(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 401/12

(11) 공개번호 특2003-0032035
(43) 공개일자 2003년04월23일

(21) 출원번호 10-2003-7003798
(22) 출원일자 2003년03월14일
번역문 제출일자 2003년03월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2001/28792
(86) 국제출원출원일자 2001년09월14일
(87) 국제공개번호 WO 2002/22604
(87) 국제공개일자 2002년03월21일

(81) 지정국 국내특허 : 아랍에미리트, 안티구아바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 스위스, 중국, 콜롬비아, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카연방, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그레나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 유고슬라비아, 남아프리카, 짐바브웨, 필리핀, 에쿠아도르,
AP ARIPO특허: 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀랜드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 터어키,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 기네비쏘, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 적도기네,

(30) 우선권주장
60/232,795 2000년09월15일 미국(US)
60/257,887 2000년12월21일 미국(US)
60/286,949 2001년04월27일 미국(US)

(71) 출원인 버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02139-4242 캠브리지 웨이벌리 스트리트 130

(72) 발명자 데이비스로버트
미국매사추세츠주02474알링턴오리엔트애비뉴65
베빙턴데이비드
영국버크셔알6141큐에이뉴베리린덴클로스6
빈치할리
영국옥스포드셔오엑스110엘큐하웰오처드웨이2
넥텔로널드
영국옥스포드셔오엑스1엑스1이이어빙덤배쓰스트리트배쓰코트3
골렉줄리안엠씨
영국옥스포드셔에스엔68엘에스스윈던채펄팜로드8
파텔산자이
영국옥스포드셔오엑스141와이지어빙덤알더클로스2
샤리예르쟝-다미앵
영국옥스포드셔씨브이472큐비비숍스이칭턴사우쓰앰스테이션로드카티지윙
케이데이비드
미국매사추세츠주02144서머빌오처드스트리트123아파트먼트36

(74) 대리인 이병호

심사청구 : 없음

(54) 단백질 키나제 억제제로서 유용한 피라졸 화합물

요약

본 발명은 신규한 화학식 III의 피라졸 화합물에 관한 것인데, 여기서 환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5원 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8원 내지 10원 바이사이클릭 환이고, R^x 및 R^y는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 8원 카보사이클로 환을 형성하고, R^2 및 $R^{2'}$는 본 명세서에 기재된 바와 같다. 당해 화합물은 암, 당뇨병 및 알츠하이머병과 같은 질병을 치료하기 위한 단백질 키나제 억제제, 특히 오로라-2 및 GSK-3의 억제제로서 유용하다.

색인어
단백질 키나제의 억제제, 피라졸 화합물, GSK-3의 억제제, 오로라 활성 억제제, Src 활성 억제제, ERK 억제제.

명세서

관련 출원

본 출원은 미국 가출원 제60/232,795호(2000. 9. 15자 출원), 미국 가출원 제60/257,887호(2000. 12. 21자 출원) 및 미국 가출원 제60/286,949호(2001. 4. 27자 출원)[이들 전문이 본원에 참조문헌으로써 삽입되어 있다]를 우선권으로 주장하고 있다.

기술분야

본 발명은 의약 화학 분야에 속하는 것으로서, 단백질 키나제 억제제인 화합물, 이러한 화합물을 함유하는 조성물 및 사용 방법에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 GSK-3 및 오로라(Aurora)-2 단백질 키나제의 억제제인 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 이들 단백질 키나제와 연관된 질병, 예를 들면, 당뇨병, 암 및 알츠하이머병(Alzheimer's disease)을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

새로운 치료제에 대한 연구 개발은 최근 수 년간, 표적 질병과 연관된 효소와 기타 생체 분자의 구조를 보다 잘 이해함으로써 상당한 진전이 있었다. 광범위한 연구 대상이 되어 온 중요한 부류의 효소 중의 하나가 단백질 키나제이다.

단백질 키나제는 세포내 시그널 전달을 매개한다. 이러한 작용을 하기 위해서는, 단백질 키나제가 포스포릴기를 뉴클레오시드 트리포스페이트로부터, 시그널 전달 경로에 관계하는 단백질 수용체로 전이시킨다. 수 많은 키나제와 경로를 통하여 세포외 자극 및 기타 자극을 줌으로써, 각종 세포 반응이 해당 세포 내부에서 일어나도록 할 수 있다. 이러한 자극의 예에는 환경적 및 화학적 스트레스 시그널(예: 삼투압 쇽, 열 쇽, 자외선 조사, 세균성 내독소, H_2O_2), 사이토킨[예: 인터루킨-1(IL-1) 및 종양 괴사 인자 α(TNF-α)], 및 성장 인자[예: 과립구 대식세포-콜로니 자극 인자(GM-CSF) 및 섬유아세포 성장 인자(FGF)]가 포함된다. 세포외 자극은 세포 성장, 유주(migration), 분화, 호르몬 분비, 전사 인자의 활성화, 근수축, 글루코즈 대사, 단백질 합성 제어 및 세포 주기 조절과 관련된 한 가지 이상의 세포 반응을 유발시킬 수 있다.

많은 질병이 단백질 키나제-매개된 현상에 의해 촉발된 비정상적인 세포 반응과 연관이 있다. 이들 질병으로는 자가면역 질병, 염증 질병, 신경학적 및 신경퇴행성 질병, 암, 심혈관계 질병, 알레르기 및 천식, 알츠하이머병 또는 호르몬-관련 질병이 있다. 따라서, 치료제로서 유효한 단백질 키나제 억제제를 밝혀내고자 하는 상당한 노력들이 의약 화학 분야에서 있어 왔다.

오로라-2는 사람 암, 예를 들면, 결장, 유방 및 기타 충실성 종양에 밀접한 영향을 미치는 세린/트레오닌 단백질 키나제이다. 이러한 키나제는 세포 주기를 조절하는 단백질 인산화 현상과 관련이 있는 것으로 여겨진다. 구체적으로 언급하면, 오로라-2는 유사분열 동안 염색체의 정확한 분리를 제어하는 역할을 할 수 있다. 세포 주기를 잘못 조절하면, 세포 증식과 기타 비정상적인 현상이 유발될 수 있다. 사람 결장 암 조직에서는, 오로라-2 단백질이 과발현되는 것으로 밝혀졌다[참조: Bischoff et al., EMBO J., 1998, 17, 3052-3065; Schumacher et al., J. Cell Biol., 1998, 143, 1635-1646; Kimura et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 13766-13771].

글리코겐 신타제 키나제-3(GSK-3)은 각각 별개의 유전자에 의해 암호화되는 α 및 β 이소형으로 구성된 세린/트레오닌 단백질 키나제이다[참조: Coghlan et al., Chemistry & Biology, 7, 793-803 (2000); Kim and Kimmel, Curr. Opinion Genetics Dev., 10, 508-514 (2000)]. GSK-3은 당뇨병, 알츠하이머병, CNS 장애, 예를 들면, 조울병 및 신경퇴행성 질병, 및 심근 비대증을 포함한 각종 질병에 밀접한 영향을 미치고 있다[참조: WO 99/65897; WO 00/38675; and Haq et al., J. Cell Biol. (2000) 151, 117]. 이들 질병은 GSK-3이 일정 역할을 하는 특정한 세포 시그널 전달 경로의 비정상적인 작동에 의해 야기될 수 있거나 또는 이러한 비정상적인 작동을 초래할 수 있다. GSK-3은 인산화시킴으로써 수 많은 조절성 단백질의 활성을 조정하는 것으로 밝혀졌다. 이들 단백질에는 글리코겐 합성에 필요한 속도 제한 효소인 글리코겐 신타제, 미세소관(microtubule) 관련 단백질 Tau, 유전자 전사 인자 β-카테닌, 해독 개시 인자 e1F2B 뿐만 아니라 ATP 시트레이트 리아제, 악신(axin), 열 쇽 인자-1, c-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB 및 CEPBα가 포함된다. 이들 다양한 단백질 표적은 세포 대사, 증식, 분화 및 발생과 관련된 많은 국면에 있어서 GSK-3과 밀접한 관련이 있다.

유형 II 당뇨병 치료와 관련된 GSK-3 매개된 경로에서는, 인슐린-유도된 시그널 전달이 세포의 글루코즈 흡수와 글리코겐 합성을 유발시킨다. 이러한 경로를 따라, GSK-3은 인슐린-유도된 시그널의 네가티브 조절인자 역할을 한다. 정상적으로, 인슐린이 존재하면, GSK-3 매개된 인산화가 억제되고 글리코겐 신타제가 탈활성화된다. 이러한 GSK-3의 억제로 인해, 글리코겐 합성과 글루코즈 흡수가 증가된다[참조: Klein et al., PNAS, 93, 8455-9 (1996); Cross et al., Biochem. J., 303, 21-26 (1994); Cohen, Biochem. Soc. Trans., 21, 555-567 (1993); Massillon et al., Biochem J. 299, 123-128 (1994)]. 그러나, 인슐린 반응이 손상된 당뇨병 환자의 경우에는, 비교적 높은 혈중 인슐린 농도에도 불구하고 글리코겐 합성과 글루코즈 흡수가 증가하지 못한다. 이로써, 혈중 글루코즈 농도가 비정

상적으로 높아져, 결국에는 심혈관계 질병, 신부전증 및 실명을 초래할 수 있는 급속하고도 장기적인 결과를 가져올 수 있다. 이러한 환자에게는 GSK-3의 정상적인 인슐린-유도 억제가 발생되지 못한다. 유형 II 당뇨병 환자에게서 GSK-3이 과발현되는 것으로 또한 보고되었다[참조: WO 00/38675]. 따라서, GSK-3의 치료학적 억제제가 인슐린에 대한 반응이 손상된 당뇨병 환자를 치료하는데 잠재적으로 유용하다.

GSK-3 활성은 또한, 알츠하이머병과 연관이 있어 왔다. 이러한 질병은 널리 공지된 β-아밀로이드 펩티드 및 세포내 신경원섬유 엉킴 형성을 특징적으로 나타낸다. 이러한 신경원섬유 엉킴은 과인산화된 Tau 단백질을 함유하는데, 이때 Tau는 비정상적인 부위에서 인산화된다. GSK-3은 세포 및 동물 모델에서 이들 비정상적인 부위를 인산화시키는 것으로 밝혀졌다. 더우기, GSK-3의 억제가 세포에서의 Tau의 과인산화를 방지하는 것을 밝혀졌다[참조: Lovestone et al., Current Biology 4, 1077-86 (1994); Brownlees et al., Neuroreport 8, 3251-55 (1997)]. 따라서, GSK-3 활성은 신경원섬유 엉킴의 발생과 알츠하이머병의 진행을 촉진시킬 수 있는 것으로 여겨진다.

GSK-3의 또 다른 기질은 β-카테닌인데, 이는 GSK-3에 의해 인산화된 후에 분해된다. 정신분열증 환자의 경우에는 β-카테닌의 수준이 감소되는 것으로 보고되었으며, 이는 또한 뉴런 세포 사멸의 증가와 관련된 기타 질병과 연관이 있어 왔다[참조: Zhong et al., Nature, 395, 698-702 (1998); Takashima et al., PNAS, 90, 7789-93 (1993); Pei et al., J. Neuropathol. Exp, 56, 70-78 (1997)].

GSK-3이 생물학적으로 중요해짐에 따라, 치료학적으로 유효한 GSK-3 억제제에 대한 관심이 현재 집중되고 있다. GSK-3을 억제하는 작은 분자가 최근에 보고되었다[참조: WO 99/65897 (Chiron) and WO 00/38675 (SmithKline Beecham)].

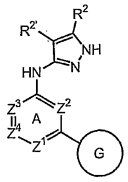
비정상적인 GSK-3 활성과 연관된 전술된 많은 질병의 경우, 이러한 질병을 치료하기 위해 다른 단백질 키나제를 표적으로 연구하기도 하였다. 그러나, 이러한 각종 단백질 키나제는 종종 상이한 생물학적 경로를 통해 작용한다. 예를 들면, 특정의 퀴나졸린 유도체가 p38 키나제의 억제제로서 최근 보고되었다[참조: WO 00/12497(Scios)]. 이 화합물은 p38-α활성 증강 및/또는 TGF-β활성 증강을 특징적으로 나타내는 질병을 치료하는데 유용한 것으로 보고된다. p38 활성이 당뇨병을 포함한 광범위한 질환에 밀접한 영향을 미치기는 하지만, p38 키나제는 글리코겐 합성 또는 글루코즈 흡수를 조절하는 인슐린 시그널 전달 경로의 한 구성원으로 보고되지 않았다. 따라서, GSK-3과는 달리, p38 억제가 글리코겐 합성 및/또는 글루코즈 흡수를 증강시키는 것으로 예상할 수 없다.

사람 질병을 치료하기 위한 새로운 치료제 개발에 대한 요망이 지속적으로 대두되고 있다. 단백질 키나제 오로라-2 및 GSK-3은 암, 당뇨병, 알츠하이머병 및 기타 질병에 있어서의 중요한 역할로 인해, 새로운 치료제 개발에 특히 관심이 집중되고 있는 연구 대상이다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 화합물 및 이의 약제학적 조성물이 단백질 키나제 억제제, 특히 오로라-2 및 GSK-3의 억제제로서 유효하다는 사실이 본 발명에 의해 밝혀졌다. 이들 화합물은 다음 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭이다:

화학식 I



상기 화학식 I에서,

Z^1 내지 Z^4 는 다음에 정의되는 바와 같고;

환 A는

로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

G는 환 C 또는 환 D이고;

환 C는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 및 1,2,4-트리아지닐 환 중에서 선택되는데, 이러한 환 C는 $-R^1$ 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 오르토 치환체를 가지며, 환 C 상의 모든 치환 가능한 비-오르토 탄소 위치가 $-R^5$ 에 의해 독립적으로 치환되고, 환 C 상의 2개의 인접한 치환체는 임의로 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 또는 6원 환을 형성하며, 이러한 융합된 환은 할로, 옥소 또는 $-R^8$ 에 의해 임의로 치환되고;

환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5원 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는다]인데, 이러한 환 D는 치환 가능한 모든 환상 탄소에서 옥소 또는 $-R^5$ 에 의해 치환되고 치환 가능한 모든 환상 질소에서 $-R^4$ 에 의해 치환되는데, 단 환 D가 6원 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, $-R^5$ 는 환 D의 각 오르토 탄소 위치에서 수소이며;

R^1 은 -할로, -CN, $-NO_2$, $T-V-R^6$, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 환, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 환 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택되는데, 이러한 페닐, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 환은 각각, 할로, 옥소 및 $-R^8$ 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹에 의해 임의로 치환되고, 상기 C_{1-6} 지방족 그룹은 할로, 시아노, 니트로 또는 산소에 의해 임의로 치환되거나 또는 R^1 및 이와 인접한 치환체는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 환 C에 융합된 환을 형성하며;

R^x 및 R^y 는 $T-R^3$ 중에서 독립적으로 선택되거나 또는 R^x 및 R^y 는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 8원 환을 형성하며, R^x 및 R^y 에 의해 형성된 상기 융합된 환 상의 치환 가능한 모든 탄소가 옥소 또는 $T-R^3$ 에 의해 치환되고, R^x 및 R^y 에 의해 형성된 상기 환 상의 치환 가능한 모든 질소가 R^4 에 의해 치환되며;

T는 원자가 결합 또는 C_{1-4} 알킬리덴 쇄이고;

R^2 및 $R^{2'}$ 는 -R 및 -T-W-R^6 중에서 독립적으로 선택되거나 또는 R^2 및 $R^{2'}$ 는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 8원 환을 형성하며, R^2 및 $R^{2'}$ 에 의해 형성된 상기 융합된 환 상의 각각의 치환 가능한 탄소가 할로, 옥소, -CN, $-NO_2$, -R^7 또는 -V-R^6 에 의해 치환되고, R^2 및 $R^{2'}$ 에 의해 형성된 상기 환 상의 치환 가능한 모든 질소가 R^4 에 의해 치환되며;

R^3 은 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, $-CO_2R$, -COCOR, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, -CN, -S(O)R, $-S(O)_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, -OC(=O)R, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^7)_2$ 중에서 선택되고;

R은 각각 독립적으로 수소이거나, C_{1-6} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 또는 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이고;

R^4 는 각각, $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (C_{1-6} 지방족 그룹), $-CON(R^7)_2$ 및 $-SO_2R^7$ 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 상의 2개의 R^4 가 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^5 는 각각, -R, 할로, -OR, -C(=O)R, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, -S(O)R, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, -OC(=O)R, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^5 및 이와 인접한 치환체는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 환 C에 융합된 환을 형성하며;

V는 -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, -CO-, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, 또는 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이고;

W는 $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, -CO-, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 또는 $-CON(R^6)-$ 이며;

R^6 은 각각, 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^6 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^7 은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 상의 2개의 R^7 그룹은 질소와 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하며;

R^8 은 각각, 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, -CN, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$ 및 $-CO_2R^6$ 중에서 독립적으로 선택되고;

R^9 는 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, -S(O)R, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, -OC(=O)R, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 선택된다.

