 (30 mg, 27%). (LC/MS: R_t 2.16, $[M+H]^+$ 517.22).

<1084> 실시예 7

<1085> 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 [1-(2-히드록시-에탄술포닐)-피페리딘-4-일]-아미드의 제조

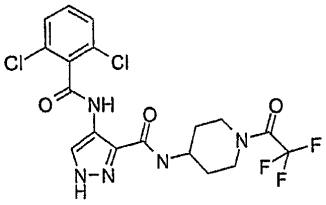


<1086>

<1087> THF (10 ml) 중 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산(1-에텐술포닐-피페리딘-4-일)-아미드 (실시예 6A) (100 mg, 0.212 mmole)의 용액에 질소 하에 THF 중 보란-디메틸술파이드 (2 M, 106 μl, 0.212 mmole)에 첨가하였다. 생성된 용액을 주변 온도에서 30분 동안 교반하였다. 과산화수소 용액 (5 ml, 30% w/v) 및 수산화나트륨 용액 (5 ml, 2 N)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 분배하였다. 유기 부분을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (바이오티지 SP4, 25S, 유속 25 ml/분, 1:1 EtOAc/페트롤에서 EtOAc로의 구배)에 의해 정제하여 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산[1-(2-히드록시-에탄술포닐)-피페리딘-4-일]-아미드를 백색 고체로 수득하였다 (10 mg, 10%) (LC/MS: R_t 2.66, $[M+H]^+$ 490.16).

<1088> 실시예 8

<1089> 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1-H-피라졸-3-카르복실산 [1-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-피페리딘-4일]-아미드의 합성

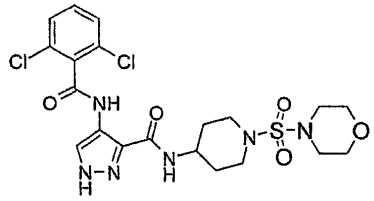


<1090>

<1091> THF (5 ml) 중 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 히드로클로라이드 (제조예 X) (0.3 g, 0.71 mmol), 트리에틸아민 (0.213 ml, 1.42 mmol)의 현탁액에 트리플루오로아세트산 무수물 (0.1 ml, 0.71 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 EtOAc 및 물로 분배하고, 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 연한 황색 고체로 수득하였다 (0.1 g, 30%) (LC/MS: R 2.96, $[M+H]^+$ 478).

<1092> 실시예 9

<1093> 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1-H-피라졸-3-카르복실산 [1-(모르폴린-4-술포닐)-피페리딘-4일]-아미드의 합성

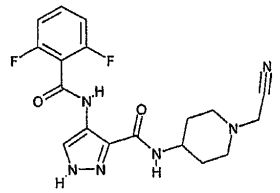
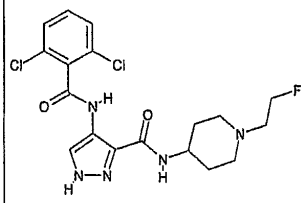


<1094>

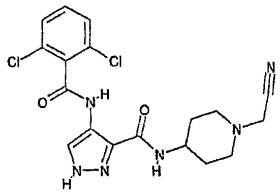
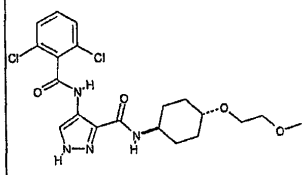
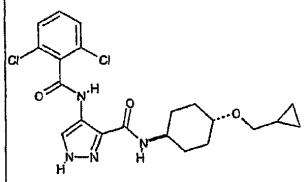
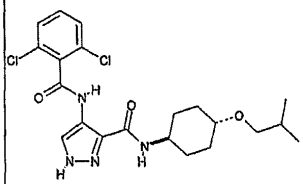
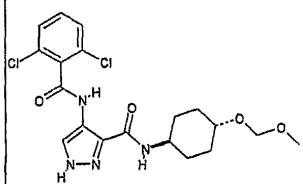
<1095> 모르폴리늄 클로라이드 (0.5 g, 4 mmol)에 트리에틸아민 (6 ml, 40 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 클로로포름(10 ml)을 첨가하고, 혼합물을 -5℃로 냉각시키고, 클로로술폰산 (0.266 ml, 4 mmol)을 적가하여 온도를 0℃ 미만으로 유지하였다. 클로로포름을 증발시키고, 혼합물을 물 16 ml 중 0.03 mol의 NaOH로 처리하였다. 용액을 증발 건조시켜 모르폴린-4-나트륨 술파메이트를 수득하였다. 조 물질을 1,2-디클로로에탄 (5 ml)에 용해시키고, $POCl_3$ (0.7 ml, 8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 석유 에테르 및 EtOAc를 상기 혼합물에 첨가하고, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 증발 건조시켜 모르폴린 술파모일 클로라이드를 수득하였다. 생성된 조 물질을 DCM (30 ml)에 용해시키고, 트리에틸아민 (1 ml, 10 mmol)에 이어 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산피페리딘-4-일아미드 히드로클로라이드 (제조예 X) (1 g, 4 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 디옥산 (5 ml)을 첨가하고, 50℃에서 3시간 동안 가열하였다. 조 생성물을 EtOAc 및 물로 분배하였다. 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 EtOAc:헥산 1:2에서 100% EtOAc로 용리한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (130 mg, 세 단계에 걸쳐 10%) (LC/MS: R 2.80, $[M+H]^+$ 531).

<1096> 실시예 10 내지 134

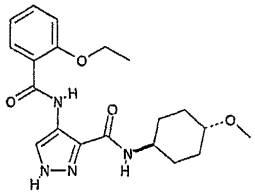
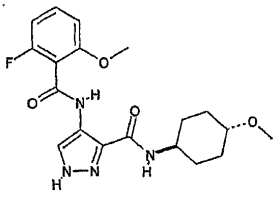
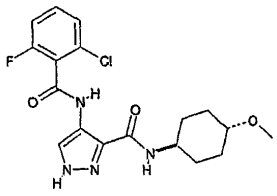
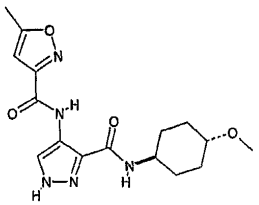
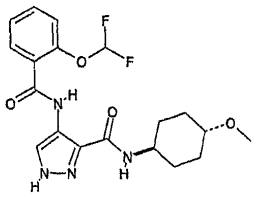
<1097> 상기 기재된 방법을 이용함으로써, 실시예 115 내지 131의 화합물을 제조하였다. 하기 표에서, (경우에 따라) 반응물 및 조건의 임의의 변형과 함께 각각의 경우에서 사용된 일반적인 합성 경로가 각각의 실시예에 대해 기재되어 있다.

실시예	구조	제조 방법	LCMS
10		실시예 2 단계 A: 브로모아세토니트릴, KOtBu, 1시간 동안 환류 온도에서 가열함.	$[M+H]^+$ 389.18 R_t 2.26
11		실시예 2 단계 A: 1-브로모-2-플루오로에탄, K_2CO_3, 16시간 동안 환류 온도에서 가열함. 단계 B: 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산(제조예 IX, 단계 1)을 커플링에 사용함.	$[M+H]^+$ 428.30 R_t 1.91

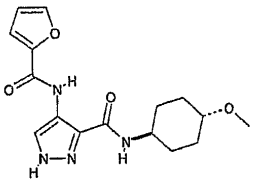
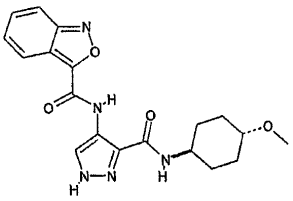
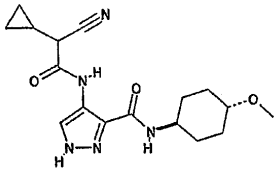
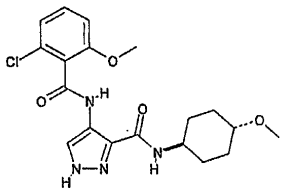
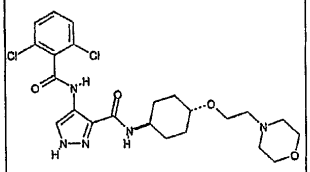
<1098>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
12		실시예 2 단계 A: 브로모아세토니트릴, K_2CO_3, 16시간 동안 환류 온도에서 가열함. 단계 B: 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산(제조예 IX, 단계 1)을 커플링에 사용함	$[M+H]^+$ 421.25 R_t 2.44
13		트랜스-4-(2-메톡시-에톡시)-시클로헥실아민 (제조예 I)을 사용한 일반적인 절차 A	$[M+H]^+$ 455.33 R_t 2.74
14		단계 2에서 (브로모메틸) 시클로프로판을 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 A	$[M+H]^+$ 451.28 R_t 3.12
15		단계 2에서 1-브로모-2-메틸프로판을 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 A	$[M+H]^+$ 453.28 R_t 3.45
16		단계 2에서 메톡시메틸 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 A	$[M+H]^+$ 441.21 R_t 2.88