본원에 사용된 바와 같은 용어들은 달리 지시되지 않는 한 다음 정의가 적용될 것이다. " 임의로 치환된" 이란 " 치환되거나 치환되지 않은" 또는 " 치환된(되지 않은)" 표현과 상호교환적으로 사용된다. 달리 지시되지 않는 한, 임의로 치환된 그룹은 해당 그룹의 각 치환 가능한 위치에 하나의 치환체를 가질 수 있으며, 각 치환은 서로 독립적이다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 " 지방족" 은 완전하게 포화되거나 또는 방향족이 아닌 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 C_1 - C_{12} 탄화수소를 의미한다. 예를 들면, 적합한 지방족 그룹에는 치환되거나 치환되지 않은 선형, 분지된 또는 사이클릭 알킬, 알케닐, 알키닐 그룹 및 이의 하이브리드, 예를 들면, (사이클로알킬)알킬, (사이클로알케닐)알킬 또는 사이클로알킬(알케닐)이 포함된다. 단독으로 사용되거나 보다 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 " 알킬" , " 알케닐" , " 하이드록시알킬" , " 알콕시알킬" 및 " 알콕시카보닐" 에는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 및 측쇄 모두가 포함된다. 단독으로 사용되거나 보다 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 " 알케닐" 및 " 알키닐" 에는 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 및 측쇄 모두가 포함된다. 단독으로 사용되거나 보다 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 " 사이클로알킬" 에는 완전하게 포화되거나 또는 방향족이 아닌 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 사이클릭 C_3 - C_{12} 탄화수소가 포함된다.

용어 " 할로알킬" , " 할로알케닐" 및 " 할로알콕시" 는 하나 이상의 할로겐 원자에 의해 치환될 수 있는 바와 같은 알킬, 알케닐 또는 알콕시를 의미한다. 용어 " 할로겐" 은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.

용어 " 헤테로 원자" 는 질소, 산소 또는 황을 의미하고, 이에는 산화된 형태의 질소 및 황, 및 4급화 형태의 모든 염기성 질소가 포함된다. 또한, 용어 " 질소" 에는 헤테로사이클릭 환의 치환 가능한 질소가 포함된다. 한 예로서, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 환에서는, 질소가 N(3,4-디하이드로-2H-피롤릴의 경우), NH(피롤리디닐의 경우) 또는 NR^+ (N-치환된 피롤리디닐의 경우)일 수 있다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 " 카보사이클" , " 카보사이클릴" , " 카보사이클로" 또는 " 카보사이클릭" 은 3 내지 14원의 지방족 환 시스템을 의미한다. 용어 " 카보사이클" , " 카보사이클릴" , " 카보사이클로" 또는 " 카보사이클릭" 은 포화되거나 부분 불포화되든지 간에, 임의로 치환되는 환을 지칭하기도 한다. 용어 " 카보사이클" , " 카보사이클릴" , " 카보사이클로" 또는 " 카보사이클릭" 에는 또한, 데카하이드로나프틸 또는 테트라하이드로나프틸에서와 같이, 하나 이상의 방향족 또는 비방향족 환에 융합되는 지방족 환이 포함되는데, 부착 라디칼 또는 부착점은 상기 지방족 환 위에 있다.

단독으로 사용되거나 또는 " 아르알킬" , " 아르알콕시" 또는 " 아릴옥시알킬" 에서와 같이 보다 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 " 아릴" 은 5 내지 14원의 방향족 환 그룹을 지칭하고, 예를 들면, 페닐, 벤질, 펜에틸, 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트라실 및 2-안트라실이다. 용어 " 아릴" 은 임의로 치환되는 환을 지칭하기도 한다. 용어 " 아릴" 은 용어 " 아릴환" 과 상호교환적으로 사용될 수 있다. " 아릴" 에는 또한, 방향족 환이 하나 이상의 환과 융합되는 융합된 폴리사이클릭 방향족 환 시스템이 포함된다. 이의 예로는 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트라실 및 2-안트라실이 있다. 또한, 본원에 사용된 바와 같은 용어 " 아릴" 의 범주에는 인다닐, 페난트리디닐 또는 테트라하이드로나프틸에서와 같이, 방향족 환이 하나 이상의 비-방향족 환과 융합되는 그룹이 포함되는데, 부착 라디칼 또는 부착점은 상기 방향족 환 위에 있다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 " 헤테로사이클" , " 헤테로사이클릴" 또는 " 헤테로사이클릭" 에는 하나 이상의 환 탄소, 바람직하게는 1 내지 4개의 환 탄소가 각각 N, O 또는 S 등의 헤테로원자로 대체되는 5 내지 14원, 바람직하게는 5 내지 10원의 비-방향족 환 시스템이 포함된다. 헤테로사이클릭 환의 예로는 3-1H-벤즈이미다졸-2-온, (1-치환된)-2-옥소-벤즈이미다졸-3-일, 2-테트라하이드로푸라닐, 3-테트라하이드로푸라닐, 2-테트라하이드로피라닐, 3-테트라하이드로피라닐, 4-테트라하이드로피라닐, [1,3]-디옥살라닐, [1,3]-디티올라닐, [1,3]-디옥사닐, 2-테트라하이드로티오페닐, 3-테트라하이드로티오페닐, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 4-모르폴리닐, 2-티오모르폴리닐, 3-티오모르폴리닐, 4-티오모르폴리닐, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 4-티아졸리디닐, 디아졸로닐, N-치환된 디아졸로닐, 1-프탈이미디닐, 벤족사닐, 벤조피롤리디닐, 벤조피페리디닐, 벤족솔라닐, 벤조티올라닐 및 벤조티아닐이 있다. 또한, 본원에 사용된 바와 같은 용어 " 헤테로사이클릴" 또는 " 헤테로사이클릭" 의 범주에는 인돌리닐, 크로마닐, 페난트리디닐 또는 테트라하이드로퀴놀리닐에서와 같이, 비-방향족 헤테로원자-함유 환이 하나 이상의 방향족 또는 비-방향족 환과 융합되는 그룹이 포함되는데, 부착 라디칼 또는 부착점은 상기 비-방향족 헤테로원자-함유 환 위에 있다. 용어 "

헤테로사이클" , " 헤테로사이클릴" 또는 " 헤테로사이클릭" 은 포화되거나 부분 불포화되든지 간에, 임의로 치환되는 환을 지칭하기도 한다.

단독으로 사용되거나 또는 " 헤테로아르알킬" 또는 " 헤테로아릴알콕시" 에서와 같이 보다 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 " 헤테로아릴" 은 5 내지 14원의 헤테로 방향족 환 그룹을 지칭한다. 헤테로아릴 환의 예로는 2-푸라닐, 3-푸라닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-옥사디아졸릴, 5-옥사디아졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-피리미딜, 3-피리다지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 5-테트라졸릴, 2-트리아졸릴, 5-트리아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 카바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤조트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 아크리디닐, 또는 벤조이속사졸릴이 있다. 또한, 본원에 사용된 바와 같은 용어 " 헤테로아릴" 의 범주에는 헤테로원자 환이 하나 이상의 방향족 또는 비-방향족 환과 융합되는 그룹이 포함되는데, 부착 라디칼 또는 부착점은 상기 헤테로 방향족 환 위에 있다. 이의 예로는 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐 및 피리도[3,4-d]피리미디닐이 있다. 용어 " 헤테로아릴" 은 임의로 치환되는 환을 지칭하기도 한다. 용어 " 헤테로아릴" 은 용어 " 헤테로아릴 환" 또는 용어 " 헤테로 방향족" 과 상호교환적으로 사용될 수 있다.

아릴(아르알킬, 아르알콕시, 아릴옥시알킬 등을 포함함) 또는 헤테로아릴(헤테로아르알킬 및 헤테로아릴알콕시 등을 포함함) 그룹은 하나 이상의 치환체를 함유할 수 있다. 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬 그룹의 불포화 탄소 원자 상의 적합한 치환체의 예에는 할로겐, $-R^0$, $-OR^0$, $-SR^0$, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, 보호된 OH(예: 아실옥시), 페닐(Ph), 치환된 Ph, $-O(Ph)$, 치환된 $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, 치환된 $-CH_2(Ph)$, $-CH_2CH_2(Ph)$, 치환된 $-CH_2CH_2(Ph)$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^0)_2$, $-NR^0C(O)R^0$, $-NR^0C(O)N(R^0)_2$, $-NR^0CO_2R^0$, $-NR^0NR^0C(O)R^0$, $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$, $-NR^0NR^0CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)N(R^0)_2$, $-S(O)_2R^0$, $-SO_2N(R^0)_2$, $-S(O)R^0$, $-NR^0SO_2N(R^0)_2$, $-NR^0SO_2R^0$, $-C(=S)N(R^0)_2$, $-C(=NH)-N(R^0)_2$, $-(CH_2)_yNHC(O)R^0$, $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^0)(R^0)$[여기서, R^0는 수소, 치환되거나 치환되지 않은 지방족 그룹, 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환, 페닐(Ph), 치환된 Ph, $-O(Ph)$, 치환된 $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$ 또는 치환된 $-CH_2(Ph)$이고; y는 0 내지 6이며; V는 링커 그룹이다]이 포함된다. R^0의 페닐 환 또는 지방족 그룹 상의 치환체의 예로는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카보닐, 할로겐, 알킬, 알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐, 알킬아미노카보닐옥시, 디알킬아미노카보닐옥시, 알콕시, 니트로, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐, 하이드록시, 할로알콕시 또는 할로알킬이 있다.

지방족 그룹 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 치환체를 함유할 수 있다. 지방족 그룹 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 환의 포화 탄소 상의 적합한 치환체의 예에는 아릴 또는 헤테로아릴 그룹의 불포화 탄소에 대해 상기 열거된 것들과 다음의 것들이 포함된다: =O, =S, $=NNHR^*$, $=NH(R^*)_2$, =N-, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2$(알킬), $=NNHSO_2$(알킬) 또는 $=NR^*$[여기서, R^*은 각각, 수소, 치환되지 않은 지방족 그룹 및 치환된 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택된다]. 상기 지방족 그룹 상의 치환체의 예로는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카보닐, 할로겐, 알킬, 알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐, 알킬아미노카보닐옥시, 디알킬아미노카보닐옥시, 알콕시, 니트로, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐, 하이드록시, 할로알콕시 또는 할로알킬이 있다.

비-방향족 헤테로사이클릭 환의 질소 상의 적합한 치환체의 예에는 $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$, 및 $-NR^+SO_2R^+$[여기서, R^+는 수소, 지방족 그룹, 치환된 지방족 그룹, 페닐(Ph), 치환된 Ph, $-O(Ph)$, 치환된 $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, 치환된 $-CH_2(Ph)$, 또는 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환이다]이 포함된다. 상기 페닐 환 또는 지방족 그룹 상의 치환체의 예로는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카보닐, 할로겐, 알킬, 알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐, 알킬아미노카보닐옥시, 디알킬아미노카보닐옥시, 알콕시, 니트로, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐, 하이드록시, 할로알콕시 또는 할로알킬이 있다.

용어 " 링커 그룹" 또는 " 링커" 는 특정 화합물의 두 부분을 연결해주는 유기 잔기를 의미한다. 링커는 전형적으로, 산소 또는 황 등의 원자, -NH-, $-CH_2-$, -C(O)-, -C(O)NH- 등의 단위, 또는 알킬리덴 쇄 등의 원자 쇄로 구성된다. 링커의 분자량은 전형적으로 약 14 내지 200, 바람직하게는 14 내지 96의 범위이고 길이는 약 6개 원자 이하이다. 링커의 예에는 임의로 치환되는 포화 또는 불포화 C_{1-6} 알킬리덴 쇄가 포함되는데, 상기 쇄의 1개 또는 2개의 포화 탄소가 -C(O)-, -C(O)C(O)-, -CONH-, -CONHNH-, $-CO_2-$, -OC(O)-, $-NHCO_2-$, -O-, -NHCONH-, -OC(O)NH-, -NHNH-, -NHCO-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, -NH-, SO_2NH- 또는 $-NHSO_2-$ 에 의해 임의로 대체된다.

용어 " 알킬리덴 쇄" 는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 가질 수 있는, 임의로 치환된 탄소 직쇄 또는 측쇄를 지칭한다. 임의의 치환체는 지방족 그룹에 대해 상기 정의된 바와 같다.

치환체 또는 변수의 조합은, 이러한 조합으로 인해 안정적이거나 화학적으로 적합한 화합물을 생성시킬 수 있는 경우에만 허용될 수 있다. 안정한 화합물 또는 화학적으로 적합한 화합물은, 습기 또는 기타 화학적으로 반응성인 조건의 부재하에서 40℃ 이하의 온도하에 1주 이상 동안 유지될 때 화학 구조가 실질적으로 변형되지 않는 것이다.

달리 지시되지 않는 한, 본원에 제시된 구조는 이러한 구조의 모든 입체화학적 형태, 즉 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배위를 포함하는 것으로 이해된다. 따라서, 단일 입체화학적 이성체 뿐만 아니라 본 발명의 에난티오머 및 부분입체이성체 혼합물이 본 발명의 범위 내에 속한다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에 제시된 구조는 하나 이상의 동위원소적으로 풍부한 원자들이 존재하는 점에서만 상이한 화합물들을 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들면, 수소가 이중 수소 또는 삼중 수소로 대체되거나 또는 탄소가 $^{13}C-$ 또는 $^{14}C-$ 풍부 탄소로 대체된 것을 제외하고는 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내에 속한다.

화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 조성물로 제형화할 수 있다. 바람직한 양태에서는, 상기 조성물이 약제학적 조성물이다. 한 양태에서는, 상기 조성물이 생물학적 샘플 또는 환자에게서, 단백질 키나제, 특히 GSK-3을 억제시키기에 유효한 양의 단백질 키나제 억제제를 포함한다. 또 다른 양태에서는, 본 발명의 화합물, 및 GSK-3-매개된 질환을 치료 또는 예방하기에 유효한 양의 단백질 키나제 억제제와 약제학적으로 허용되는 담체, 아쥬반트 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 투여하기 위해 제형화할 수 있다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 " GSK-3-매개된 질환" 또는 " 질병" 은 GSK-3이 일정 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 모든 질병 또는 기타 불리한 질환 상태를 의미한다. 이러한 질병 또는 질환에는 당뇨병, 알츠하이머병, 헌팅톤병(Huntington's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), AIDS-관련 치매, 근위축성 측색 경화증(AML), 다발성 경화증(MS), 정신분열증, 심근 비대증, 재관류/허혈증 및 대머리가 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

본 발명의 한 국면은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코겐 합성을 증강시키고/시키거나 혈중 글루코즈 농도를 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다. 또 다른 방법은 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다. 또 다른 방법은 β-카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 정신분열증을 치료하는데 유용하다.

본 발명의 또 다른 국면은 생물학적 샘플을 화학식 I의 GSK-3 억제제와 접촉시키는 것을 포함하여, 상기 생물학적 샘플에서의 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 I의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라-2 억제제로 오로라-2 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 " 오로라-2 매개된 질환" 또는 " 질병" 은 오로라가 일정 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 모든 질병 또는 기타 유해한 질환 상태를 의미한다. 용어 " 오로라-2 매개된 질환" 또는 " 질병" 은 또한, 오로라-2 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병 또는 질환을 의미한다. 이러한 질환에는 암이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 용어 " 암" 에는 결장암 및 난소암이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

본 발명의 또 다른 국면은 생물학적 샘플을 화학식 I의 오로라-2 억제제 또는 이의 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 상기 생물학적 샘플에서의 오로라-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, CDK-2 억제제로 CDK-2 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 " CDK-2 매개된 질환" 또는 " 질병" 은 CDK-2가 일정 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 모든 질병 또는 기타 유해한 질환 상태를 의미한다. 용어 " CDK-2 매개된 질환" 또는 " 질병" 은 또한, CDK-2 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병 또는 질환을 의미한다. 이러한 질환에는 암, 알츠하이머병, 재협착증, 혈관형성 과정, 사구체신염, 사이토메갈로바이러스, HIV, 헤르페스, 건선, 아테롬성 동맥경화증, 탈모증 및 자가면역 질병, 예를 들면, 류마티스성 관절염이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다[참조: Fischer, P. M. and Lane, D. P., Current Medicinal Chemistry, 7, 1213-1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. and Pestell, R., Exp. Opin. Invest. Drugs, 9, 1849 (2000) ; Fry, D. W. and Garrett, M. D., Current Opinion in Oncologic Endocrine & Metabolic Investigation Drugs, 2, 40-59 (2000)].