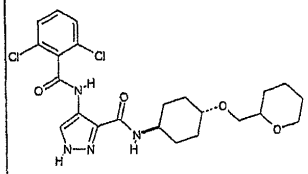
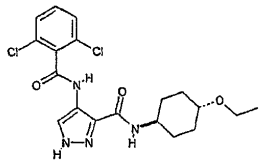
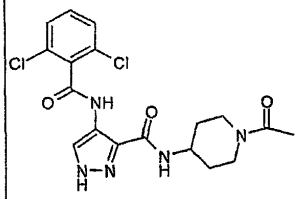
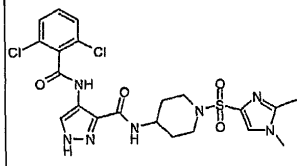
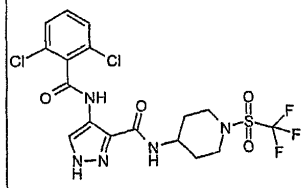
<1099>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
17		단계 2에서 요오도메탄을 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 D (i) 및 (iii), 이어서 2-에톡시벤조산을 사용한 일반적인 절차 B	$[M+H]^+$ 387.27 R_t 2.94
18		단계 2에서 요오도메탄을 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 D (i) 및 (iii), 이어서 2-플루오로-6-메톡시벤조산을 사용한 일반적인 절차 B	$[M+H]^+$ 391.32 R_t 2.61
19		단계 2에서 요오도메탄을 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 D (i) 및 (iii), 이어서 2-클로로-6-플루오로벤조산을 사용한 일반적인 절차 B	$[M+H]^+$ 395.27 R_t 2.71
20		단계 2에서 요오도메탄을 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 D (i) 및 (iii), 이어서 5-메틸-이속사졸-3-카르복실산을 사용한 일반적인 절차 B	$[M+H]^+$ 384.29 R_t 2.56
21		단계 2에서 요오도메탄을 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 D (i) 및 (iii), 이어서 2-디플루오로메톡시벤조산을 사용한 일반적인 절차 B	$[M+H]^+$ 409.29 R_t 2.84

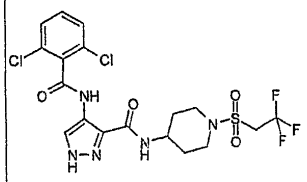
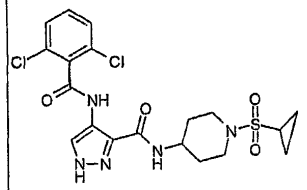
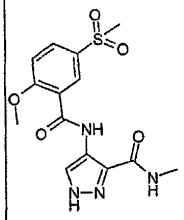
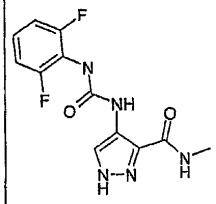
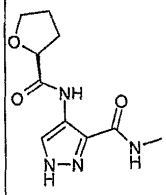
<1100>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
22		단계 2에서 요오도메탄을 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 D (i) 및 (iii), 이어서 푸란-2-카르복실산을 사용한 일반적인 절차 B	$[M+H]^+$ 333.25 R_t 2.45
23		단계 2에서 요오도메탄을 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 D (i) 및 (iii), 이어서 벤조[c]이속사졸-3-카르복실산을 사용한 일반적인 절차 B	$[M+H]^+$ 384.28 R_t 2.81
24		단계 2에서 요오도메탄을 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 D (i) 및 (iii), 이어서 시아노-시클로프로필-아세트산을 사용한 일반적인 절차 B	$[M+H]^+$ 346.30 R_t 2.51
25		단계 2에서 요오도메탄을 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 D (i) 및 (iii), 이어서 2-클로로-6-메톡시벤조산을 사용한 일반적인 절차 B	$[M+H]^+$ 407.19 R_t 2.85
26		단계 2에서 N-(2-클로로에틸)모르폴린 (디옥산 중 NEt3으로 처리하여 HCl 염으로부터 미리제조함)을 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 A	$[M+H]^+$ 510.23 R_t 1.99

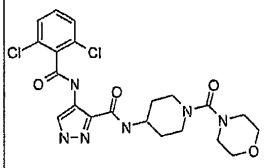
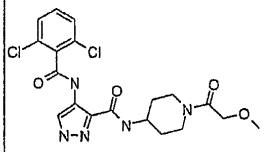
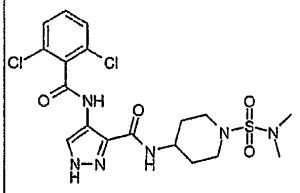
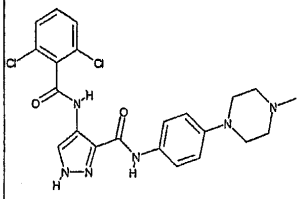
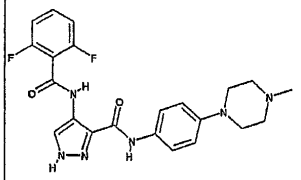
<1101>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
27		단계 2에서 2-(브로모메틸) 테트라히드로-2H-피란을 사용하고, 단계 3에서 용매로 DMF를 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 A	$[M+H]^+$ 495.24 R_t 3.06
28		단계 2에서 에틸 요오다이드를 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 A	$[M+H]^+$ 425.15 R_t 2.96
29		아세틸 클로라이드를 사용한 일반적인 절차 G	$[M+H]^+$ 424 R_t 2.44
30		1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-술포닐 클로라이드를 사용한 일반적인 절차 G. 정제용 LC/MS에 의해 정제함	$[M+H]^+$ 540 R_t 2.51
31		트리플루오로메틸술포닐 클로라이드를 사용한 일반적인 절차 G. 칼럼 크로마토그래피 [P.E.-EtOAc (1:1-0:1)]에 의해 정제함	$[M+H]^+$ 514 R_t 3.21

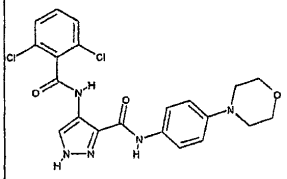
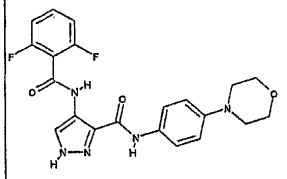
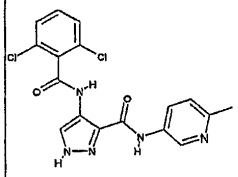
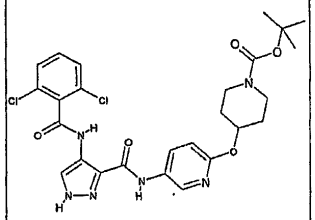
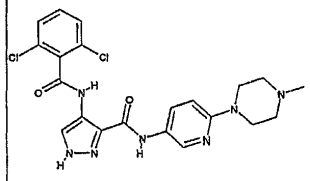
<1102>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
32		2,2,2-트리플루오로-에탄술포닐 클로라이드를 사용한 일반적인 절차 G. 칼럼 크로마토그래피 [P.E.-EtOAc (1:1-0:1)]에 의해 정제함	$[M+H]^+$ 528 R_t 3.04
33		시클로프로필술포닐 클로라이드를 사용한 일반적인 절차 G. 고온의 슬러리 [EtOAc-MeOH (4:1)]에 의해 정제함	$[M+H]^+$ 486 R_t 2.76
34		일반적인 절차 J (i) (메틸아민 히드로클로라이드를 사용함) 및 단계 (ii), 이어서 일반적인 절차 B (5-메탄술포닐-2-메톡시-벤조산을 사용함)	$[M+H]^+$ 353 R_t 2.1
35		일반적인 절차 J (i) (메틸아민 히드로클로라이드를 사용함) 및 단계 (ii), 이어서 일반적인 절차 F (2,6-디플루오로페닐 이소시아네이트를 사용함)	$[M+H]^+$ 296 R_t 2.17
36		일반적인 절차 J (i) (메틸아민 히드로클로라이드를 사용함) 및 단계 (ii), 이어서 일반적인 절차 B ((S)-(-)-2-테트라히드로푸로산을 사용함)	$[M+H]^+$ 239 R_t 1.83

<1103>

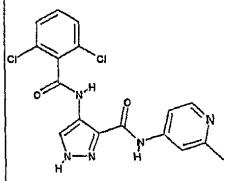
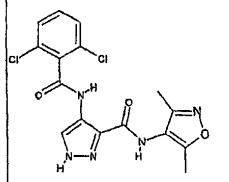
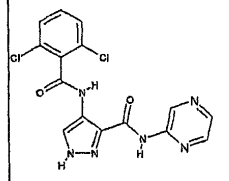
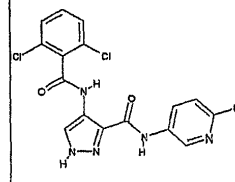
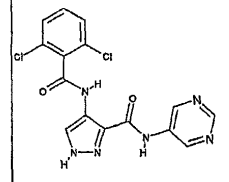
실시예	구조	제조 방법	LCMS
37		일반적인 절차 G (4-모르폴린카르보닐 클로라이드를 사용함). DCM/Et_2O로부터 결정화시킴	$[M+H]^+$ 495 R_t 2.56
38		일반적인 절차 G (메톡시아세틸 클로라이드를 사용함). DCM/Et_2O로부터 결정화시킴	$[M+H]^+$ 454 R_t 2.44
39		일반적인 절차 G (디메틸술파모일 클로라이드를 사용함). 칼럼 크로마토그래피 MeOH/DCM (2%에서 5%)에 의해 정제함	$[M+H]^+$ 489 R_t 2.86
40		생성물을 디에틸 에테르로 분쇄함으로써 정제하는 것을 제외하고 일반적인 절차 E. 4-(4-메틸피페라지노)-아닐린을 아민으로서 사용함.	$[M+H]^+$ 473.15 R_t 2.15
41		에테르로 분쇄함으로써 정제하는 것을 제외하고 일반적인 절차 C. 4-(4-메틸피페라지노)-아닐린을 아민으로서 사용함.	$[M+H]^+$ 441.23 R_t 2.06

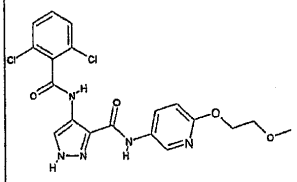
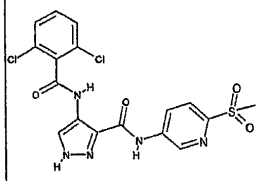
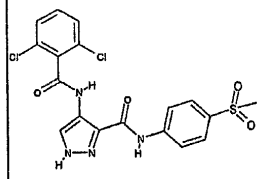
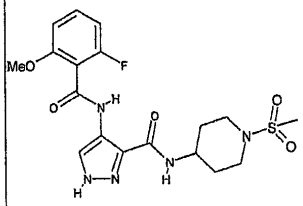
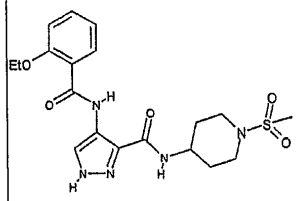
<1104>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
42		생성물을 에테르:페트롤 (1:1)로 분쇄함으로써 정제하는 것을 제외하고 일반적인 절차 E. 4-모르폴리노아닐린을 아민으로서 사용함	$[M+H]^+$ 460.09 R_t 3.00
43		에테르:페트롤 (1:1)로 분쇄함으로써 정제하는 것을 제외하고 일반적인 절차 C. 4-모르폴리노아닐린을 아민으로서 사용함	$[M+H]^+$ 428.18 R_t 2.94
44		생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하는 것을 제외하고 일반적인 절차 E. 3-아미노-6-피콜린을 아민으로서 사용함	$[M+H]^+$ 390.11 R_t 2.08
45		생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하는 것을 제외하고 일반적인 절차 E. 4-(5-아미노-피리딘-2-일옥시)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 아민으로서 사용함	$[M+H]^+$ 575.31 R_t 3.51
46		생성물을 디에틸 에테르로 분쇄함으로써 정제하는 것을 제외하고 일반적인 절차 E. 6-(4-메틸피페라지노)-3-피리드아민을 아민으로서 사용함	$[M+H]^+$ 474.23 R_t 2.08

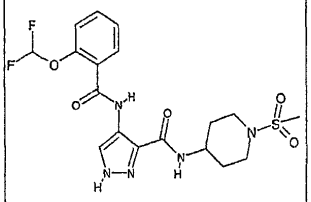
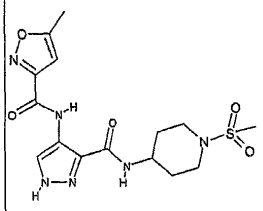
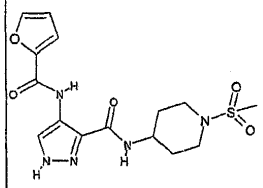
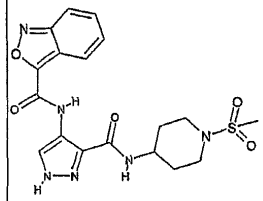
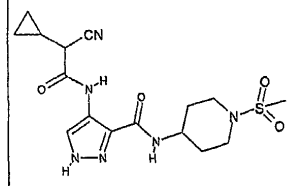
<1105>

<1106>

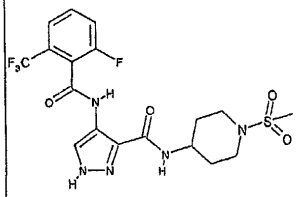
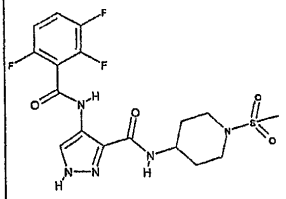
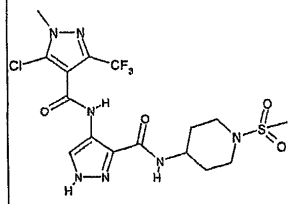
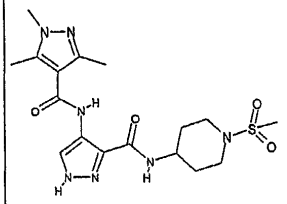
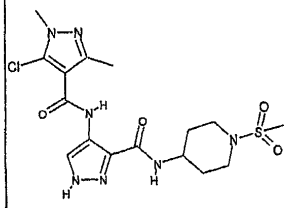
실시예	구조	제조 방법	LCMS
47		생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하는 것을 제외하고 일반적인 절차 E. 4-아미노-2-피콜린을 아민으로서 사용함	$[M+H]^+$ 390.12 R_t 1.97
48		생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하는 것을 제외하고 일반적인 절차 E. 3,5-디메틸-4-아미노이속사졸을 아민으로서 사용함	$[M+H]^+$ 394.08 R_t 2.76
49		생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하는 것을 제외하고 일반적인 절차 E. 아미노피라진을 아민으로서 사용함	$[M+H]^+$ 377.11 R_t 2.70
50		생성물을 디에틸 에테르로 분쇄함으로써 정제하는 것을 제외하고 일반적인 절차 E. 2-(5-아미노-피리딘-2-일옥시)-에탄을 (제조예 II)을 아민으로서 사용함	$[M+H]^+$ 436.13 R_t 2.54
51		생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하는 것을 제외하고 일반적인 절차 E. 5-아미노피리미딘을 아민으로서 사용함	$[M+H]^+$ 377.21 R_t 2.51

실시예	구조	제조 방법	LCMS
52		생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하는 것을 제외하고 일반적인 절차 E. 6-(2-메톡시-에톡시)-피리딘-3-일아민 (제조예 III)을 아민으로서 사용함	$[M+H]^+$ 450.27 R_t 2.85
53		생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하는 것을 제외하고 일반적인 절차 E. 6-메탄술포닐-피리드-3-일아민 (제EP1104745A1호에 기재된 방법에 의해 제조함)을 아민으로서 사용함	$[M+H]^+$ 454.16 R_t 2.71
54		생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하는 것을 제외하고 일반적인 절차 E. 4-(메탄술포닐)아닐린을 아민으로서 사용함	$[M+H]^+$ 453.13 R_t 2.83
55		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 5-플루오로메톡시벤조산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4B에 따름.	$[M+H]^+$ 440.29 R_t 2.44
56		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 2-에톡시벤조산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4B에 따름.	$[M+H]^+$ 436.19 R_t 2.72

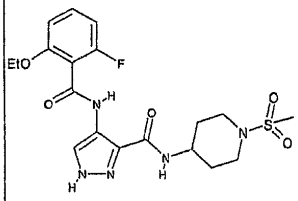
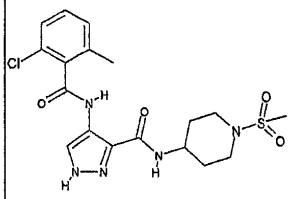
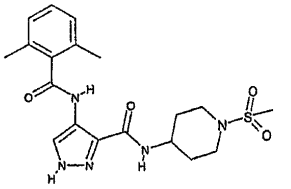
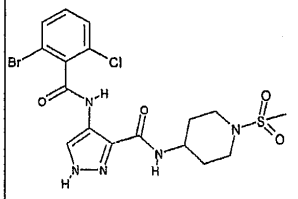
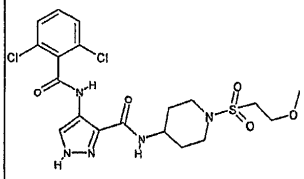
<1107>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
57		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 2-(디플루오로메톡시)벤조산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4B에 따름	$[M+H]^+$ 458.18 R_t 2.71
58		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 5-메틸이속사졸-3-카르복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4B에 따름	$[M+H]^+$ 397.25 R_t 2.48
59		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 2-푸로산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4B에 따름	$[M+H]^+$ 382.26 R_t 2.29
60		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 벤조[c]이속사졸-3-카르복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4B에 따름	$[M+H]^+$ 433.25 R_t 2.71
61		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 시아노-시클로프로필-아세트산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4B에 따름	$[M+H]^+$ 395.28 R_t 2.40

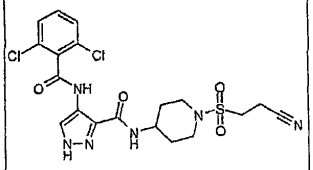
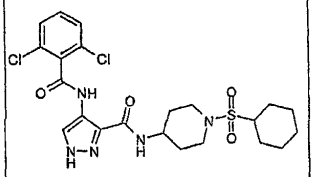
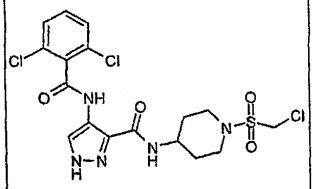
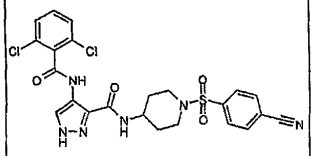
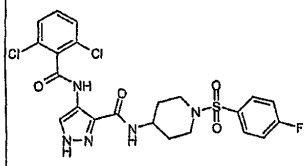
<1108>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
62		2-클로로-6-플루오로벤조산, EDC 및 HOBt 대신에 2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드 및 트리에틸아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4B에 따름	$[M+H]^+$ 478.22 R_t 2.66
63		2-클로로-6-플루오로벤조산, EDC 및 HOBt 대신에 2,3,6-트리플루오로벤조일 클로라이드 및 트리에틸아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4B에 따름	$[M+H]^+$ 446.23 R_t 2.58
64		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 5-클로로-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4B에 따름	$[M+H]^+$ 498.14 R_t 2.58
65		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-카르복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4B에 따름	$[M+H]^+$ 424.27 R_t 2.13
66		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 5-클로로-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4B에 따름	$[M+H]^+$ 444.21 R_t 2.26