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 I의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 상기 환자 또는 생물학적 샘플에서의 CDK-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, ERK-2 억제제로 ERK-2 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 " ERK-2 매개된 질환" 은 ERK가 일정 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 모든 질병 또는 기타 불리한 질환 상태를 의미한다. 용어 " ERK-2 매개된 질환" 또는 " 질병" 은 또한, ERK-2 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병 또는 질환을 의미한다. 이러한 질환에는 암, 발작, 당뇨병, 간비대증, 심장비대증을 포함한 심혈관계 질병, 알츠하이머병, 낭포성 섬유증, 바이러스성 질병, 자가면역 질병, 아테롬성 동맥경화증, 재협착증, 건선, 천식을 포함한 알레르기성 장애, 염증, 신경학적 장애 및 호르몬-관련 질병이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 용어 " 암" 에는 다음 암이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다: 유방암, 난소암, 경부암, 전립선암, 고환암, 비뇨생식기암, 식도암, 후두암, 신경교아종, 신경아세포종, 위암, 피부암, 각질극세포종, 폐암, 표피양 암종, 큰 세포 암종, 작은 세포 암종, 폐 선암종, 골암, 결장암, 선종, 췌장암, 선암종, 갑상선암, 소포 암종, 미분화된 암종, 유두 암종, 생식세포종, 흑색종, 육종, 방광 암종, 간 암종 및 담즙 통로암, 신장 암종, 골수성 장애, 림프계 장애, 호지킨병(Hodgkin's), 모발 세포, 협면와동 및 구인두, 입술, 혀, 입, 인두, 소장, 결장직장, 대장, 직장, 뇌 및 중추 신경계, 및 백혈병. ERK-2 단백질 키나제와, 이것이 각종 질병에 밀접한 영향을 미친다는 것이 다음 문헌에 기재되어 있다[참조: Bokemeyer et al. 1996, Kidney Int. 49,1187; Anderson et al., 1990, Nature 343, 651; Crews et al., 1992, Science 258, 478; Bjorbaek et al., 1995, J. Biol. Chem. 270, 18848; Rouse et al., 1994, Cell 78, 1027; Raingeaud et al., 1996, Mol. Cell Biol. 16, 1247; Raingeaud et al. 1996; Chen et al., 1993 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 10952; Oliver et al., 1995, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 210, 162; Moodie et al., 1993, Science 260, 1658; Frey and Mulder, 1997, Cancer Res. 57, 628; Sivaraman et al., 1997, J Clin. Invest. 99, 1478; Whelchel et al., 1997, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 16, 589].

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 I의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 상기 환자 또는 생물학적 샘플에서의 ERK-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, AKT 억제제로 AKT 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 " AKT 매개된 질환" 은 AKT가 일정 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 모든 질병 또는 기타 유해한 질환 상태를 의미한다. 용어 " AKT 매개된 질환" 또는 " 질병" 은 또한, AKT 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병 또는 질환을 의미한다. AKT 매개된 질병 또는 질환에는 증식성 장애, 암 및 신경퇴행성 장애가 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 단백질 키나제 B로서 공지되기도 하는 AKT가 각종 질병에 연관되어 있다는 것이 다음 문헌에 기재되어 있다[참조: Khwaja, A., Nature, pp. 33-34, 1990; Zang, Q. Y., et al, Oncogene, 19 2000; Kazuhiko, N., et al., The Journal of Neuroscience, 20 2000].

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 I의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 상기 환자 또는 생물학적 샘플에서의 AKT 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, Src 억제제로 Src 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 " Src 매개된 질환" 은 Src가 일정 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 모든 질병 또는 기타 유해한 질환 상태를 의미한다. 용어 " Src 매개된 질환" 또는 " 질병" 은 또한, Src 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병 또는 질환을 의미한다. 이러한 질환에는 과칼슘혈증, 골다공증, 골관절염, 암, 골 전이의 증상 치료 및 파제트병(Paget's disease)이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. Src 단백질 키나제와, 이것이 각종 질병에 밀접한 영향을 미친다는 것이 다음 문헌에 기재되어 있다[참조: Soriano, Cell, 69, 551 (1992); Soriano et al., Cell, 64, 693 (1991); Takayanagi, J. Clin. Invest., 104, 137 (1999) ; Boschelli, Drugs of the Future 2000, 25 (7), 717, (2000); Talamonti, J. Clin. Invest., 91, 53 (1993); Lutz, Biochem. Biophys. Res. 243, 503 (1998); Rosen, J. Biol. Chem., 261, 13754 (1986); Bolen, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2251 (1987); Masaki, Hepatology, 27, 1257 (1998); Biscardi, Adv. Cancer Res., 76, 61 (1999); Lynch, Leukemia, 7, 1416 (1993) ; Wiener, Clin. Cancer Res., 5, 2164 (1999) ; Staley, Cell Growth Diff., 8, 269 (1997)].

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 I의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 상기 환자 또는 생물학적 샘플에서의 Src 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

용어 " 약제학적으로 허용되는 담체, 아쥬반트 또는 비히클" 은 본 발명의 화합물과 함께 환자에게 투여될 수 있고 본 발명의 화합물의 약리학적 활성을 파괴시키지 않는 비-독성 담체, 아쥬반트 또는 비히클을 지칭한다.

용어 " 환자" 에는 사람과 수의학 대상체가 포함된다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 " 생물학적 샘플" 에는 세포 배양물 또는 이의 추출물; 시험관내 검정에 적합한 효소 제제; 포유류로부터 수득된 생검 재료 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 뇨, 배설물, 정액, 눈물 또는 기타 체액, 또는 이의 추출물이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

단백질 키나제, 예를 들면, GSK-3 및 오로라-2를 억제시키는데 유효한 양은 억제제의 부재하에서 해당 효소의 활성을 억제시키는 것과 비교해서 측정 가능한 수준으로 키나제 활성을 억제시키는 양이다. 어떠한 방법을 이용해서도 억제를 결정할 수 있는데, 예를 들면, 다음에 기재된 생물학적 시험 실시예를 이용할 수 있다.

당해 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 담체에는 이온 교환제, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들면, 사람 혈청 알부민, 완충 물질, 예를 들면, 인산염, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베

이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면, 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로즈계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지(wool fat)가 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 흡입 분무, 국부, 직장, 비내, 구강내, 질내 또는 이식된 저장기를 통하여 투여할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 " 비경구" 에는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내(intra-synovial), 흉골내, 경막내(intrathecal), 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술이 포함된다. 바람직하게는, 당해 조성물을 경구, 복강내 또는 정맥내 투여한다.

본 발명의 조성물의 멸균성 주입 가능한 형태는 수성 또는 유지성 현탁제일 수 있다. 이들 현탁제는 적합한 분산제 또는 습윤제와 현탁제를 사용하여 당해 분야에 공지된 기술에 따라서 제형화할 수 있다. 이러한 멸균성의 주사 가능한 제제는 또한, 비-독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균성의 주사 가능한 용제 또는 현탁제일 수 있는데, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용제일 수 있다. 이용될 수 있는, 허용되는 비히클 및 용매로는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균성의 고정유가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 이용된다. 이를 위하여, 합성 모노- 또는 디-글리세라이드를 포함한 어떠한 블랜드 고정유를 이용할 수도 있다. 천연의 약제학적으로 허용되는 오일, 특히 예를 들면, 이의 폴리옥시에틸화 형태로서의 올리브유 또는 피마자유와 같이, 지방산, 예를 들면, 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체가 주사용 제제에 유용하다. 이들 오일 용제 또는 현탁제는 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예를 들면, 카복시메틸 셀룰로즈, 또는 에멀션 및 현탁제를 포함한 약제학적으로 허용되는 투여형의 제형에 통상 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수도 있다. 기타 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예를 들면, 트윈(Tween), 스판(Span), 및 약제학적으로 허용되는 고형, 액상 또는 기타 투여형의 제조에 통상 사용되는 기타 유화제 또는 생체내 이용 효율 증강제가 또한 제형화에 사용될 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 캅셀제, 정제, 수성 현탁제 또는 용제를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 경구적으로 허용되는 어떠한 투여형으로도 경구 투여할 수 있다. 경구용 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체로는 락토즈 및 옥수수 전분이 있다. 윤활제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트가 전형적으로 부가되기도 한다. 캅셀제 형태로 경구 투여하는 경우에 유용한 희석제로는 락토즈 및 건조된 옥수수 전분이 있다. 수성 현탁제가 경구용으로 요구되는 경우, 활성 성분을 유화제 및 현탁제와 배합한다. 경우에 따라, 특정한 감미제, 향미제 또는 착색제를 가할 수도 있다.

또 다른 한편, 본 발명의 약제학적 조성물을 직장 투여용 좌제 형태로 투여할 수 있다. 이들은, 실온에서는 고형이지만 직장 온도에서는 액상이므로 직장 내에서 용융되어 약물을 방출시키데 적합한 비-자극성 부형제를 해당 제제와 혼합함으로써 제조할 수 있다. 이러한 물질로는 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜이 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은, 특히 치료하고자 하는 표적이 국부 적용에 의해 용이하게 접근 가능한 부위 또는 기관(눈, 피부 또는 하부 장관의 질병 포함)인 경우에 국부 투여할 수도 있다. 적합한 국부 투여용 제형은 이들 부위 또는 기관 각각을 위해 용이하게 제조할 수 있다.

하부 장관에 대한 국부 적용은 직장 좌제 제형(상기 참조) 또는 적합한 관장용 제형으로 수행할 수 있다. 국부-경피용 패치를 사용할 수도 있다.

국부 적용하는 경우, 당해 약제학적 조성물은, 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화시킬 수 있다. 본 발명의 화합물을 국부 투여하는데 적합한 담체에는 광유, 액체 바셀린, 화이트 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화성 왁스 및 물이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 또 다른 한편, 당해 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을

함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화시킬 수 있다. 적합한 담체에는 광유, 솔비탄 모노스테아레이트, 폴리솔베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알코올 및 물이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

안과용으로 사용하는 경우, 당해 약제학적 조성물은 벤질알코늄 클로라이드 등의 방부제를 함유하거나 함유하지 않는, 등장성의 pH 조정된 멸균성 식염수 중의 미분된 현탁제로서 제형화되거나, 또는 바람직하게는 등장성의 pH 조정된 멸균성 식염수 중의 용제로서 제형화시킬 수 있다. 또 다른 한편, 안과용인 경우, 당해 약제학적 조성물을 바셀린 등의 연고로 제형화시킬 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 비내 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여할 수도 있다. 이러한 조성물은 약제 제형화 분야에 널리 공지된 기술에 따라서 제조하며, 벤질 알코올 또는 기타 적합한 방부제, 생체내 이용 효율을 증강시키는 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 기타 통상적인 가용화제 또는 분산제를 이용하여 식염수 중의 용제로서 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물 이외에도, 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 유도체 또는 프로드럭을 당해 조성물에 이용하여, 상기 언급된 질병 또는 장애를 치료 또는 예방할 수 있다.

" 약제학적으로 허용되는 유도체 또는 프로드럭" 은, 수용체에게 투여될 때, 본 발명의 화합물 또는 억제성 활성 대사물 또는 이의 잔사를 직접 또는 간접적으로 제공해줄 수 있는, 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 기타 유도체를 의미한다. 특히 선호되는 유도체 또는 프로드럭은, 본 발명의 화합물이 환자에게 투여될 때 이러한 화합물의 생체내 이용 효율을 증가시키거나(예를 들면, 경구 투여된 화합물이 혈액 내로 보다 용이하게 흡수되도록 한다) 또는 모(母) 종에 비해 모 화합물이 생물학적 구획(예: 뇌 또는 림프계)으로 전달되는 것을 증강시키는 것이다.

본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 프로드럭에는 에스테르, 아미노산 에스테르, 포스페이트 에스테르, 금속 염 및 설포네이트 에스테르가 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염에는 약제학적으로 허용되는 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들이 포함된다. 적합한 산 염의 예에는 아세테이트, 아디페이트, 알지네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트가 포함된다. 그 자체로는 약제학적으로 허용되지 않지만 기타 산, 예를 들면, 옥살산을 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 산 부가 염을 수득하는데 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에 이용할 수 있다.

적당한 염기로부터 유도된 염에는 알칼리 금속(예: 나트륨 및 칼륨), 알칼리 토금속(예: 마그네슘), 알루미늄 및 $N^+(C_{1-4}\ 알킬)_4$ 염이 포함된다. 본 발명은 또한, 본원에 기재된 화합물의 모든 염기성 질소 함유 그룹의 4급화물도 포괄한다. 이러한 4급화에 의해, 수용성 또는 유용성 또는 분산성 생성물을 수득할 수도 있다.

단일 투여형을 제조하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 단백질 키나제 억제제의 양은 치료받는 환자와 특정한 투여 방식에 따라서 다양할 것이다. 바람직하게는, 당해 조성물은 1일 억제제 0.01 내지 100mg/체중 kg의 투여량이, 본 조성물이 투여되는 환자에게 투여될 수 있도록 제형화시켜야 한다.

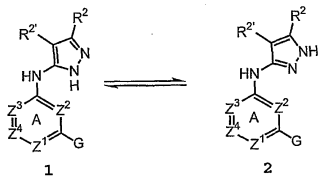
특정한 모든 환자에 대한 구체적 투여량 및 치료 방법은 이용된 특정 화합물의 활성, 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간, 배출율, 약물 조합, 및 담당의사의 판단 및 치료받는 특정한 질병의 중증도에 따라서 결정될 것이다. 해당 억제제의 양은 또한, 조성물 내의 특정한 화합물에 따라서 결정될 것이다.

치료 또는 예방하고자 하는 특정한 단백질 키나제 매개된 질환에 따라서, 이러한 질환을 치료 또는 예방하기 위해 통상 투여되는 부가의 치료제를, 본 발명의 억제제와 함께 투여할 수 있다. 예를 들면, 당뇨병을 치료하는데 있어서, 기타 당뇨병 치료제를 본 발명의 GSK-3 억제제와 배합할 수 있다. 이들 제제에는 주사 가능한 형태 또는 흡입 형태의 인슐린 또는 인슐린 동족체, 글리타존, 알파 글루코시다제 억제제, 비구아니드, 인슐린 감작제 및 설포닐 우레아가 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

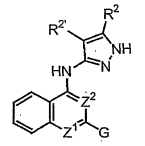
본 발명의 억제제와 배합될 수 있는 제제의 기타 예에는 화학요법제 또는 기타 항증식제, 예를 들면, 아드리아마이신, 덱사메타손, 빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 플루오로우라실, 토포테칸, 탁솔, 인터페론 및 백금 유도체; 소염제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 사이클로포스파미드 및 설파살라진; 면역조정제 및 면역억제제, 예를 들면, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 미코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 아자티오프린 및 설파살라진; 향신경성 인자, 예를 들면, 아세틸콜린에스테라제 억제제, MAO 억제제, 인터페론, 항경련제, 이온 채널 차단제, 릴루졸 및 항피킨슨제; 심혈관계 질병 치료제, 예를 들면, 베타-차단제, ACE 억제제, 이뇨제, 니트레이트, 칼슘 채널 차단제 및 스타틴; 간 질병 치료제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론 및 항바이러스제; 혈액 장애 치료제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, 항백혈병제 및 성장 인자; 및 면역결핍증 치료제, 예를 들면, 감마 글로불린이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

이들 부가의 제제는 다중 투여 방법의 일부로서, 당해 단백질 키나제 억제제 함유 조성물과 별개로 투여할 수 있다. 또 다른 한편, 이들 제제는 단일 조성물 내에 본 발명의 단백질 키나제 억제제와 함께 혼합된, 단일 투여형의 일부일 수 있다.