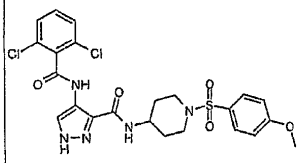
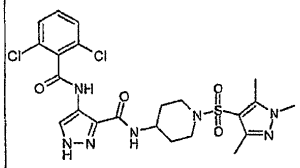
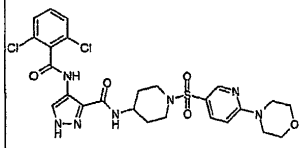
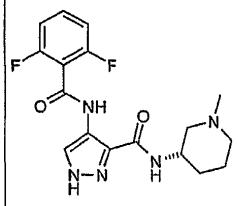
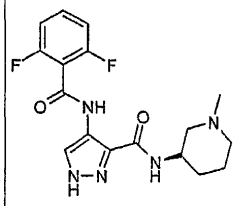
<1109>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
67		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 2-에톡시-6-플루오로벤조산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4B에 따름	$[M+H]^+$ 454.27 R_t 2.58
68		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 2-클로로-6-메틸벤조산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4B에 따름	$[M+H]^+$ 440.22 R_t 2.63
69		2-클로로-6-플루오로벤조산, EDC 및 HOBt 대신에 2,6-디메틸벤조일 클로라이드 및 트리에틸아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4B에 따름	$[M+H]^+$ 420.29 R_t 2.62
70		2-클로로-6-플루오로벤조산, EDC 및 HOBt 대신에 2-브로모-6-클로로벤조일 클로라이드 및 트리에틸아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4B에 따름	$[M+H]^+$ 504.07 R_t 2.64
71		2-클로로에틸 메틸 에테르를 사용한 일반적인 절차 H	$[M+H]^+$ 504.16 R_t 2.78

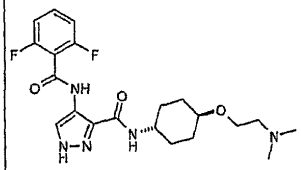
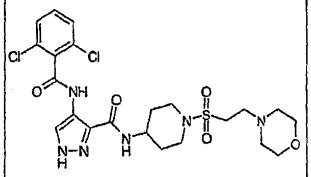
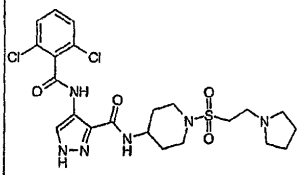
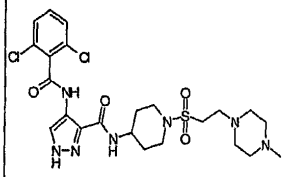
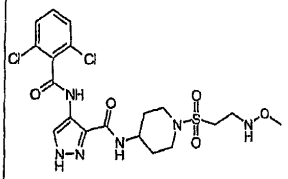
<1110>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
72		2-클로로프로피오니트릴을 사용한 일반적인 절차 H. 정제용 LC/MS에 의해 정제함	$[M+H]^+$ 499 R_t 2.75
73		시클로헥산티올을 사용한 일반적인 절차 I. 정제용 LC/MS에 의해 정제함	$[M+H]^+$ 528 R_t 3.25
74		클로로메탄술포닐 클로라이드를 사용한 일반적인 절차 G. 칼럼 크로마토그래피 [P.E.-EtOAc (1:0-0:1)]에 의해 정제함	$[M+H]^+$ 494 R_t 3.11
76		4-시아노페닐술포닐 클로라이드를 사용한 일반적인 절차 G. 정제용 LC/MS에 의해 정제함	$[M+H]^+$ 547 R_t 3.26
77		4-플루오로페닐술포닐 클로라이드를 사용한 일반적인 절차 G. 칼럼 크로마토그래피 [P.E.-EtOAc (1:0-0:1)]에 의해 정제함	$[M+H]^+$ 540 R_t 3.34

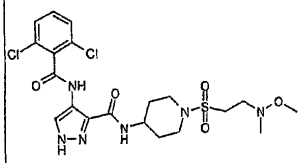
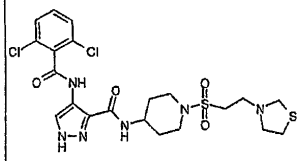
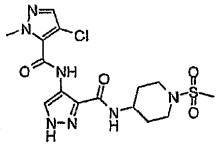
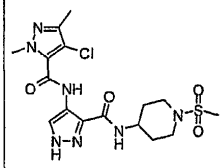
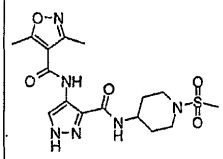
<1111>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
78		4-메톡시페닐술포닐 클로라이드를 사용한 일반적인 절차 G. 칼럼 크로마토그래피 [P.E.-EtOAc (1:0-0:1)]에 의해 정제함	$[M+H]^+$ 552 R_t 3.31
79		1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-술포닐 클로라이드를 사용한 일반적인 절차 G. 물로부터 침전에 의해 정제함	$[M+H]^+$ 554 R_t 2.98
80		6-모르폴린-4-일-피리딘-3-술포닐 클로라이드를 사용한 일반적인 절차 G. 물로부터 침전에 의해 정제함	$[M+H]^+$ 608 R_t 3.11
81		1-메틸-피페리딘-3-(S)-일아민 (제조예 IV)을 사용한 일반적인 절차 A. 정제용 LC/MS에 의해 정제함	$[M+H]^+$ 364 R_t 2.54
83		1-메틸-피페리딘-3-(R)-일아민 (제조예 V)을 사용한 일반적인 절차 A. 정제용 LC/MS에 의해 정제함	$[M+H]^+$ 364 R_t 1.81

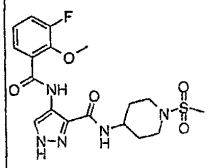
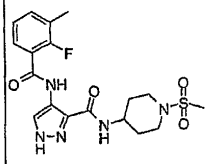
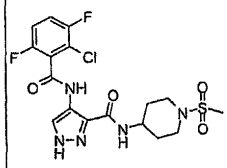
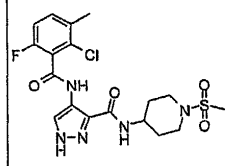
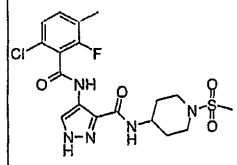
<1112>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
84		트랜스-4-(2-디메틸아미노-에톡시)-시클로헥실아민 (제조예 VII)을 사용한 일반적인 절차 A. 정제용 LC/MS에 의해 정제함	$[M+H]^+$ 436 R_t 1.99
85		디메틸아민 대신에 단계 6B에서 모르폴린을 사용하는 것을 제외하고 실시예 6에 따름	$[M+H]^+$ 559.17 R_t 2.19
86		디메틸아민 대신에 단계 6B에서 피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고 실시예 6에 따름	$[M+H]^+$ 543.18 R_t 2.24
87		디메틸아민 대신에 단계 6B에서 N-메틸 피페라진을 사용하는 것을 제외하고 실시예 6에 따름	$[M+H]^+$ 572.28 R_t 2.26
88		디메틸아민 대신에 단계 6B에서 메톡시아민 히드로클로라이드 및 트리에틸아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 6에 따름	$[M+H]^+$ 519.19 R_t 2.79

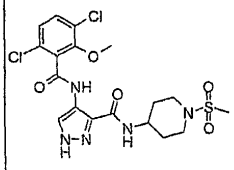
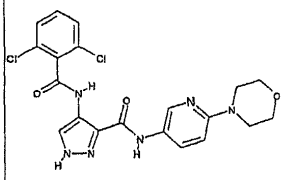
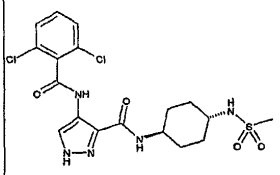
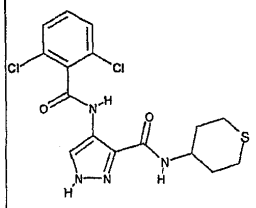
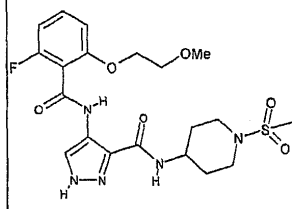
<1113>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
89		디메틸아민 대신에 단계 6B에서 N,O-디메틸히드록시아민 히드로클로라이드 및 트리에틸아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 6에 따름	$[M+H]^+$ 533.28 R_t 2.81
90		디메틸아민 대신에 단계 6B에서 티아졸리딘을 사용하는 것을 제외하고 실시예 6에 따름	$[M+H]^+$ 561.16 R_t 2.64
91		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-카르복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4에 따름.	$[M+H]^+$ 430 R_t 2.44
92		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 4-클로로-2,5-디메틸-2H-피라졸-3-카르복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4에 따름	$[M+H]^+$ 444 R_t 2.54
93		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 3,5-디메틸이속사졸-4-카르복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4에 따름	$[M+H]^+$ 411 R_t 2.35

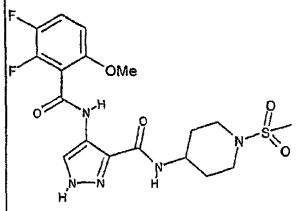
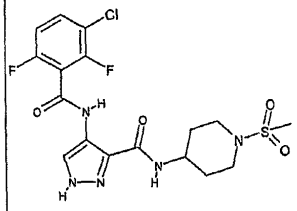
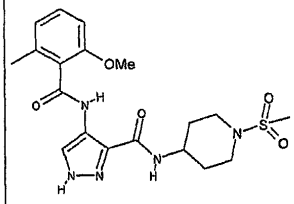
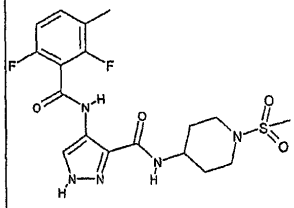
<1114>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
94		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 3-플루오로-2-메톡시벤조산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4에 따름	$[M+H]^+$ 440 R_t 2.68
95		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 2-플루오로-3-메틸벤조산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4에 따름	$[M+H]^+$ 424 R_t 2.70
96		2-클로로-6-플루오로벤조산, HOBt 및 EDC 대신에 2-클로로-3,6-디플루오로벤조일 클로라이드 및 트리에틸아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4에 따름	$[M+H]^+$ 462 R_t 2.66
97		2-클로로-6-플루오로벤조산, HOBt 및 EDC 대신에 2-클로로-6-플루오로-3-메틸벤조일 클로라이드 및 트리에틸아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4에 따름	$[M+H]^+$ 458 R_t 2.73
98		2-클로로-6-플루오로벤조산, HOBt 및 EDC 대신에 6-클로로-2-플루오로-3-메틸벤조일 클로라이드 및 트리에틸아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4에 따름	$[M+H]^+$ 458 R_t 2.73