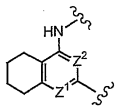
본 발명의 화합물은 다음에 제시된 호변이성체 1 및 2에서와 같이, 선택적인 호변이성체 형태로 존재할 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 어느 한 호변이성체로 나타낸 것은 다른 호변이성체도 포함하는 것으로 이해되어야 한다:



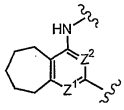
상기식에서, R^x 및 R^y (각각 위치 Z^3 및 Z^4)는 함께, 융합된 환을 형성함으로써, 환 A를 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 R^x/R^y 환에는 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5, 6, 7 또는 8원의 불포화 또는 부분 불포화 환이 포함되는데, 이러한 R^x/R^y 환은 임의로 치환된다. 환 A 시스템의 예가 화합물 I-A 내지 I-DD로써 다음에 제시되는데, 여기서 Z^1은 질소 또는 C(R^9)이고 Z^2는 질소 또는 C(H)이다:



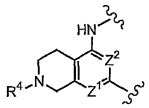
I-A



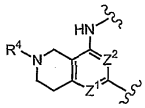
I-B



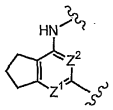
I-C



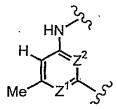
I-D



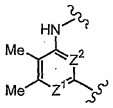
I-E



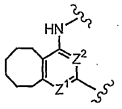
I-F



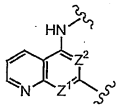
I-G



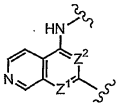
I-H



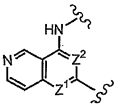
I-I



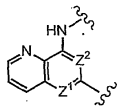
I-J



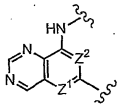
I-K



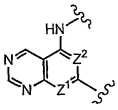
I-L



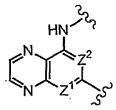
I-M



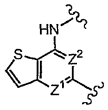
I-N



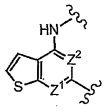
I-O



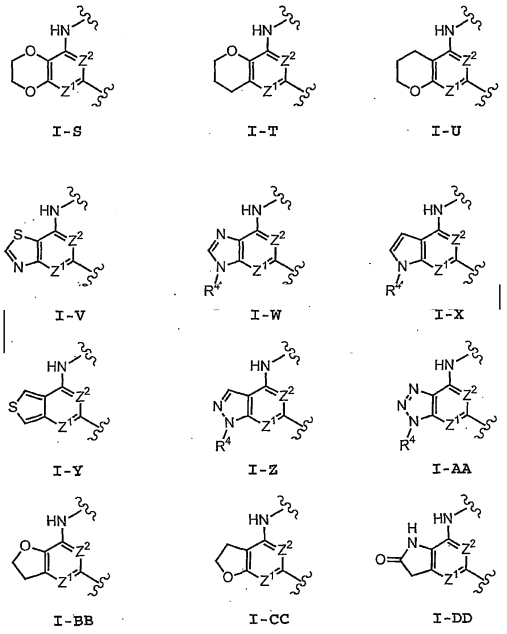
I-P



I-Q



I-R

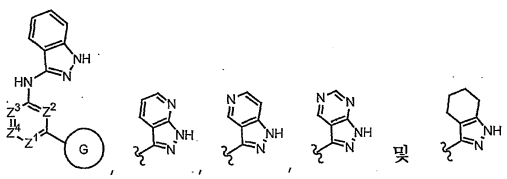


바람직한 바이사이클릭 환 A 시스템에는 I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L 및 I-M, 보다 바람직하게는 I-A, I-B, I-C, I-F 및 I-H, 가장 바람직하게는 I-A, I-B 및 I-H가 포함된다.

모노사이클릭 환 A 시스템에서, 존재하는 경우, 바람직한 R^x 그룹에는 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는 C_{1-4} 지방족 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필 또는 t-부틸이 포함된다. 존재하는 경우, 바람직한 R^y 그룹에는 $T-R^3$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고 R^3은 -R, $-N(R^4)_2$ 또는 -OR이다]이 포함된다. 바람직한 R^y의 예에는 2-피리딜, 4-피리딜, 피페리디닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 임의로 치환된 페닐, 예를 들면, 페닐 또는 할로 치환된 페닐, 및 메톡시메틸이 포함된다.

바이사이클릭 환 A 시스템에서, R^x 및 R^y가 함께 형성시킨 환은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 적합한 치환체에는 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, -S(O)R, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 또는 $-OC(=O)N(R^4)_2$ [여기서, R 및 R^4는 상기 정의된 바와 같다]가 포함된다. 바람직한 R^x/R^y 환 치환체에는 -할로, -R, -OR, -COR, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, -CN 또는 $-N(R^4)_2$ [여기서, R은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹이다]이 포함된다.

R^2 및 $R^{2'}$는 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함되며, 이러한 융합 환은 임의로 치환된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 I 화합물로 예시된다:

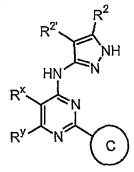


$R^2/R^{2'}$ 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음들 중의 하나 이상이 포함된다: -할로, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-3}$할로알킬, $-NO_2$, $-O(C_{1-3}$ 알킬), $-CO_2(C_{1-3}$ 알킬), -CN, $-SO_2(C_{1-3}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NHC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)NH_2$ 및 $-CO(C_{1-3}$ 알킬)[여기서, $(C_{1-3}$ 알킬)은 가장 바람직하게는 메틸이다].

상기 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한 R^2 그룹에는 수소, C_{1-4} 지방족 그룹, 알콕시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노카보닐, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 페닐아미노카보닐 및 (N-헤테로사이클릴)카보닐이 포함된다. 이러한 바람직한 R^2 치환체의 예로는 메틸, 사이클로프로필, 에틸, 이소프로필, 프로필, t-부틸, 사이클로펜틸, 페닐, CO_2H, CO_2CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$, $CONHCH(CH_3)_2$, $CONHCH_2CH=CH_2$, $CONHCH_2CH_2OCH_3$, $CONHCH_2Ph$, CONH(사이클로헥실), $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n-C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n-C_3H_7)_2$, CO(3-메톡시메틸피롤리딘-1-일), CONH(3-톨릴), CONH(4-톨릴), $CONHCH_3$, CO(모르폴린-1-일), CO(4-메틸피페라진-1-일), $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$ 및 CO(피페리딘-1-일)이 있다. 바람직한 $R^{2'}$ 그룹은 수소이다.

GSK-3 매개된 질병을 치료하는데 특히 유용한 양태는 다음 화학식 II의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭에 관한 것이다:

화학식 II



상기 화학식 II에서,

환 C는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 및 1,2,4-트리아지닐 환 중에서 선택되는데, 이러한 환 C는 $-R^1$ 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 오르토 치환체를 가지며, 환 C 상의 모든 치환 가능한 비-오르토 탄소 위치가 $-R^5$에 의해 독립적으로 치환되고, 환 C 상의 2개의 인접한 치환체는 임의로 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 또는 6원 환을 형성하며, 이러한 융합된 환은 할로, 옥소 또는 $-R^8$에 의해 임의로 치환되고;

R^1은 -할로, -CN, $-NO_2$, T-V-R^6, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 환, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 환 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택되는데, 이러한 페닐, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 환은 각각, 할로, 옥소 및 $-R^8$ 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹에 의해 임의로 치환되고, 상기 C_{1-6} 지방족 그룹은 할로, 시아노, 니트로 또는 산소에 의해 임의로 치환되거나 또는 R^1 및 이와 인접한 치환체는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 환 C에 융합된 환을 형성하며;

R^x 및 R^y는 T-R^3 중에서 독립적으로 선택되거나 또는 R^x 및 R^y는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 8원 환을 형성하며, R^x 및 R^y에 의해 형성된 상기 융합된 환 상의 치환 가능한 모든 탄소가 옥소 또는 T-R^3에 의해 치환되고, R^x 및 R^y에 의해 형성된 상기 환 상의 치환 가능한 모든 질소가 R^4에 의해 치환되며;

T는 원자가 결합 또는 C_{1-4} 알킬리덴 쇄이고;

R^2 및 $R^{2'}$ 는 -R 및 -T-W-R^6 중에서 독립적으로 선택되거나 또는 R^2 및 $R^{2'}$ 는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 8원 환을 형성하며, R^2 및 $R^{2'}$ 에 의해 형성된 상기 융합된 환 상의 각각의 치환 가능한 탄소가 할로, 옥소, -CN, $-NO_2$, -R^7 또는 -V-R^6 에 의해 치환되고, R^2 및 $R^{2'}$ 에 의해 형성된 상기 환 상의 치환 가능한 모든 질소가 R^4 에 의해 치환되며;

R^3 은 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, $-CO_2R$, -COCOR, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, -CN, -S(O)R, $-S(O)_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, -OC(=O)R, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^7)_2$ 중에서 선택되고;

R은 각각, 수소, 및 C_{1-6} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^4 는 각각, -R^7, $-COR^7$, $-CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-CON(R^7)_2$ 및 $-SO_2R^7$ 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 상의 2개의 R^4 가 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^5 는 각각, -R, 할로, -OR, -C(=O)R, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, -S(O)R, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^5 및 이와 인접한 치환체는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 환 C에 융합된 환을 형성하며;

V는 -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, -CO-, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, 또는 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이고;

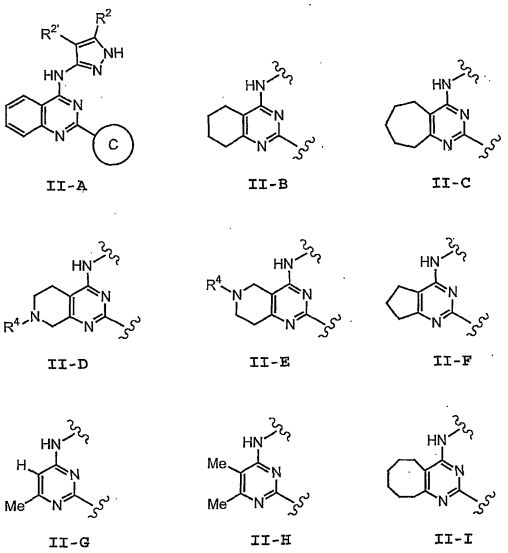
W는 $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, -CO-, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 또는 $-CON(R^6)-$ 이며;

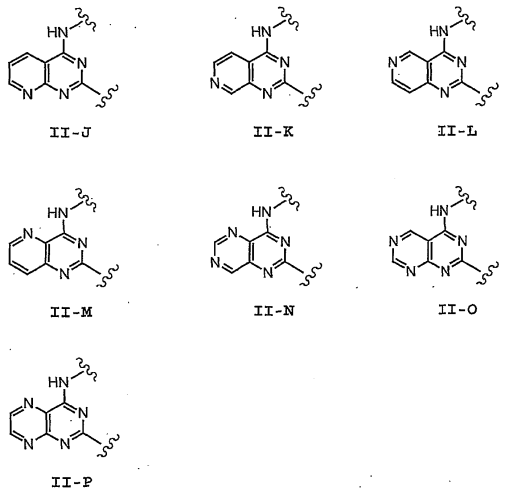
R^6 은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^6 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^7 은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^7 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하며;

R^8 은 각각, 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, -CN, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$ 및 $-CO_2R^6$ 중에서 독립적으로 선택된다.

화학식 II의 R^x 및 R^y 그룹이 함께 융합된 환을 형성하는 경우, 바람직한 R^x/R^y 환에는 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5, 6, 7 또는 8원 불포화 또는 부분 불포화 환이 포함되는데, 이러한 R^x/R^y 환은 임의로 치환된다. 이는 피리미딘 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공해준다. 화학식 II의 바람직한 피리미딘 환 시스템의 예는 다음에 제시된 모노- 및 바이사이클릭 시스템이다:



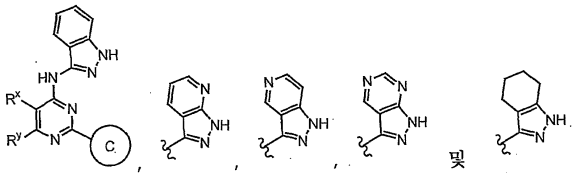


화학식 II의 보다 바람직한 피리미딘 환 시스템에는 II-A, II-B, II-C, II-F 및 II-H, 가장 바람직하게는 II-A, II-B 및 II-H가 포함된다.

화학식 II의 모노사이클릭 피리미딘 환 시스템에서, 바람직한 R^x 그룹에는 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는 C_{1-4} 지방족 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필 또는 t-부틸이 포함된다. 바람직한 R^y 그룹에는 T-R^3 [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고 R^3은 -R, -$N(R^4)_2$ 또는 -OR이다]이 포함된다. R^3이 -R 또는 -OR인 경우, 바람직한 R은 C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 바람직한 R^y의 예에는 2-피리딜, 4-피리딜, 피페리디닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 임의로 치환된 페닐, 예를 들면, 페닐 또는 할로 치환된 페닐, 및 메톡시메틸이 포함된다.

화학식 II의 바이사이클릭 피리미딘 환 시스템에서, R^x 및 R^y 가 함께 형성시킨 환은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 적합한 치환체에는 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, -S(O)R, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 또는 $-OC(=O)N(R^4)_2$ [여기서, R 및 R^4는 상기 정의된 바와 같다]가 포함된다. 바람직한 R^x/R^y 환 치환체에는 -할로, -R, -OR, -COR, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, -CN 또는 $-N(R^4)_2$ [여기서, R은 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹이다]이 포함된다.

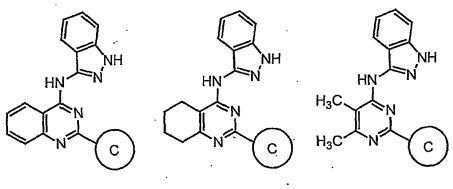
화학식 II의 R^2 및 $R^{2'}$ 그룹은 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 II 화합물로 예시된다:



화학식 II의 $R^2/R^{2'}$ 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음들 중의 하나 이상이 포함된다: -할로, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), -CN, $-SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, -OC(O)NH_2, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)NH_2$ 및 $-CO(C_{1-4}$ 알킬) [여기서, (C_{1-4} 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기 (C_{1-4} 알킬) 그룹이 메틸이다.

상기 화학식 II의 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한 R^2 그룹에는 수소, 또는 아릴, 헤테로아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 이러한 바람직한 R^2 그룹의 예로는 메틸, t-부틸, $-CH_2OCH_3$, 사이클로프로필, 푸라닐, 티에닐 및 페닐이 있다. 바람직한 $R^{2'}$ 그룹은 수소이다.

보다 바람직한 화학식 II의 환 시스템은 다음과 같으며, 이는 상기 언급된 바와 같이 치환될 수 있고, R^2 및 $R^{2'}$ 는 피라졸 환과 함께, 인다졸 환을 형성하며; R^x 및 R^y 는 각각 메틸이거나 또는 R^x 및 R^y 는 피리미딘 환과 함께, 퀴나졸린 또는 테트라하이드로퀴나졸린 환을 형성한다:



II-Aa II-Ba II-Ha

환 C가 페닐 환이고 R^1이 할로, 메틸 또는 트리플루오로메틸인 화학식 II-Aa, II-Ba 또는 II-Ha의 화합물이 특히 바람직하다.

바람직한 화학식 II 환 C 그룹은 페닐 및 피리디닐이다. 환 C 상의 2개의 인접한 치환체가 함께 융합된 환을 형성하는 경우, 환 C가 바이사이클릭 환 시스템에 함유된다. 바람직한 융합 환에는 벤조 또는 피리도 환이 포함된다. 이러한 환은 바람직하게는, 환 C의 오르토 및 메타 위치에서 융합된다. 바람직한 바이사이클릭 환 C 시스템의 예로는 나프틸, 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

화학식 II 화합물의 중요한 특징은 환 C 상의 R^1 오르토 치환체이다. 환 C 또는 환 D 상의 오르토 위치는 환 A가 부착된 위치를 기준으로 하여 규정된다. 바람직한 R^1 그룹에는 -할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$ 또는 $-NHSO_2R^6$이 포함된다. R^1이 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹인 경우, 가장 바람직한 임의의 치환체는 할로겐이다. 바람직한 R^1 그룹의 예로는 $-CF_3$, -Cl, -F, -CN, $-COCH_3$, $-OCH_3$, -OH, $-CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CF_2CH_3$, 사이클로헥실, t-부틸, 이소프로필, 사이클로프로필, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-OC(O)NH_2$, $-NHSO_2CH_3$ 및 $-OCF_3$가 있다.

화학식 II의 환 C 상의 바람직한 R^5 치환체에는 존재하는 경우, -할로, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ 및 $-N(R^4)SO_2R$이 포함된다. 보다 바람직한 R^5 치환체에는 -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 지방족 그룹), $-N(C_{1-4}$ 지방족$)_2$, $-O(C_{1-4}$ 지방족 그룹), C_{1-4} 지방족 및 $-CO_2(C_{1-4}$ 지방족)이 포함된다. 이러한 바람직한 R^5 치환체의 예로는 -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, -OEt, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸 및 $-CO_2Et$이 있다.

바람직한 화학식 II 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 C가 $-R^5$에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸, 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐 환 중에서 선택되고;

(b) R^x이 수소 또는 C_{1-4} 지방족이고 R^y가 $T-R^3$이거나, 또는 R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 0 내지 2개의 환 질소를 갖는, 임의로 치환된 5원 내지 7원 불포화 또는 부분 불포화 환을 형성하며;

(c) R^1이 -할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$ 또는 $-NHSO_2R^6$이고;

(d) $R^{2'}$가 수소이고 R^2가 수소, 또는 아릴, 헤테로아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이거나, 또는 R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성한다.

보다 바람직한 화학식 II 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 C가 $-R^5$에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸 환이고;

(b) R^x이 수소 또는 메틸이고 R^y가 -R, $-N(R^4)_2$ 또는 -OR이거나, 또는 R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, -R, -할로, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 또는 $-OC(=O)N(R^4)_2$에 의해 임의로 치환된 5원 내지 7원 불포화 또는 부분 불포화 카보사이클로 환을 형성하며;

(c) R^1이 -할로, C_{1-6} 할로지방족 그룹, C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐 또는 -CN이고;

(d) $R^{2'}$가 수소이고 R^2가 수소, 또는 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이거나, 또는 R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성하며;

(e) R^5가 각각, -할로, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, $-CO_2R$, -CONH(R^4), $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ 및 $-N(R^4)SO_2R$ 중에서 독립적으로 선택된다.

보다 더 바람직한 화학식 II 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 C가 $-R^5$에 의해 임의로 치환된 페닐 환이고;

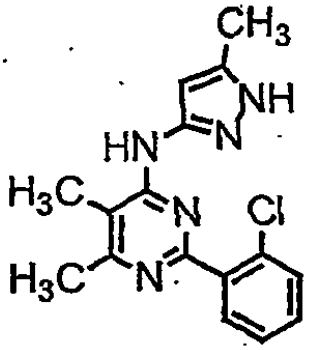
(b) R^x이 수소 또는 메틸이고 R^y가 메틸, 메톡시메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸, 알킬-, 또는 2-피리딜, 4-피리딜, 피페리디닐 및 페닐 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이거나, 또는 R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 임의로 치환된 벤조 환 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성하며;

(c) R^1이 -할로, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹, 또는 -CN이고;

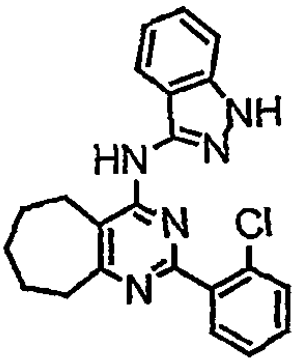
(d) R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, -할로, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), -CN, $-SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ 알킬), -NHC(O)(C_{1-4} 알킬), $-C(O)NH_2$ 또는 $-CO(C_{1-4}$ 알킬)[여기서, (C_{1-4} 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 알킬 그룹이다]에 의해 임의로 치환된 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성하며;

(e) R^5가 각각, -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 지방족 그룹), $-N(C_{1-4}$ 지방족$)_2$, $-O(C_{1-4}$ 지방족 그룹), C_{1-4} 지방족 및 $-CO_2(C_{1-4}$ 지방족) 중에서 독립적으로 선택된다.

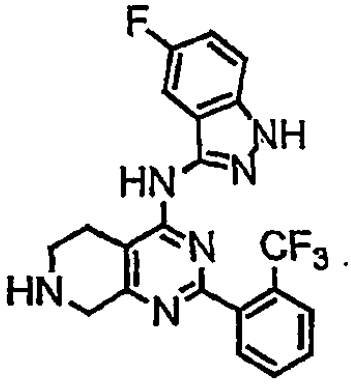
대표적인 화학식 II의 화합물이 다음 표 1에 제시되어 있다:



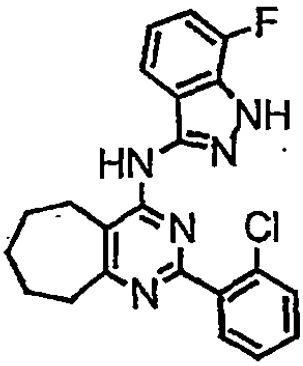
II-1



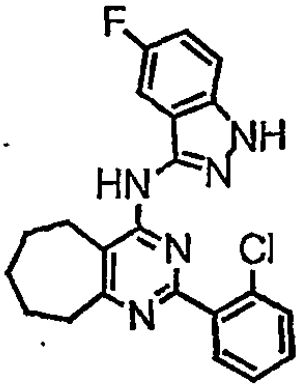
II-2



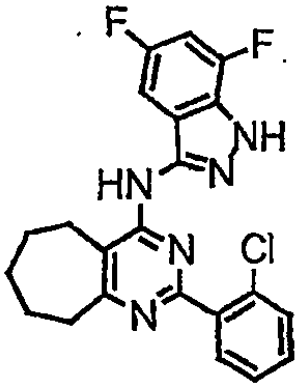
II-3



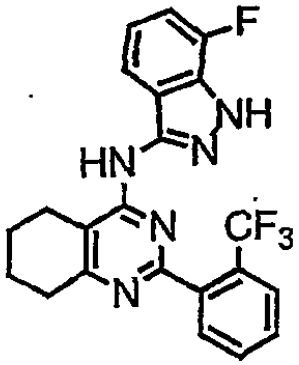
II-4



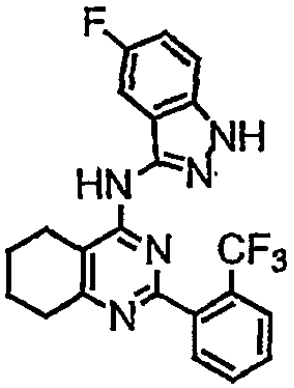
II-5



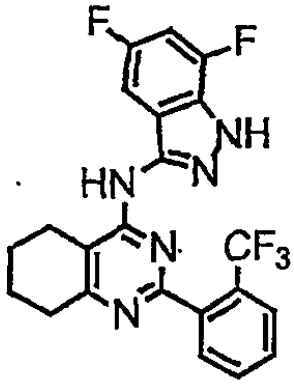
II-6



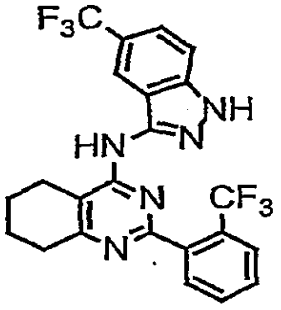
II-7



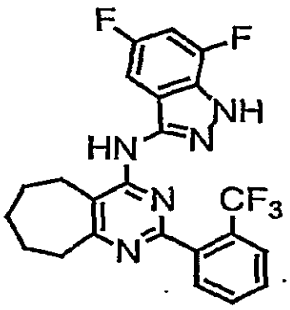
II-8



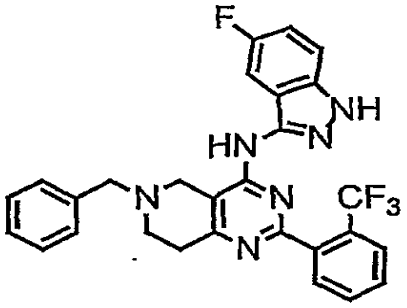
II-9



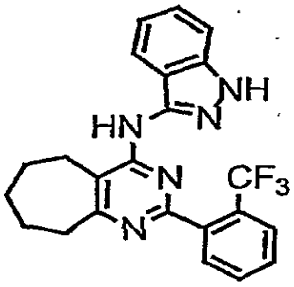
II-10



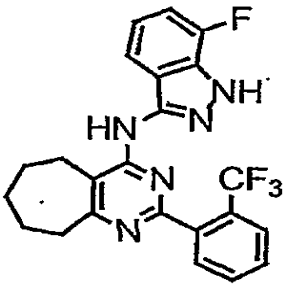
II-11



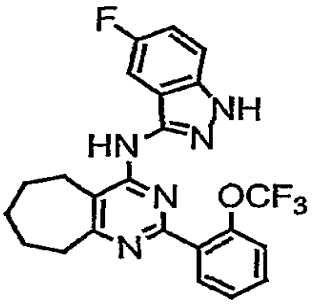
II-12



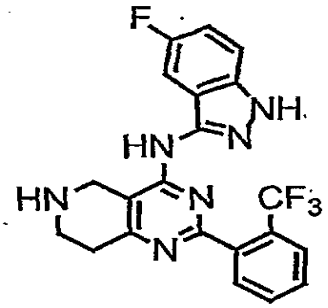
II-13



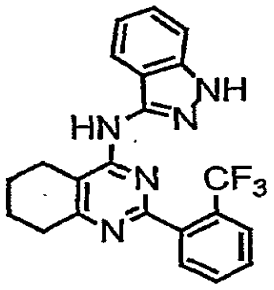
II-14



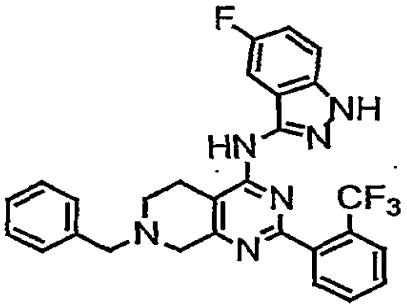
II-15



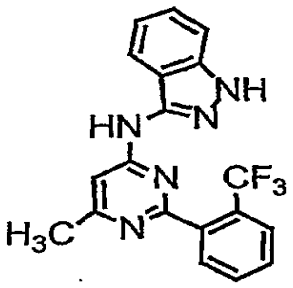
II-16



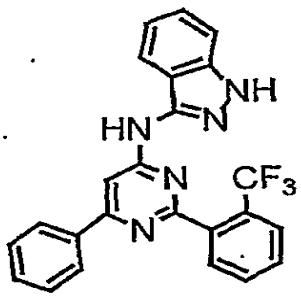
II-17



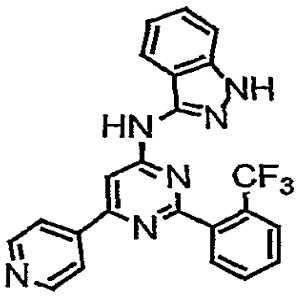
II-18



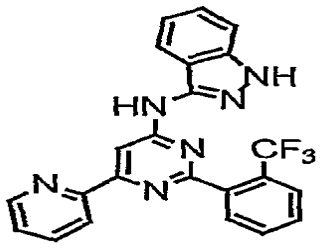
II-19



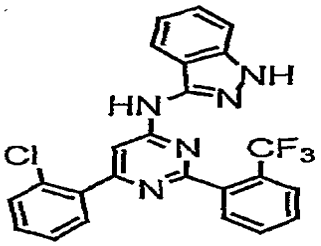
II-20



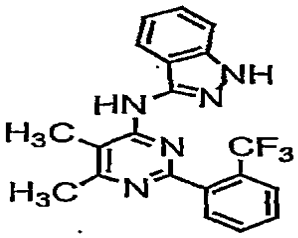
II-21



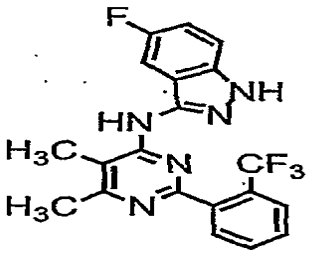
II-22



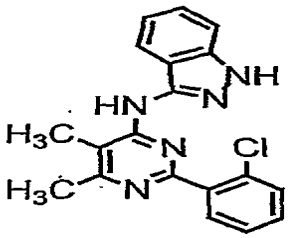
II-23



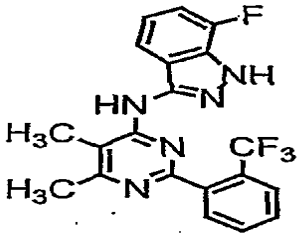
II-24



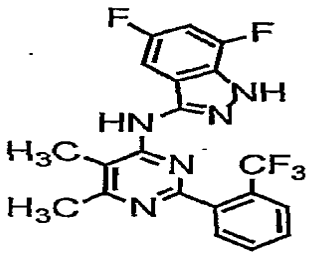
II-25



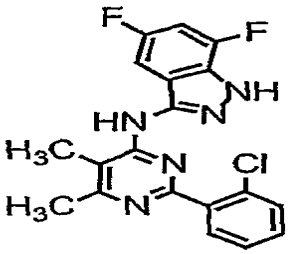
II-26



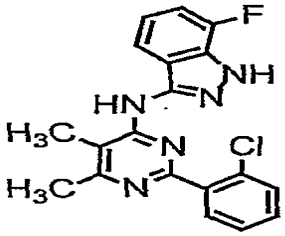
II-27



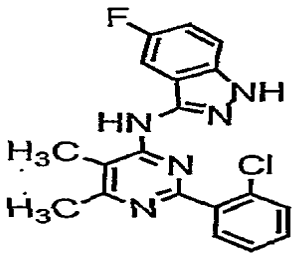
II-28



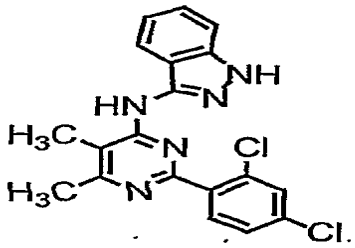
II-29



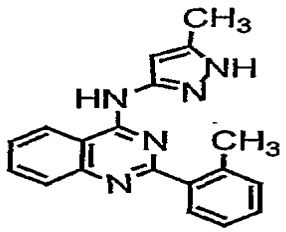
II-30



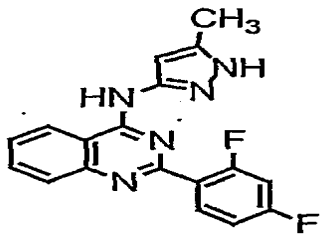
II-31



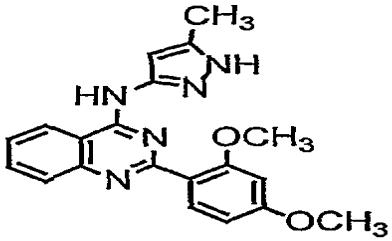
II-32



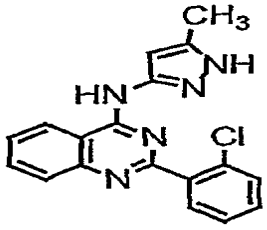
II-33



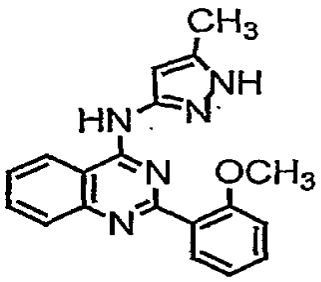
II-34



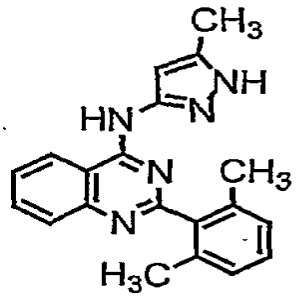
II-35



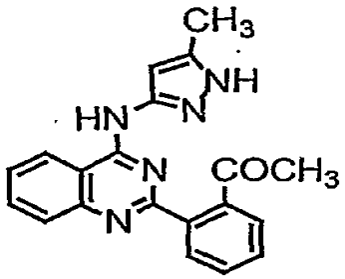
II-36



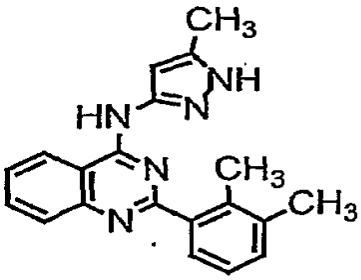
II-37



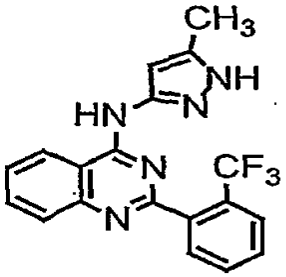
II-38



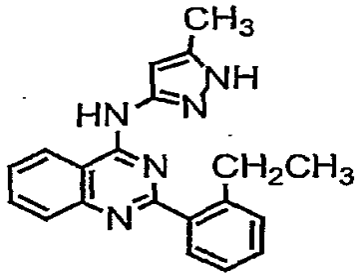
II-39



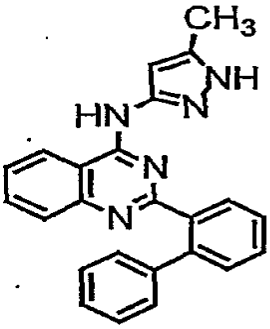
II-40



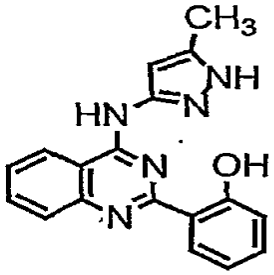
II-41



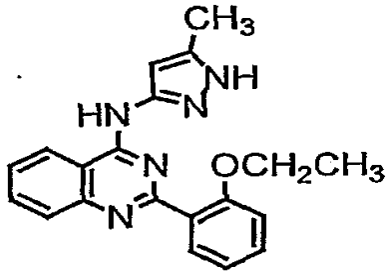
II-42



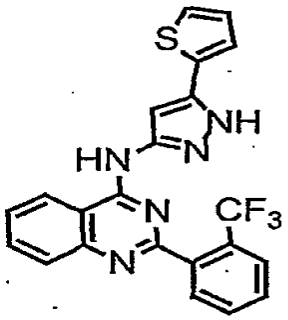
II-43



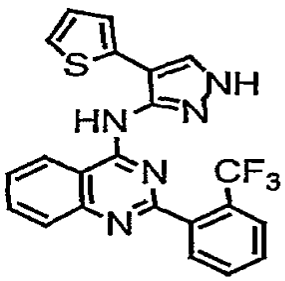
II-44



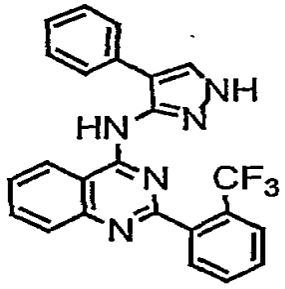
II-45



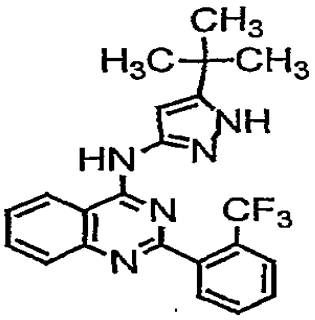
II-46



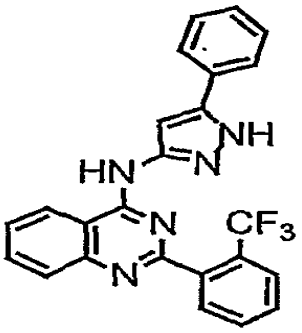
II-47



II-48

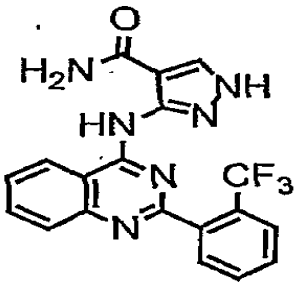


II-49

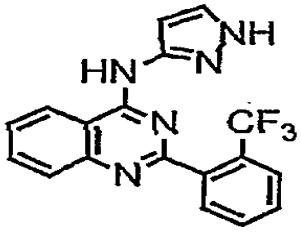


II-50

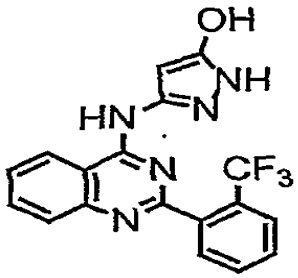
II-51



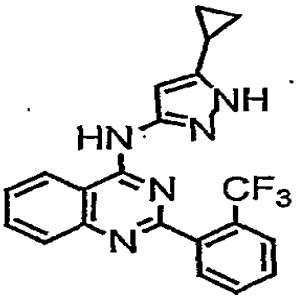
II-52



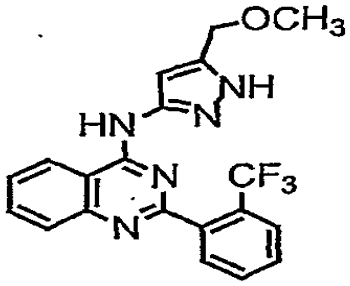
II-53



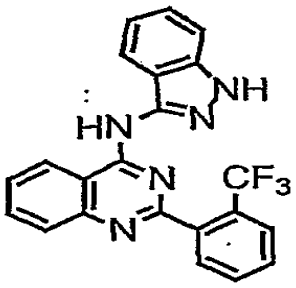
II-54



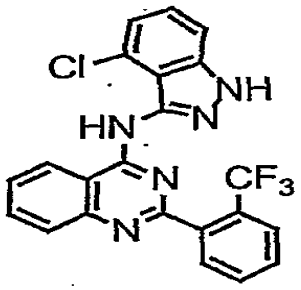
II-55



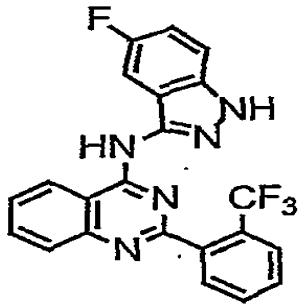
II-56



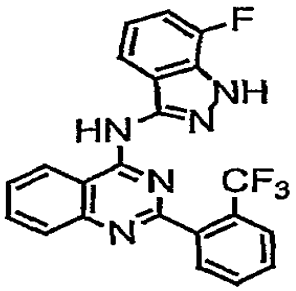
II-57



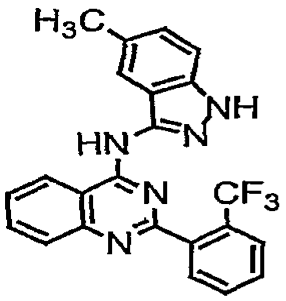
II-58



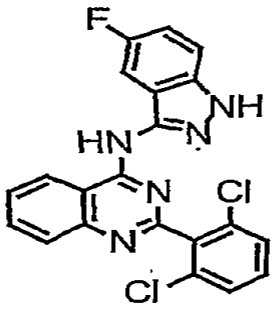
II-59



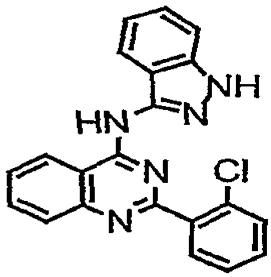
II-60



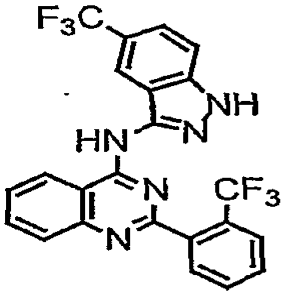
II-61



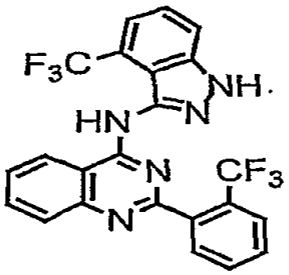
II-62



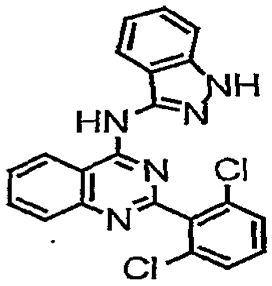
II-63



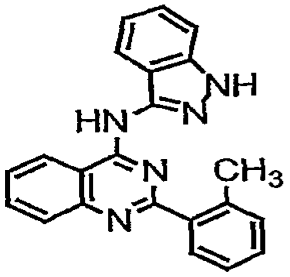
II-64



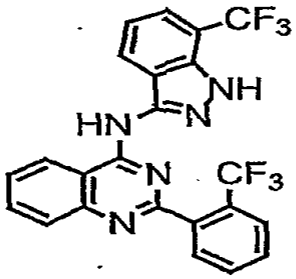
II-65



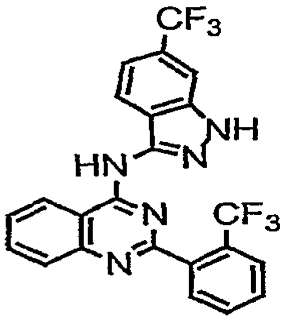
II-66



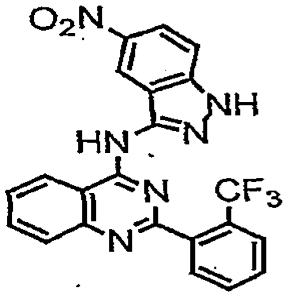
II-67



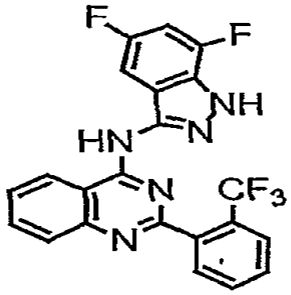
II-68



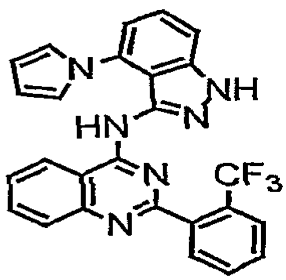
II-69



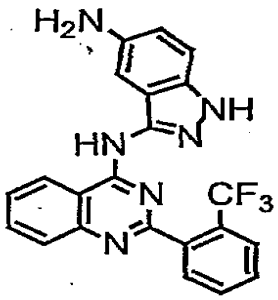
II-70



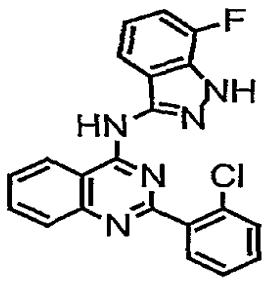