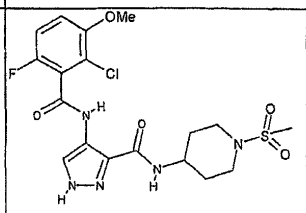
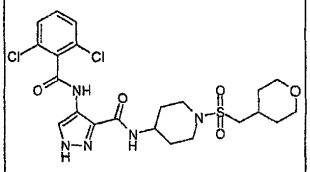
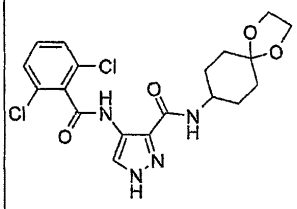
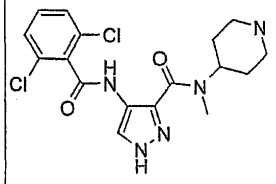
<1115>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
99		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 3,6-디클로로-2-메톡시벤조산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4에 따름	$[M+H]^+$ 490 R_t 2.79
100		4-아미노-1-BOC-피페리딘 대신에 6-모르폴리노-3-아미노피리딘을 사용하는 것을 제외하고 제조예 X의 단계 1에 따름	[M+H]+ 461 / 463 Rt 2.34
101		4-아미노-1-BOC-피페리딘 대신에 제조예 XII의 생성물을 사용하는 것을 제외하고 제조예 X의 단계 1에 따름	[M+H]+ 474 / 476 Rt 2.54
102		생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하고 4-아미노-1-BOC-피페리딘 대신에 4-아미노테트라히드로티오피란 (제WO03/082871호)을 사용하는 것을 제외하고 제조예 X의 단계 1에 따름	[M+H]+ 399.15 Rt 2.94
103		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 2-플루오로-6-(2-메톡시-에톡시)-벤조산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4에 따름. 제조예 XIII 참조	[M+H]+ 484.31 Rt 2.44

<1116>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
104		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 2,3-디플루오로-6-메톡시벤조산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4에 따름 제조예 XIV 참조	[M+H]+ 458.24 Rt 2.53
105		2-클로로-6-플루오로벤조산, EDC 및 HOBt 대신에 3-클로로-2,6-디플루오로벤조일 클로라이드 및 트리에틸아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4에 따름	[M+H]+ 462.23 Rt 2.69
106		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 2-메톡시-6-메틸벤조산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4에 따름 제조예 XV 참조	[M+H]+ 436.24 Rt 2.55
107		2-클로로-6-플루오로벤조산, EDC 및 HOBt 대신에 2,6-디플루오로-3-메틸벤조일 클로라이드 및 트리에틸아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4에 따름	[M+H]+ 442.19 Rt 2.68
108		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 2-클로로-3-메톡시-6-플루오로벤조산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4에 따름. 제조예 XVI 참조	[M+H]+ 474.20 Rt 2.56

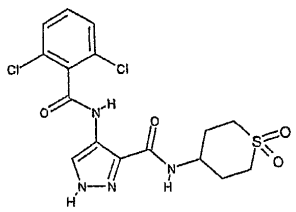
<1117>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
			
109		일반적인 절차 H. 출발 물질은 4- 브로모메틸테트라히드로피란임. 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc)에 의해 정제함	[M+H]+ 544 Rt 2.79
110		일반적인 절차 A	[M+H]+ 439 Rt 2.80
111		일반적인 절차 A	[M+H]+ 396 Rt 5.35

<1118>

<1119> 실시예 112

<1120> 4-(디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (1,1-디옥소-헥자히드로-1람다*6*-티오피란-4-일)-아미드의 합성



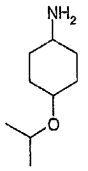
<1121>

<1122> 디클로로메탄 (10 ml) 중 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (테트라히드로-티오피란-4-일)-아미드 (실시예 102) (100 mg, 0.25 mmole)의 교반된 용액에 mCPBA (112 mg, 0.50 mmole)를 첨가하고, 생성된 용액을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 아황산나트륨 용액 (2회), 포화 탄산수소나트륨 용액 (2회)에 이어 염수 용액으로 순차적으로 세척하였다. 유기 부분을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (바이오티지 SP4, 25S, 유속 25ml/분, 1:1 EtOAc/페트롤에서 EtOAc로의 구배)에 의해 정제하여 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (1,1-디옥소-헥자히드로-1람다*6*-티오피란-4-일)-아미드를 백색 고체로 수득하였다 (47 mg, 44%). (LC/MS: R 2.44, $[M+H]^+$ 431.14).

<1123> 실시예 113

<1124> 트랜스-4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-이소프로폭시-시클로헥실)-아미드의 제조

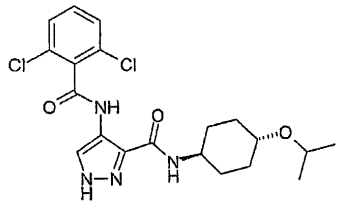
<1125> 113A. 4-이소프로폭시-시클로헥실아민의 제조



<1126>

<1127> EtOH (10 ml) 및 빙 AcOH (200 μl) 중 1-이소프로폭시-4-니트로벤젠(500 mg, 2.76 mmol) 및 5% Rh/알루미나 (400 mg)의 혼합물을 수소 50 psi 하에 60℃에서 4시간 동안 진탕하였다. 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과하고, 진공에서 감소시켜 표제 화합물을 이성질체의 혼합물로 수득하였다.

<1128> 113B. 트랜스-4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-이소프로폭시-시클로헥실)-아미드의 제조



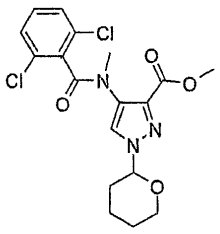
<1129>

<1130> DMF (20 ml) 중 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산(600 mg), 4-이소프로폭시-시클로헥실아민 (400 mg), EDC (573 mg) 및 HOBt (405 mg)의 혼합물을 주변 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 감소시킨 후, EtOAc 및 포화 수성 $NaHCO_3$으로 분배하였다. 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 감소시켜 표제 화합물을 이성질체의 혼합물로 수득하였다. 잔류물의 일부를 정제를 위해 정제용 LC/MS를 수행하고, 원하는 트랜스-이성질체를 단리하였다 (1.4 mg). (LC/MS: Rt 3.09, $[M+H]^+$ 439.24).

<1131> 실시예 114

<1132> 4-[(2,6-디클로로-벤조일)-메틸-아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일-아미드의 합성

<1133> 114A. 4-[(2,6-디클로로-벤조일)-메틸-아미노]-1-(테트라히드로-피란-2-일)-1H-피라졸-3-카르복실산메틸 에스테르의 제조

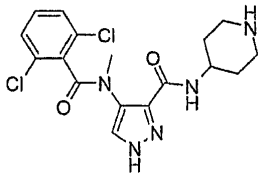


<1134>

<1135> 4-아미노-1-(테트라히드로-피란-2-일)-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르 (1 g, 4.4 mmol)를 에탄올 (30 ml)에 용해시키고, 트리에틸 오르토포르메이트 (5.3 mmol, 0.785 g)를 첨가하고, 혼합물을 15시간 동안 환류시킨 후, 나트륨 보로히드라이드 (0.537 g, 14.2 mmol)를 실온에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가 1시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 헥산:EtOAc (1:3)로 용리한 플래시 SiO_2 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-메틸 아미노-1-(테트라히드로-피란-2-일)-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르를 백색 고체로 수득하였다 (0.238 g, 수율 23%).

<1136> 이 화합물을 다음 반응에서 출발 물질 (0.238 g, 0.99 mmol)로서 사용하였으며, 이를 DCM (10 ml)에 용해시키고, 트리에틸 아민 (179 μl, 1.18 mmol)에 이어 2,6-디클로로-벤조일 클로라이드 (228 μl, 1.08 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간에 걸쳐 교반한 후, 용매를 진공에서 감소시키고, 조 생성물을 EtOAc 및 물로 분배하였다. 유기물을 포화 $NaHCO_3$으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 오일 혼합물로 수득하였다. 조 생성물을 다음 반응에서 사용하였다.

<1137> 114B. 4-{[(2,6-디클로로-벤조일)-메틸-아미노]-1-(테트라히드로-피란-2-일)-1H-피라졸-3-카르보닐]-아미노}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



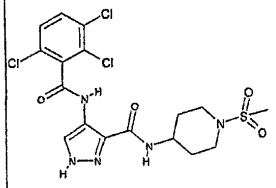
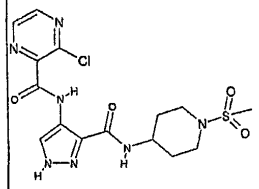
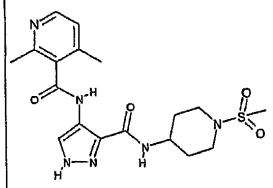
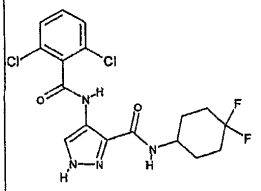
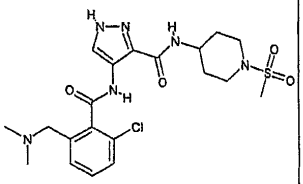
<1138>

<1139> 2 4-[(2,6-디클로로-벤조일)-메틸-아미노]-1-(테트라히드로-피란-2-일)-1H-피라졸-3-카르복실산메틸 에스테르 (0.513 g, 1.2 mmol)를 메탄올 (5 ml)에 용해시키고, 2 N NaOH 용액 (5 ml)을 첨가하고, 반응물을 15시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 감소시키니 후, 조 생성물을 EtOAc 및 물로 분배하였다. 물층을 2 N HCl로 중화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 4-[(2,6-디클로로-벤조일)-메틸-아미노]-1-(테트라히드로-피란-2-일)-1H-피라졸-3-카르복실산을 백색 고체로 수득하였다.

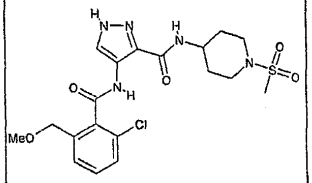
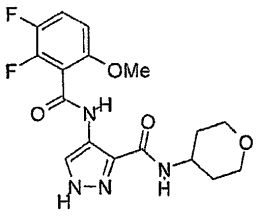
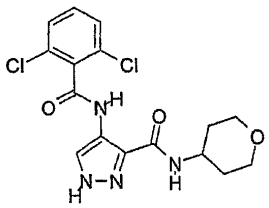
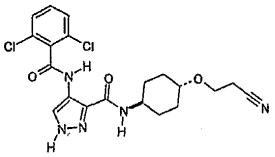
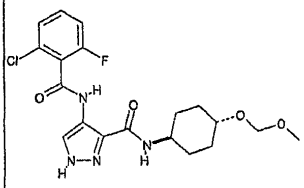
<1140> 상기 피라졸 산 (0.194 mg, 0.49 mmol)을 출발 물질로서 다음 반응에서 사용하였으며, 다음 반응은 N-Boc- 4-아미노 피페리딘 (108 mg; 0.53 mmol)을 출발 아민으로 사용한 것을 제외하고, 실시예 113과 유사한 방식으로 수행하였다. 조 생성물을 헥산:EtOAc (2:1)로 용리한 플래시 SiO_2 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-{[(2,6-디클로로-벤조일)-메틸-아미노]-1-(테트라히드로-피란-2-일)-1H-피라졸-3-카르보닐]-아미노}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 백색 고체로 수득하였다. 이 화합물 (30 mg, 0.05 mmol)에 에테르 중 HCl (3 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5시간 동안 교반한 후, 용매를 진공에서 감소시켜 표제 화합물을 히드로클로라이드 염인 백색 고체로 수득하였다 (30 mg, 20%) (LC/MS: Rt 1.52, $[M+H]^+$ 396).

<1141> 실시예 115 - 131

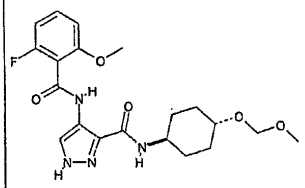
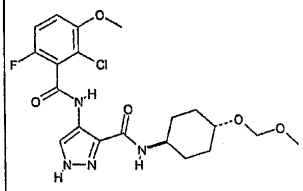
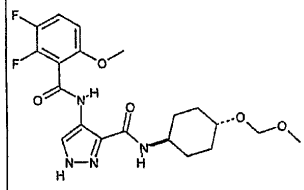
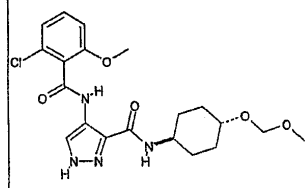
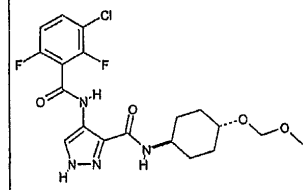
<1142> 상기 기재된 방법을 이용함으로써, 실시예 115 내지 131의 화합물을 제조하였다. 하기 표에서, (경우에 따라) 반응물 및 조건의 임의의 변형과 함께 각각의 경우에서 사용된 일반적인 합성 경로가 각각의 실시예에 대해 기재되어 있다.

실시예	구조	제조 방법	LCMS
115		2-클로로-6-플루오로벤조산, EDC 및 HOBt 대신에 2,3,6-트리클로로벤조일 클로라이드 (실시예 1에서와 같이 상응하는 산 및 티오닐 클로라이드로부터 제조함) 및 트리에틸아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4에 따름	[M+H]+ 493 Rt 2.83
116		2-클로로-6-플루오로벤조산, EDC 및 HOBt 대신에 3-클로로-피라진-2-카르보닐 클로라이드 (실시예 1에서와 같이 상응하는 산 및 티오닐 클로라이드로부터 제조함) 및 트리에틸아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4에 따름	[M+H]+ 428 Rt 2.28
117		2-클로로-6-플루오로벤조산, EDC 및 HOBt 대신에 2,4-디메틸-니코티노일 클로라이드 (실시예 1에서와 같이 상응하는 산 및 티오닐 클로라이드로부터 제조함) 및 트리에틸아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4에 따름	[M+H]+ 421 Rt 1.58
118		4,4-디플루오로시클로헥실아민 히드로클로라이드를 사용한 일반적인 절차 A에 따름	[M+H]+ 417 / 419 Rt 3.08
119		2-클로로-6-디메틸아미노메틸-벤조산 (제조예 XVII 참조)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4에 따름	[M+H]+ 483.21 Rt 1.86

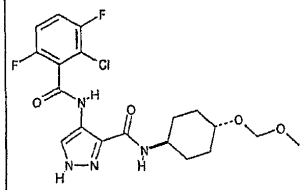
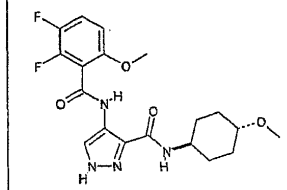
<1143>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
120		2-클로로-6-플루오로벤조산 대신에 2-클로로-6-메톡시메틸-벤조산 (제조예 XVIII 참조)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 4에 따름	[M+H]+ 470.23 Rt 2.56
121		단계 J (i)에서 4-아미노 테트라히드로피란을 사용한 일반적인 절차 J. 조 물질을 EtOAc 및 $NaHCO_3$으로 분배함 단계 J (ii), 이어서 2,3-디플루오로-6-메톡시 벤조산을 사용한 일반적인 절차 B.	$[M+H]^+$ 381 R_t 2.54
122		일반적인 절차 A 출발 물질로 4-아미노-테트라히드로피란을 사용함. 조 물질을 헥산:EtOAc (1:1에서 100% EtOAc)로 용리한 플래시 실리카 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제함	$[M+H]^+$ 383 R_t 2.26
123		단계 2에서 DMF 중 3-브로모프로피오니트릴을 주변 온도에서 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 A	[M+H]+ 450.16 Rt 2.73
124		제조예 XIX, 이어서 2-클로로-6-플루오로벤조산을 사용한 일반적인 절차 B	[M+H]+ 425.10 Rt 2.79

<1144>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
125		제조예 XIX, 이어서 2-플루오로-6-메톡시벤조산을 사용한 일반적인 절차 B	[M+H]+ 421.17 Rt 2.68
126		제조예 XIX, 이어서 2-클로로-6-플루오로-3-메톡시-벤조산 (제조예 XVI)을 사용한 일반적인 절차 B	[M+H]+ 455.15 Rt 2.81
127		제조예 XIX, 이어서 2,3-디플루오로-6-메톡시-벤조산 (제조예 XIV)을 사용한 일반적인 절차 B	[M+H]+ 439.18 Rt 2.79
128		제조예 XIX, 이어서 2-클로로-6-메톡시벤조산 (실시예 5에서와 같이 합성함)을 사용한 일반적인 절차 B	[M+H]+ 437.16 Rt 2.76
129		제조예 XIX, 이어서 3-클로로-2,6-디플루오로벤조일 클로라이드를 사용하고, HOBt 및 EDAC 대신에 NEt3을 사용한 일반적인 절차 B	[M+H]+ 443.10 Rt 2.96

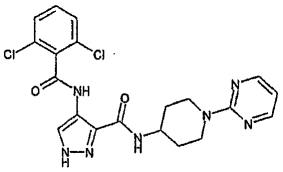
<1145>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
130		제조예 XIX, 이어서 2-클로로-3,6-디플루오로벤조일 클로라이드를 사용하고, HOBt 및 EDAC 대신에 NEt3을 사용한 일반적인 절차 B.	[M+H]+ 443.09 Rt 2.94
131		2,3-디플루오로-6-메톡시-벤조산 (제조예 XIV)을 사용하는 것을 제외하고 제조예 IX, 및 단계 2에서 요오도메탄을 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 A.	[M+H]+ 409.10 Rt 2.71

<1146>

<1147> 실시예 132

<1148> 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-피리미딘-2-일-피페리딘-4-일)-아미드의 합성

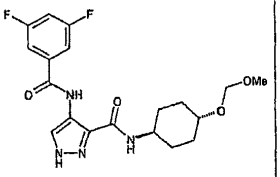
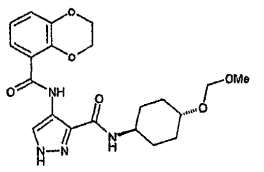
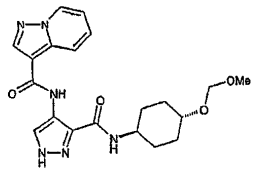


<1149>

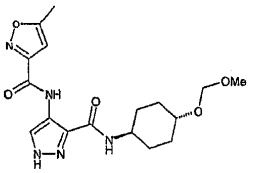
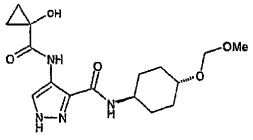
<1150> 디옥산 5 ml 중 4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산피페리딘-4-일-아미드 메탄술폰산염 (제조예 X과 유사한 방식으로 제조함) (200 mg; 0.42 mmol) 및 2-클로로피리미딘 (55 mg; 0.46 mmol)의 혼합물을 탄산세슘 (300 mg; 9.2 mmol) 및 촉매량의 요오드화칼륨으로 처리한 후, 95℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 두고, 물 (20 ml)로 처리하고, 디옥산을 진공 하에 증발에 의해 제거하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 플래시 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 1:1에서 2:1에서 1:0로의 EtOAc/P.E.)에 의해 정제하여 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산(1-피리미딘-2-일-피페리딘-4-일)-아미드 85 mg을 백색 고체로 수득하였다 (LC/MS: R_t 2.78, $[M+H]^+$ 460 / 462).