II-71



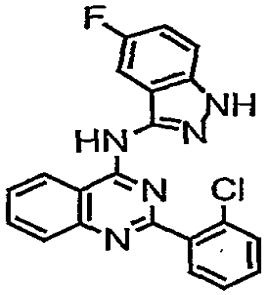
II-72



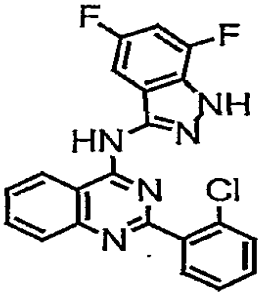
II-73



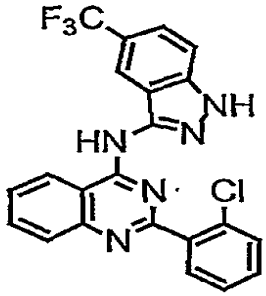
II-74



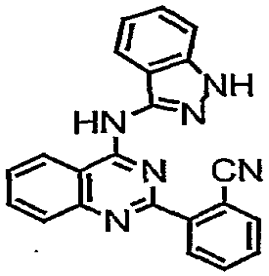
II-75



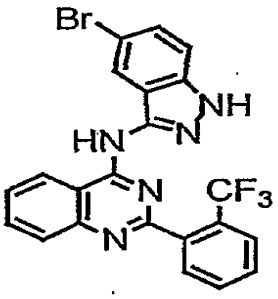
II-76



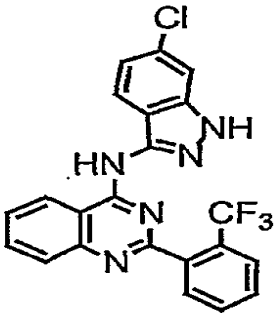
II-77



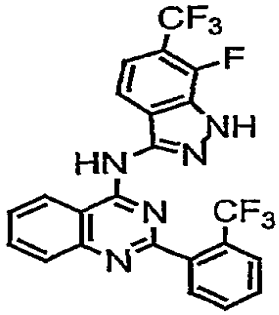
II-78



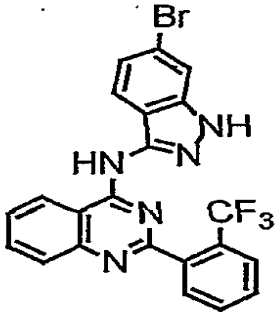
II-79



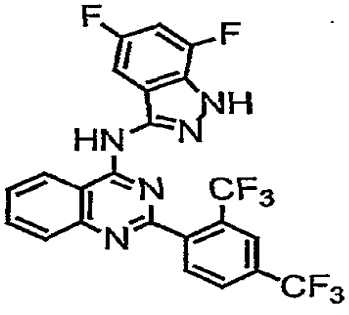
II-80



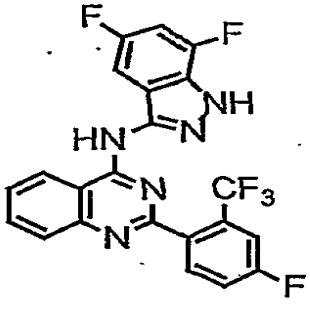
II-81



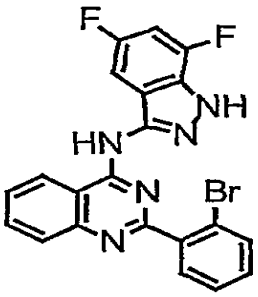
II-82



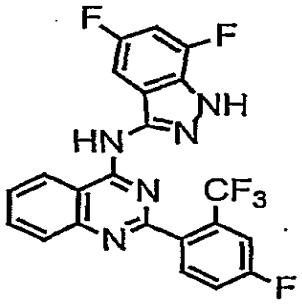
II-83



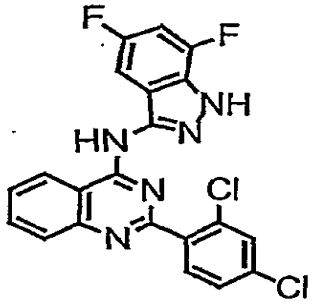
II-84



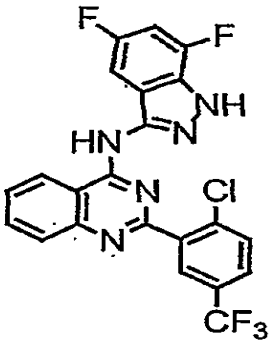
II-85



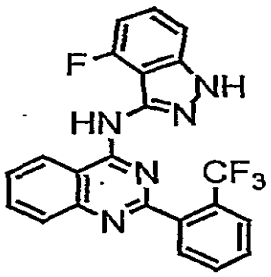
II-86



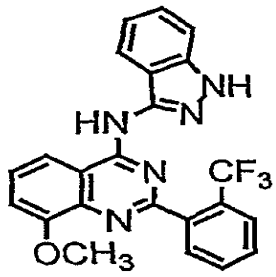
II-87



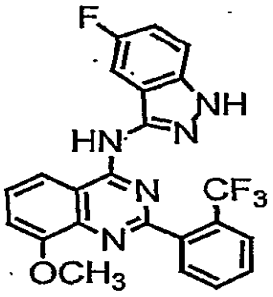
II-88



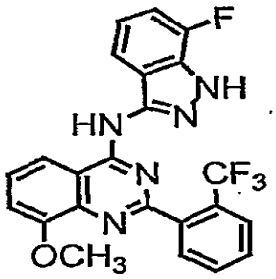
II-89



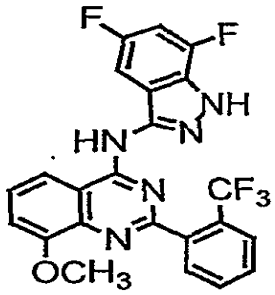
II-90



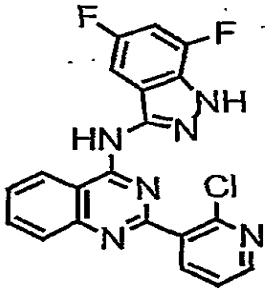
II-91



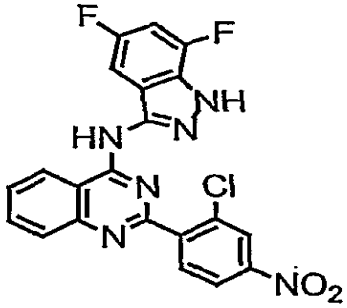
II-92



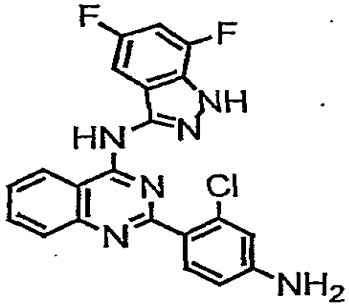
II-93



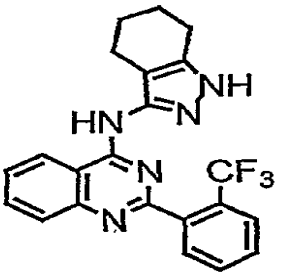
II-94



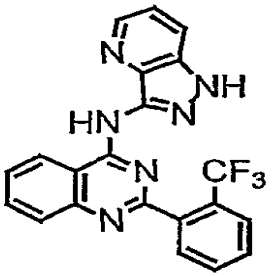
II-95



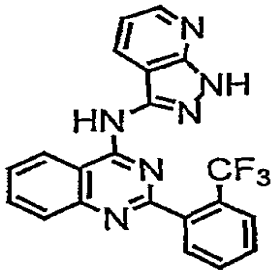
II-96



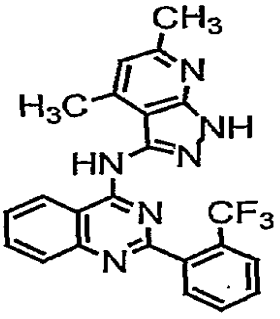
II-97



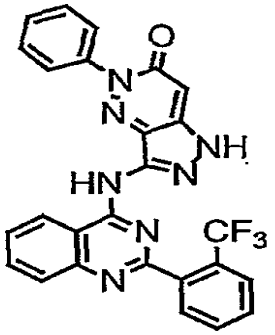
II-98



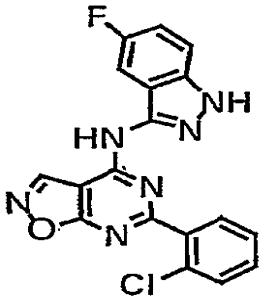
II-99



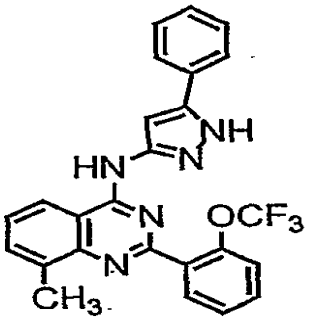
II-100



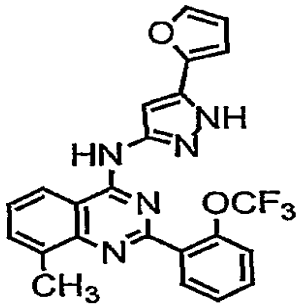
II-101



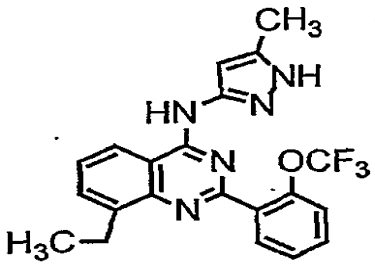
II-102



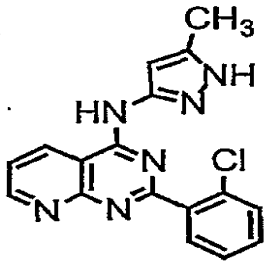
II-103



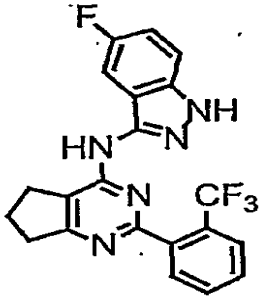
II-104



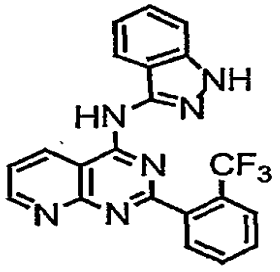
II-105



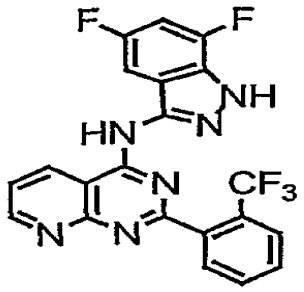
II-106



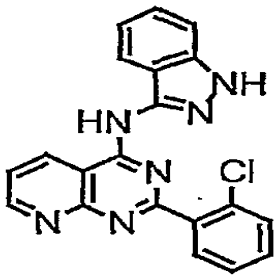
II-107



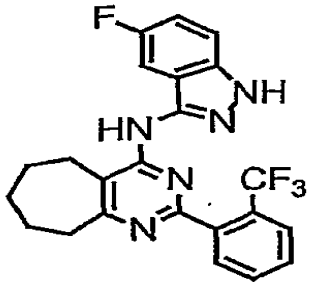
II-108



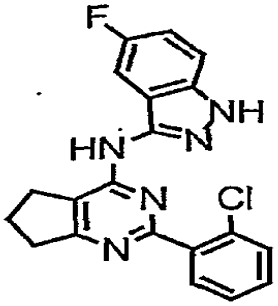
II-109



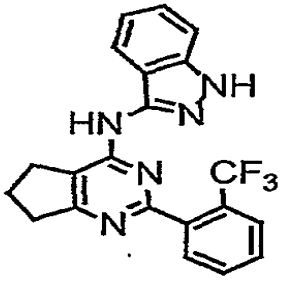
II-110



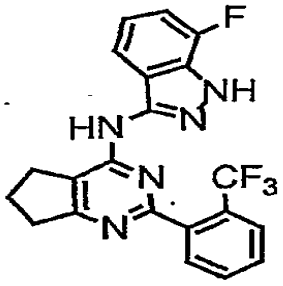
II-111



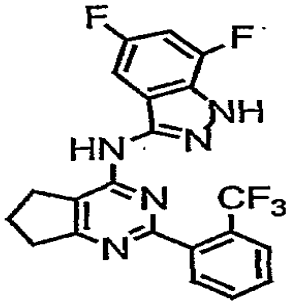
II-112



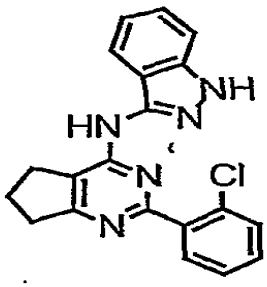
II-113



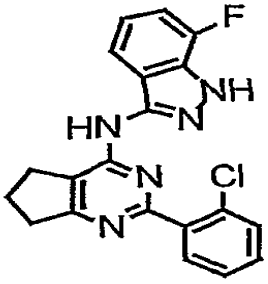
II-114



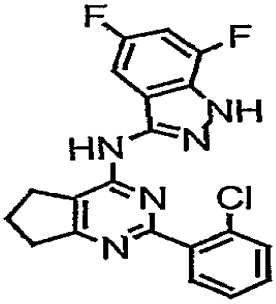
II-115



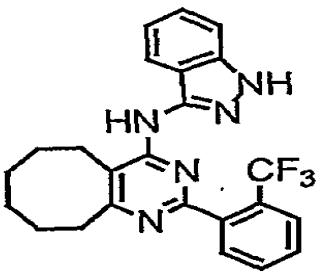
II-116



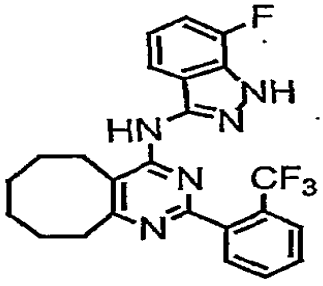
II-117



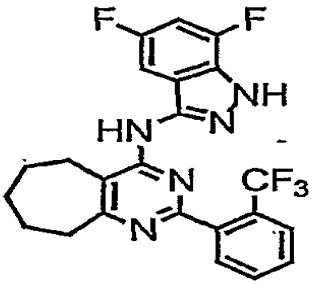
II-118



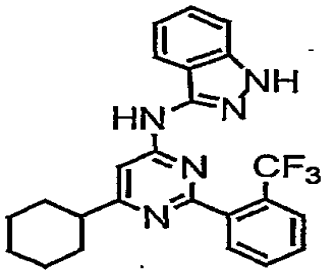
II-119



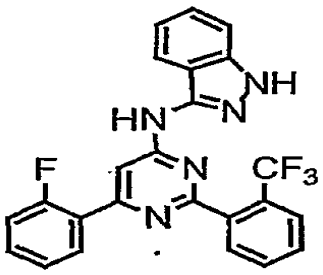
II-120



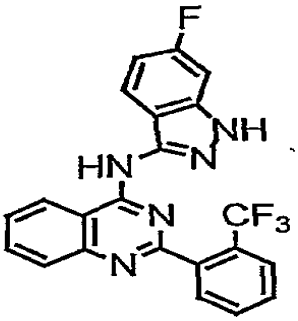
II-121



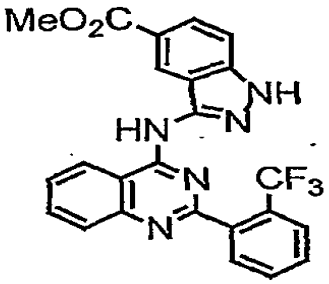
II-122



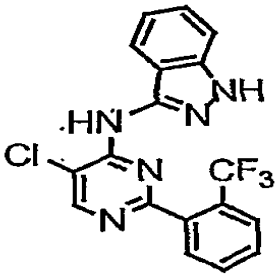
II-123



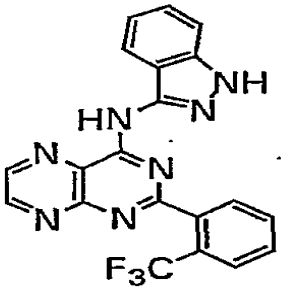
II-124



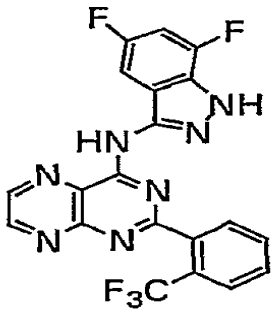
II-125



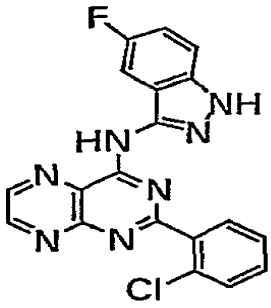
II-126



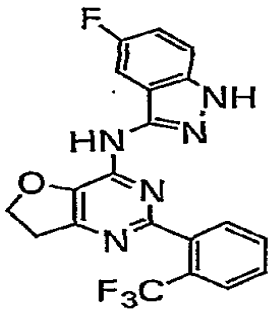
II-127



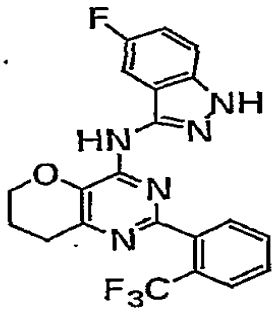
II-128



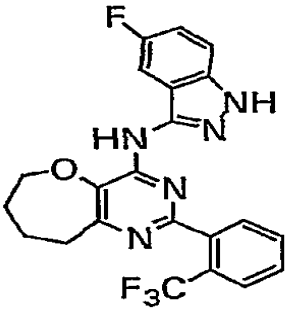
II-129



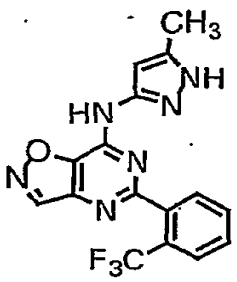
II-130



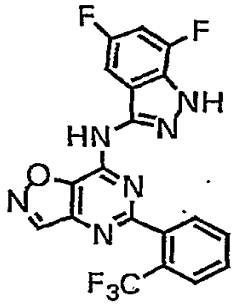
II-131



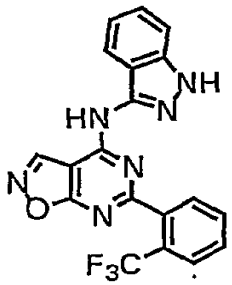
II-132



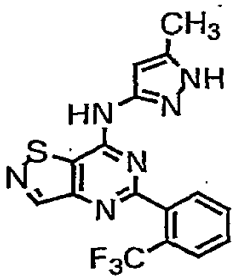
II-133



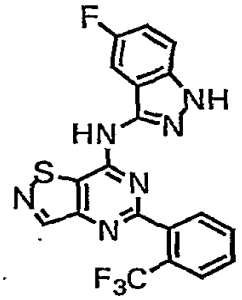
II-134



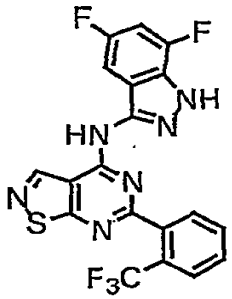
II-135



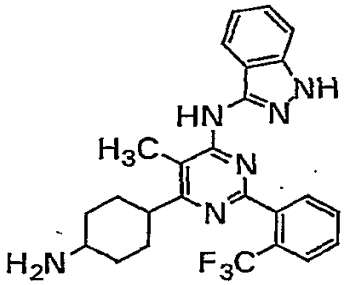
II-136



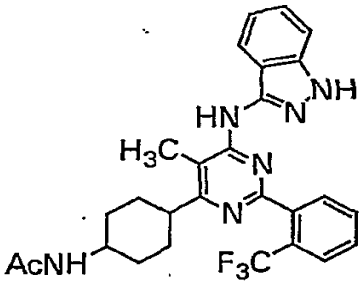
II-137



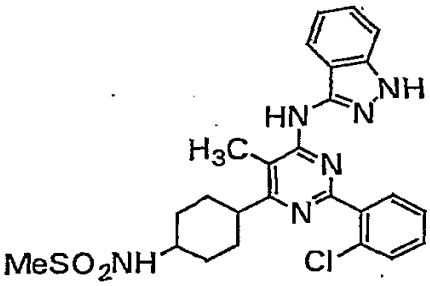
II-138



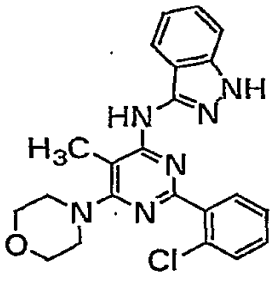
II-139



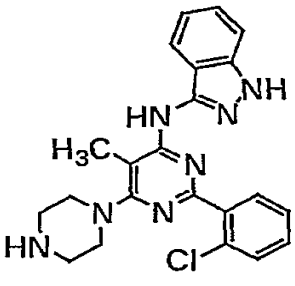