<1151> 실시예 133 - 137

<1152> 상기 기재된 방법을 이용함으로써, 실시예 133 내지 137의 화합물을 제조하였다. 하기 표에서, (경우에 따라) 반응물 및 조건의 임의의 변형과 함께 각각의 경우에서 사용된 일반적인 합성 경로가 각각의 실시예에 대해 기재되어 있다.

실시예	구조	제조 방법	LCMS
133		단계 2에서 클로로메틸 메틸 에테르를 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 D (i) 및 (iii), 이어서 3,5-디플루오로벤조산을 사용한 일반적인 절차 B	$[M+H]^+$ 409 R_t 3.03
134		단계 2에서 클로로메틸 메틸 에테르를 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 D (i) 및 (iii), 이어서 1,4-벤조디옥산-5-카르복실산을 사용한 일반적인 절차 B	$[M+H]^+$ 431 R_t 2.79
135		단계 2에서 클로로메틸 메틸 에테르를 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 D (i) 및 (iii), 이어서 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산을 사용한 일반적인 절차 B	$[M+H]^+$ 413 R_t 2.53

<1153>

실시예	구조	제조 방법	LCMS
136		단계 2에서 클로로메틸 메틸 에테르를 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 D (i) 및 (iii), 이어서 5-메틸이속사졸-3-카르복실산을 사용한 일반적인 절차 B	$[M+H]^+$ 378 R_t 2.69
137		단계 2에서 클로로메틸 메틸 에테르를 사용하는 것을 제외하고 제조예 I, 이어서 일반적인 절차 D (i) 및 (iii), 이어서 1-히드록시시클로프로판 카르복실산을 사용한 일반적인 절차 B	[M+H]+ 353 Rt 2.14

<1154>

<1155> 생물학적 활성

<1156> 실시예 138

<1157> 활성화된 CDK2/시클린A 키나제 억제 활성 분석의 측정 (IC_{50})

<1158> 본 발명의 화합물은 하기 프로토콜을 이용하여 키나제 억제 활성에 대해 시험하였다.

<1159> 활성화된 CDK2/시클린A (문헌 [Brown et al, Nat. Cell Biol., 1, pp438-443, 1999; Lowe, E.D., et al Biochemistry, 41, pp15625-15634, 2002])를 2.5X 강도 분석 완충제 (50 mM MOPS pH 7.2, 62.5 mM β-글리세로포스페이트, 12.5 mM EDTA, 37.5 mM $MgCl_2$, 112.5 mM ATP, 2.5 mM DTT, 2.5 mM 나트륨 오르토바나데이트, 0.25 mg/ml 소 혈청 알부민)에서 125 pM으로 희석하고, 10 μl를 히스톤 기질 혼합물 (60 μl 소 히스톤 H1 (업스테이트 바이오테크놀로지 (Upstate Biotechnology), 5 mg/ml), 940 μl H_2O, 35 μCi γ^{33}P-ATP) 10 μl와 혼합하고, DMSO 중 다양한 농도의 시험 화합물 5 μl (2.5% 정도)와 함께 96 웰 플레이트에 첨가하였다. 2 내지 4시간 동안 반응이 진행되도록 둔 후, 과량의 오르토-인산 (2%에서 5 μl)으로 정지시켰다. 히스톤 H1로 혼입되지 않은 채 남아있는 γ^{33}P-ATP를 밀리포어 (Millipore) MAPH 필터 플레이트에서 인산화된 히스톤 H1로부터 분리하였다. MAPH 플레이트의 웰을 0.5% 오르토인산으로 적신 후, 반응 결과물을 웰을 통해 밀리포어 진공 여과 단위로 여과하였다. 여과 후, 잔류물을 0.5% 오르토인산 200 μl으로 2회 세척하였다. 여과액을 건조시키고, 마이크로신트 20 신틸란트 (Microscint 20 scintillant) 20 μl를 첨가한 후, 팩카드 톱카운트 (Packard Topcount)에서 30초 동안 계수하였다.

<1160> CDK2 활성의 % 억제는 CDK2 활성을 50% 억제하는 데 필요한 시험 화합물의 농도 (IC_{50})를 결정하기 위해 계산하고 플롯팅하였다.

<1161> 실시예 139

<1162> 활성화된 CDK1/시클린B 키나제 억제 활성 분석의 측정 (IC_{50})

<1163> CDK1/시클린B 분석은 CDK1/시클린B (업스테이트 디스커버리 (Upstate Discovery))를 사용하고, 효소를 6.25 nM로 희석하는 것을 제외하고, 상기 CDK2/시클린A와 동일하다.

<1164> 본 발명의 화합물은 20 μM 미만의 IC_{50} 값을 갖거나, 10 μM 농도에서 CDK2 활성을 50% 이상 억제한다. 본 발명의 바람직한 화합물은 CKD2 또는 CDK1 분석에서 1 μM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다.

<1165> 실시예 140

<1166> GSK3-B 키나제 억제 활성 분석

<1167> GSK3-β (업스테이트 디스커버리)를 25 mM MOPS, pH 7.00, 25 mg/ml BSA, 0.0025% Brij-35, 1.25% 글리세롤, 0.5 mM EDTA, 25 mM $MgCl_2$, 0.025% β-머캅토에탄올, 37.5 mM ATP에서 7.5 nM로 희석하고, 10 μl를 기질 혼

합물 10 μl와 혼합하였다. GSK3-β에 대한 기질 혼합물은 35 μCi γ^{33}P-ATP가 든 물 1 ml 중 12.5 μM 포스포-글리코겐 합성효소 펩티드-2 (업스테이트 디스커버리)이다. 효소 및 기질을 DMSO 중 다양한 농도의 시험 화합물 5 μl (2.5% 정도)와 함께 96 웰 플레이트에 첨가하였다. 3시간 동안 반응이 진행되도록 둔 후 (GSK3-β), 과량의 오르토-인산 (2%에서 5 μl)으로 정지시켰다. 여과 과정은 상기 활성화된 CDK2/시클린A 분석에 대한 것과 같다.

<1168> 실시예 141

<1169> 항증식 활성

<1170> 본 발명의 화합물의 항증식 활성을 다수의 세포주에서 세포 성장을 억제하는 화합물의 능력을 측정함으로써 결정할 수 있다. 세포 성장의 억제는 알라마르 블루 (Alamar Blue) 분석을 이용하여 측정하였다 (문헌 [Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. Journal of Immunological Methods 1998, 213, 157-167]). 방법은 레자주린을 그의 형광 생성물 레조루핀으로 환원시키는 생존가능한 세포의 능력에 기초한다. 각각의 증식 분석을 위해, 세포를 96 웰 플레이트에 플레이팅하고, 16시간 동안 회수한 후에 억제제 화합물을 추가 72시간 동안 첨가하였다. 인큐베이션 기간이 끝날 때, 10% (v/v) 알라마르 블루를 첨가하고, 추가 6시간 동안 인큐베이션시킨 후, 535 nM ex / 590 nM em에서 형광 생성물을 측정하였다. 비-증식 세포 분석의 경우, 세포를 군에서 96시간 동안 유지시킨 후, 억제제 화합물을 추가 72시간 동안 첨가하였다. 생존가능한 세포의 수를 상기와 같이 알라마르 블루 분석으로 측정하였다. 세포주는 ECACC (European Collection of Cell Cultures)로부터 얻을 수 있다.

<1171> 특히, 본 발명의 화합물은 인간 콜론 암으로부터 유래된 HCT-116 세포주 (ECACC 번호: 91091005)에 대해 시험하였다.

<1172> 본 발명의 다수의 화합물은 이 분석에서 20 μM 미만의 IC_{50} 값을 가지며, 바람직한 화합물은 1 μM 미만의 IC_{50} 값을 갖는 것으로 밝혀졌다.

<1173> 실시예 142

<1174> 경구 생물학적이용성의 측정

<1175> 화학식 I의 화합물의 경구 생물학적이용성은 하기와 같이 결정될 수 있다.

<1176> 시험 화합물을 I.V. 및 경구 용액으로 balb/c 마우스에게 하기 투여 수준 및 투여 제제로 투여하였다;

<1177> · 10% DMSO/90% (2-히드록시프로필)-β-시클로덱스트린 (25% w/v)으로 제제화된 IV 제제 1 mg/kg; 및

<1178> · 10% DMSO/20%물/70%PEG200로 제제화된 PO 제제 5 mg/kg.

<1179> 투여 후 다양한 시점에서, 혈액 샘플을 헤파린이 들어있는 튜브에 넣고, 분석을 위해 혈장 일부를 수집하였다. 분석은 단백질 침전 후에 LC-MS/MS로 수행하였고, 샘플을 시험 화합물에 대해 고안된 표준 눈금선과 비교하여 정량화하였다. 곡선 밑 영역 (AUC)을 표준 방법에 의해 시간 프로파일에 대한 혈장 수준으로부터 계산하였다. 경구 생물학적이용성을 하기 방정식으로부터 백분율로 계산하였다.

<1180>
$$\frac{AUCpo}{AUCiv} \times \frac{\text{투여량}IV}{\text{투여량}PO} \times 100$$

<1181> 제약 제제

<1182> 실시예 143

<1183> (i) 정제 제제

<1184> 화학식 I의 화합물을 함유하는 정제 조성물을 상기 화합물 50 mg과 희석제인 락토스 (BP) 197 mg, 및 윤활제로 마그네슘 스테아레이트 3 mg을 혼합하고, 압착하여 공지된 방식의 정제를 형성함으로써 제조하였다.

<1185> (ii) 캡슐 제제

<1186> 캡슐 제제를 화학식 I의 화합물 100 mg을 락토스 100 mg과 혼합하고, 생성된 혼합물을 표준 오파크 경질 젤라틴

캡슐에 채워서 제조하였다.

<1187> (iii) 주사 제제 I

<1188> 주사 투여용 비경구 조성물은 화학식 I의 화합물 (예를 들면, 염 형태)을 10% 프로필렌 글리콜을 함유하는 물에 용해시켜 활성 화합물을 1.5 중량%의 농도로 얻음으로써 제조될 수 있다. 이어서 상기 용액을 여과에 의해 멸균하고, 앰플에 넣고 밀봉하였다.

<1189> (iv) 주사 제제 II

<1190> 주사용 비경구 조성물은 화학식 I의 화합물 (예를 들면, 염 형태) (2 mg/ml) 및 만니톨 (50 mg/ml)을 물에 용해시키고, 상기 용액을 멸균 여과하고, 밀봉가능한 1 ml 바이알 또는 앰플에 넣어 제조하였다.

<1191> (v) 주사 제제 III

<1192> 주사 또는 주입에 의한 i.v. 전달용 제제는 화학식 I의 화합물 (예를 들면, 염 형태) 물에 20 mg/ml로 용해시켜 제조될 수 있다. 이어서 바이알을 밀봉하고, 오토클레이브에 의해 멸균하였다.

<1193> (vi) 주사 제제 IV

<1194> 주사 또는 주입에 의한 i.v. 전달용 제제는 화학식 I의 화합물 (예를 들면, 염 형태)을 완충제 (예를 들면, 0.2 M 아세테이트 pH 4.6)를 함유하는 물에 20 mg/ml로 용해시켜 제조될 수 있다. 이어서 바이알을 밀봉하고, 오토클레이브에 의해 멸균하였다.

<1195> (vii) 피하 주사 제제

<1196> 화학식 I의 화합물을 제약 등급의 옥수수 오일과 5 mg/ml의 농도로 혼합하여 피하 투여용 조성물을 제조하였다. 상기 조성물을 멸균하고, 적합한 용기에 채웠다.

<1197> (viii) 동결건조된 제제

<1198> 제제화된 화학식 I의 화합물의 분취량을 50 mL 바이알에 넣고, 동결건조시켰다. 동결건조 동안, 조성물을 1 단계 냉동 프로토콜을 이용하여 -45℃에서 냉동시켰다. 어닐링을 위해 온도를 -10℃로 올린 후, -45℃로 낮춰 냉동시키고, 이어서 +25℃에서 대략 3400분 동안 1차 건조시키고, 온도가 50℃가 되면 다음 단계로 2차 건조시켰다. 1차 및 2차 건조 동안의 압력은 80 millitor로 설정하였다.

<1199> (ix) 고체 용액 제제

<1200> 화학식 I의 화합물을 5 내지 50% (예를 들어 16 또는 20%)의 농도에서 디클로로메탄/에탄올 (1:1)에 용해시키고, 상기 용액을 하기 표에 제시된 것에 상응하는 조건을 이용하여 분무 건조시켰다. 표에 제시된 데이터는 화학식 I의 화합물의 농도, 및 분무 건조기의 흡입구 및 방출구 온도를 포함한다.

<1201>

용액 농도 w/vol	흡입구 온도	방출구 온도
16%	140℃	80℃
16%	180℃	80℃
20%	160℃	80℃
20%	180℃	100℃

<1202> 화학식 I의 화합물의 고체 용액 및 PVP는 경질 젤라틴 또는 HPMC (히드록시프로필메틸 셀룰로스) 캡슐에 직접 채우거나, 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 증량제, 유동화제 또는 분산제와 혼합될 수 있다. 캡슐제는 화학식 I의 화합물을 2 mg 내지 200 mg, 예를 들어 10, 20 및 80 mg의 양으로 함유할 수 있다.

<1203> 실시예 144

<1204> 항진균 활성의 측정

<1205> 화학식 I의 화합물의 항진균 활성은 하기 프로토콜을 사용하여 측정될 수 있다.

<1206> 화합물을 칸디다 파르프실로시스 (*Candida parpsilosis*), 칸디다 트로피칼리스 (*Candida tropicalis*), 칸디다 알비칸스-ATCC 36082 및 크립토콕쿠스 네오포르만스를 비롯한 진균 패널에 대해 시험하였다. 시험 유기체를 사보라드 덱스트로스 아가 슬랜트 (Sabourahd Dextrose Agar slants)에서 4℃로 유지하였다. 0.05 M 모르폴린

프로판술폰산 (MOPS)으로 pH 7.0으로 조정한 아미노산이 든 효모-질소 기재 브로쓰 (YNB) (Difco, Detroit, Mich.)에서 밤새 27℃에서 효모를 회전 드럼 상에서 배양함으로써 각각의 유기체의 단일체 현탁액을 제조하였다. 이어서, 현탁액을 원심분리하고, 0.85% NaCl로 2회 세척한 후, 세척된 세포 현탁액을 4초 동안 고주파분해하였다 (문헌 [Branson Sonifier, model 350, Danbury, Conn.]). 단일체 출아포자를 혈구계로 계수하고, 0.85% NaCl에서 원하는 농도로 조정하였다.

<1207> 시험 화합물의 활성은 브로쓰 마이크로딜루션 기술의 변형을 이용하여 측정하였다. 시험 화합물을 DMSO로 1.0 mg/ml로 희석한 후, MOPS로 pH 7.0으로 조정한 YNB 브로쓰에서 64 μg/ml로 희석하여 (플루코나졸을 대조군으로 사용함) 각각 화합물의 조작 용액을 제공하였다. 96-웰 플레이트를 사용하여, 웰 1, 및 3 내지 12를 YNB 브로쓰로 제조하고, 화합물 용액의 10배 희석물을 웰 2 내지 11에서 만들었다 (농도 범위는 64 내지 0.125 μg/ml임). 웰 1을 무균 상태 대조군으로 사용하고, 분광광도 분석을 위해 비워두었다. 웰 12를 성장 대조군으로 사용하였다. 마이크로타이터 플레이트를 웰 2 내지 11에서 각각 10 μl로 접종시켰다 (최종 접종원 크기는 10^4 유기체/ml임). 접종된 플레이트를 48시간 동안 35℃에서 인큐베이션시켰다. 상기 플레이트를 2분 동안 볼텍스-믹서 (보르테-게니 2 믹서 (Vorte-Genie 2 Mixer), 사이언티픽 인더스트리즈, 인크. (Scientific Industries, Inc.), Bolemia, N.Y.)로 교반한 후, 420 nm에서 흡광도를 측정함 (오토매틱 마이크로플레이트 리더 (Automatic Microplate Reader), 듀폰 인스트루먼츠 (DuPont Instruments), Wilmington, Del.)으로써 IC_{50} 값을 분광광도법으로 결정하였다. IC_{50} 종점은 대조군 웰과 비교하여 성장의 대략 50% (또는 그 이상) 감소를 나타내는 가장 낮은 약물 농도로 정의된다. 혼탁도 분석에서, 이는 웰에서 혼탁도가 대조군의 50% 미만인 가장 낮은 약물 농도 (IC_{50})로 정의된다. 최소 세포분해 농도 (Minimal Cytolytic Concentrations: MCC)는 96-웰 플레이트로부터 사보라드 덱스트로스 아가 (SDA) 플레이트에서 모든 웰을 계대 배양하고, 35℃에서 1 내지 2일 동안 인큐베이션시킨 후, 생존 가능성을 확인함으로써 결정하였다.

<1208> 실시예 145

<1209> 생체내 전체 식물 진균류 감염 제어의 생물학적 평가에 대한 프로토콜

<1210> 화학식 I의 화합물을 순차적 연속 희석으로 아세톤에 용해시켜 원하는 농도 범위를 얻었다. 최종 처리 부피는 0.05% 수성 트윈-20 (상표명) 또는 0.01% 트리톤 X-100 (상표명)의 9 부피를 첨가하여 얻었으며, 이는 병원균에 따라 달라진다.

<1211> 이어서, 하기 프로토콜을 이용하여 토마토 브라이트 (감자역병균 (Phytophthora infestans))에 대한 본 발명의 화합물의 활성을 시험하기 위해 상기 조성물을 사용하였다. 토마토 (쿨티바르 루트거스 (cultivar Rutgers))를 묘목이 10-20 cm로 자랄 때까지 흙이 없는 이탄-기재 포팅 혼합물에서 종자로부터 성장시켰다. 이어서, 상기 식물에게 100 ppm의 속도로 시험 화합물을 스프레이하여 흘러넘치게 하였다. 24시간 후, 시험 식물에게 감자역병균의 수성 포자낭 현탁액으로 스프레이함으로써 접종시키고, 접종상 (dew chamber)에서 밤새 두었다. 이어서, 상기 식물을 온실로 옮기고, 질병이 처리하지 않은 대조 식물에서 발달할 때까지 두었다.

<1212> 유사한 프로토콜을 또한 밀 갈색 녹병 (푸시니아 (*Puccinia*)), 밀 흰가루병 (에르브시페 브라미니스 (*Ervsiphe vraminis*)), 밀 (재배종 모논 (*Monon*)), 밀 잎무늬병 (스펙토리아 트리티시 (*Septoria tritici*)) 및 밀 껍질마름병 (레스토스패리아 노도룸 (*Leptosphaeria nodorum*))을 제거하려는 본 발명의 화합물의 활성을 시험하기 위해 이용하였다.

<1213> 등가물

<1214> 상기 실시예는 본 발명을 예시하기 위해 나타낸 것이며, 본 발명의 범위에 어떠한 제한도 가하려는 것이 아니다. 수많은 변형 및 변경이 상기 기재된 본 발명의 특정 실시양태에 대해 이루어질 수 있고, 본 발명의 기본 원리에서 벗어나지 않는 실시예에서 예시되고 있음이 용이하게 인지될 것이다. 그러한 모든 변형 및 변경은 본원에 포함되는 것으로 한다.