II-140



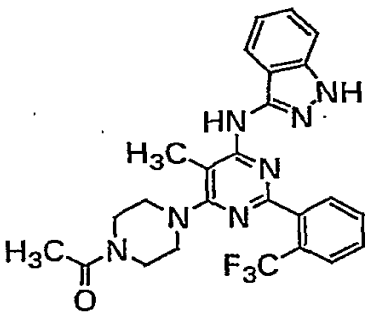
II-141



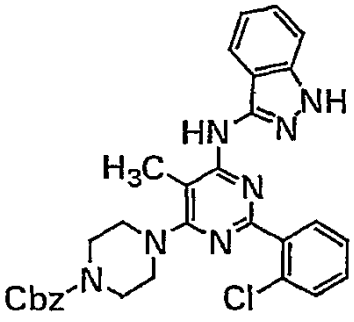
II-142



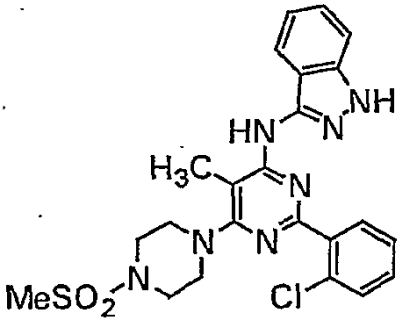
II-143



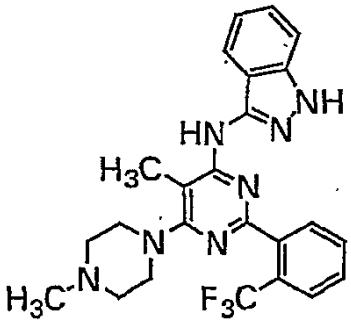
II-144



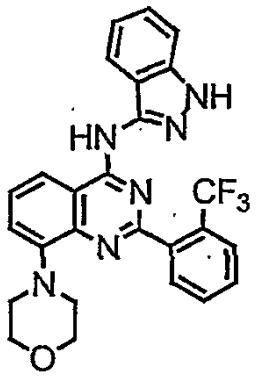
II-145



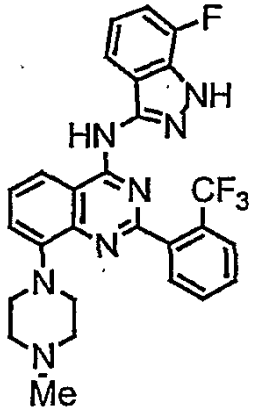
II-146



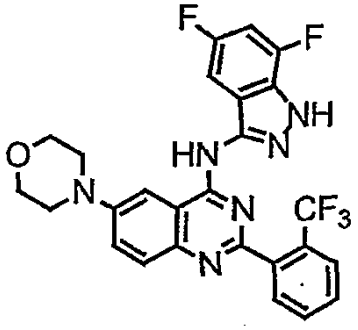
II-147



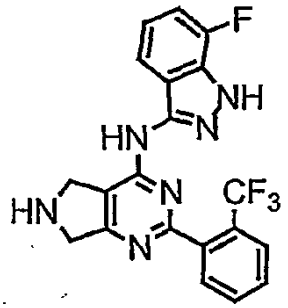
II-148



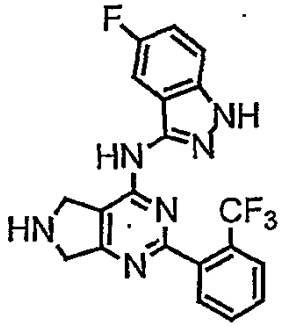
II-149



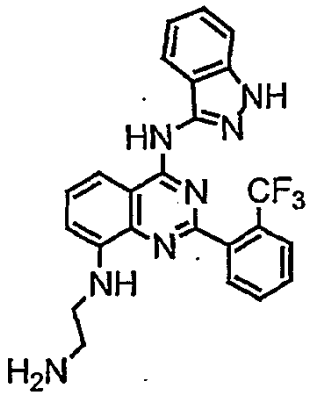
II-150



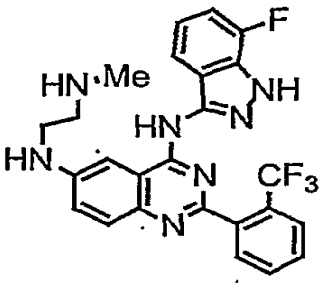
II-151



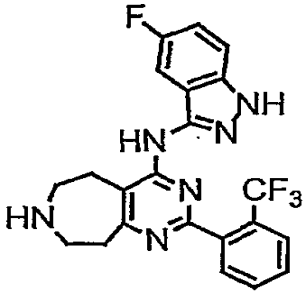
II-152



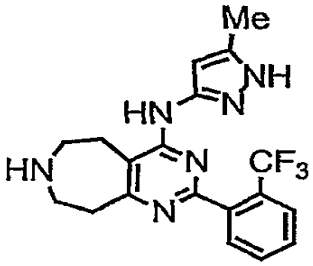
II-153



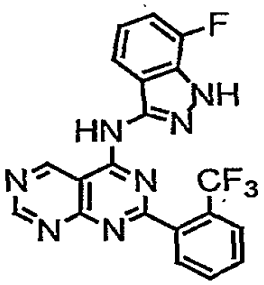
II-154



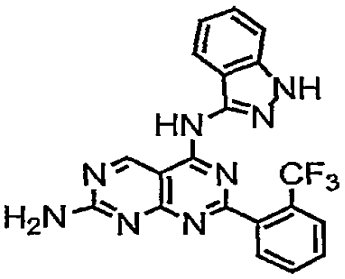
II-155



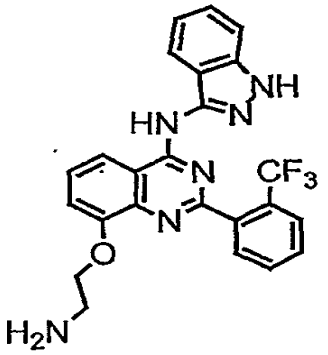
II-156



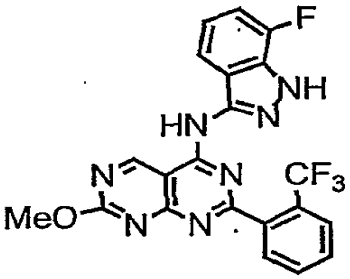
II-157



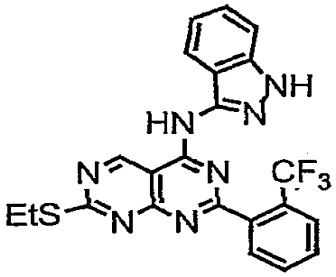
II-158



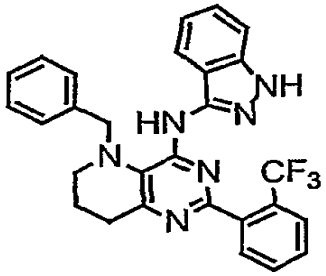
II-159



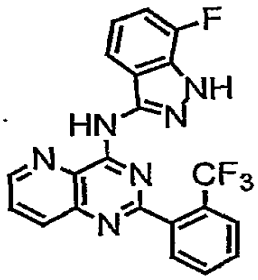
II-160



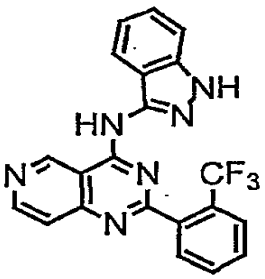
II-161



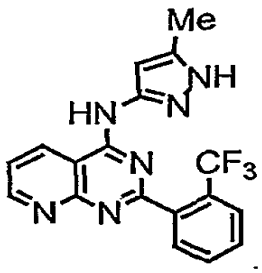
II-162



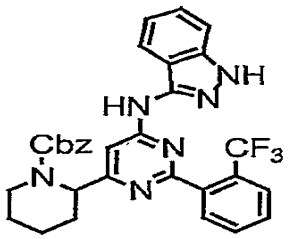
II-163



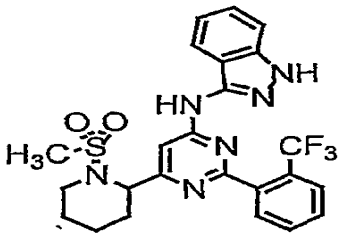
II-164



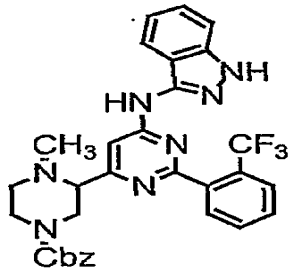
II-165



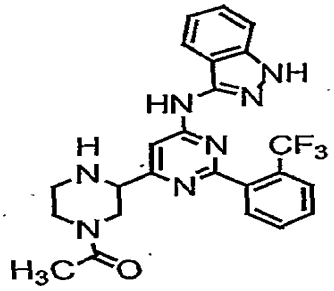
II-166



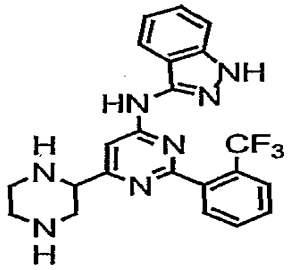
II-167



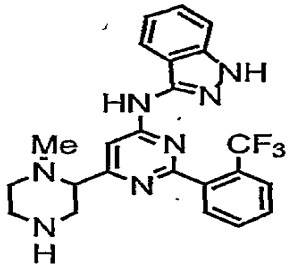
II-168



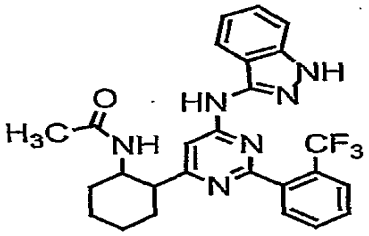
II-169



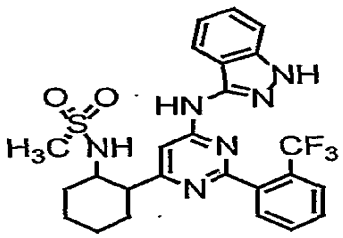
II-170



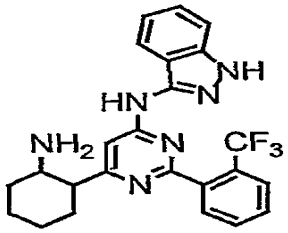
II-171



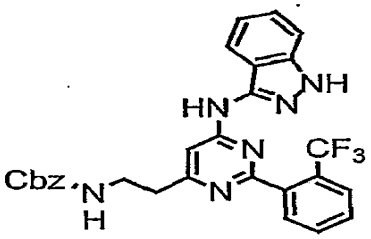
II-172



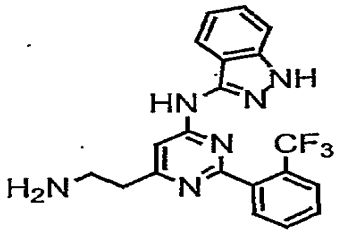
II-173



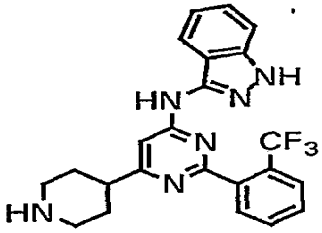
II-174



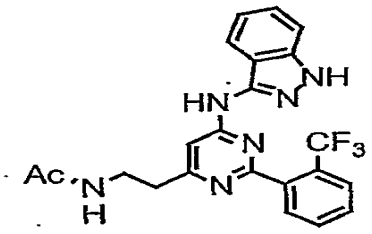
II-175



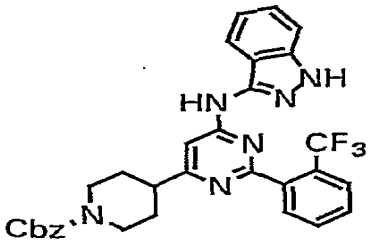
II-176



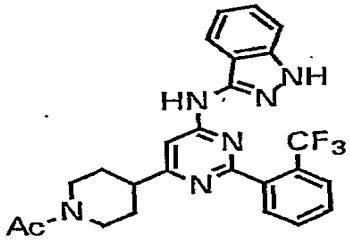
II-177



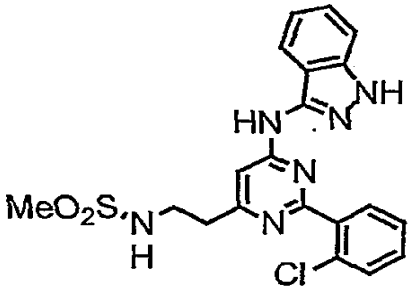
II-178



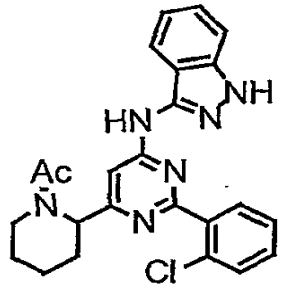
II-179



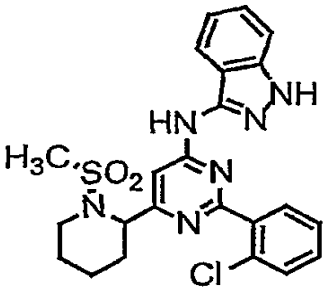
II-180



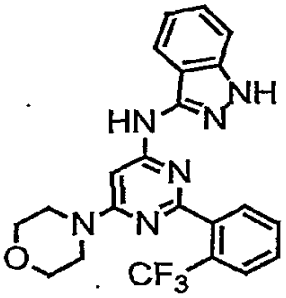
II-181



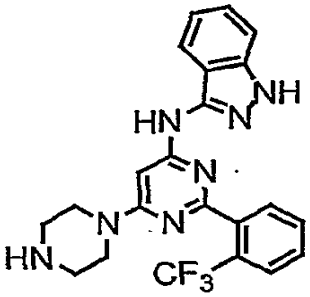
II-182



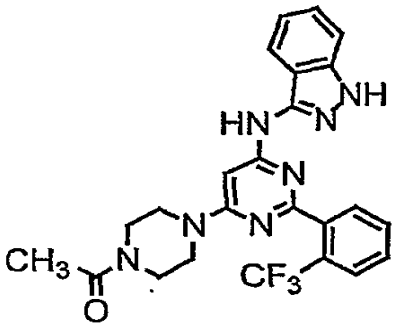
II-183



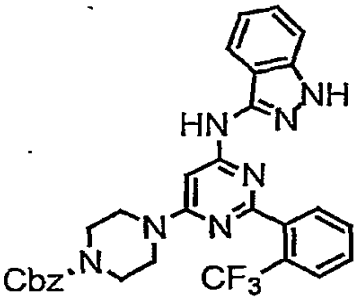
II-184



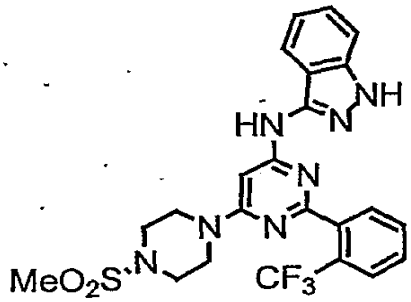
II-185



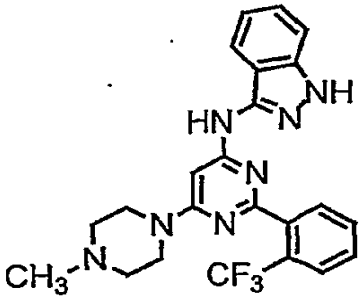
II-186



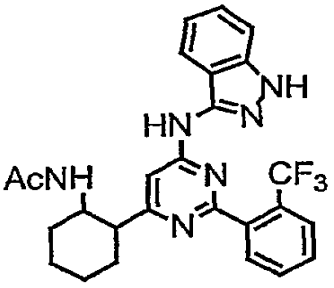
II-187



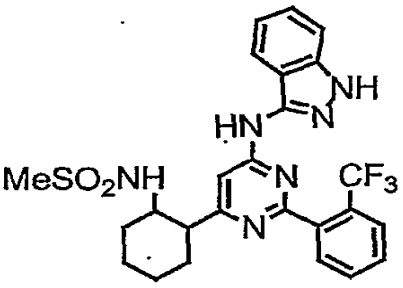
II-188



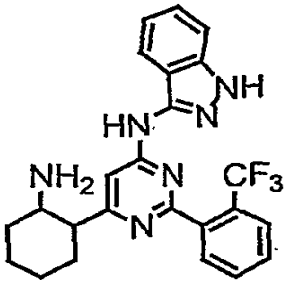
II-189



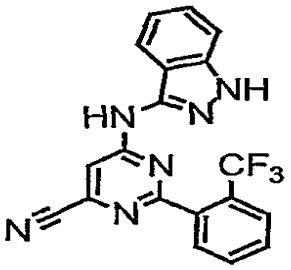
II-190



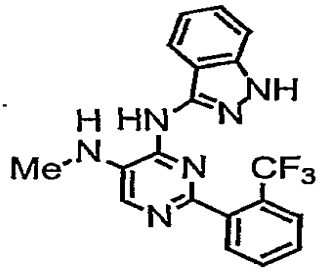
II-191



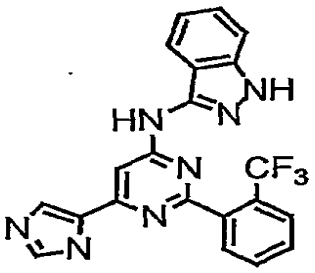
II-192



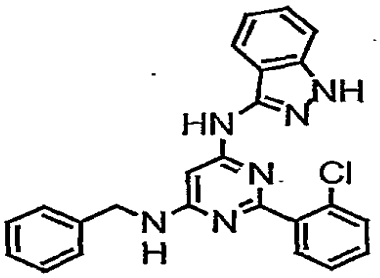
II-193



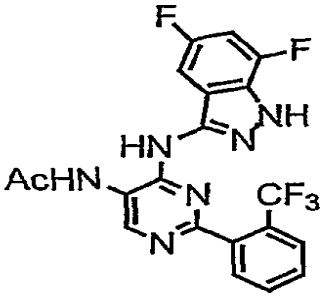
II-194



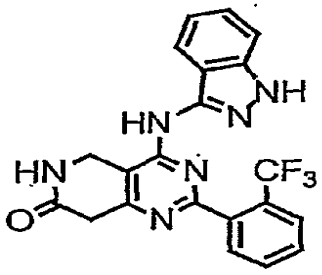
II-195



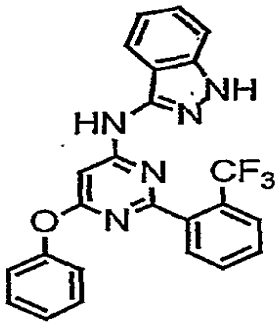
II-196



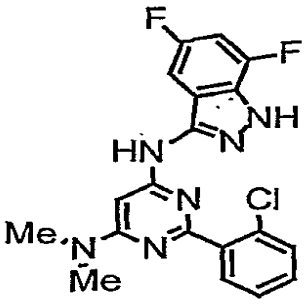
II-197



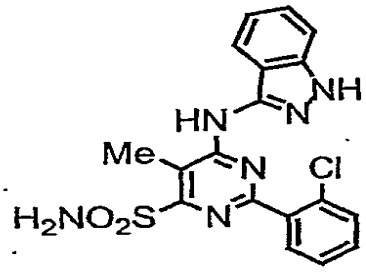
II-198



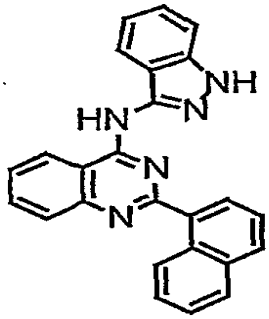
II-199



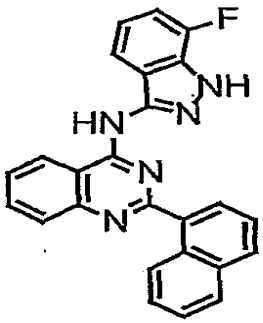
II-200



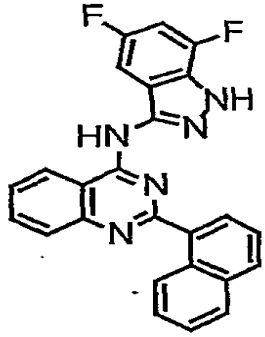
II-201



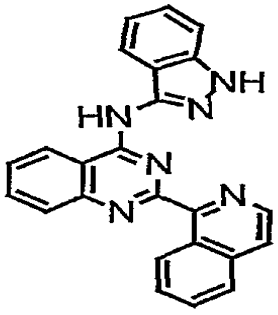
II-202



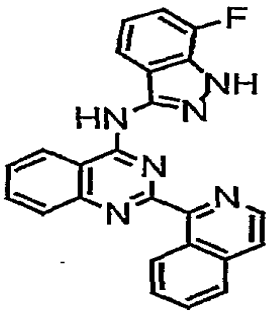
II-203



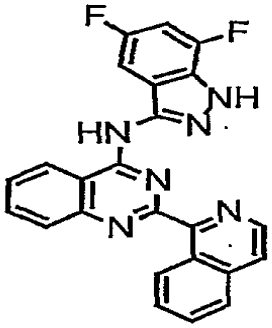
II-204



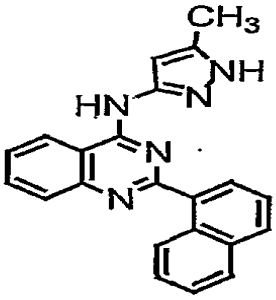
II-205



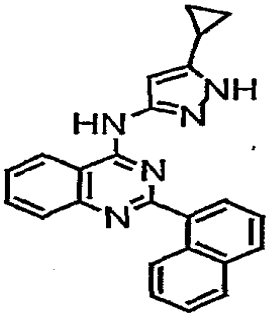
II-206



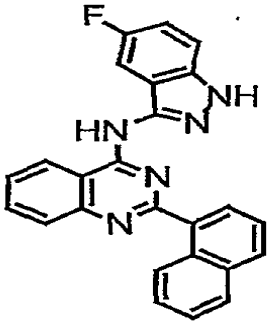
II-207



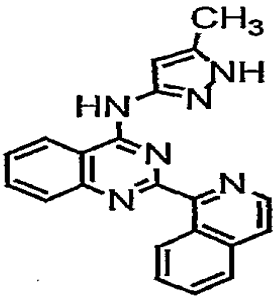
II-208



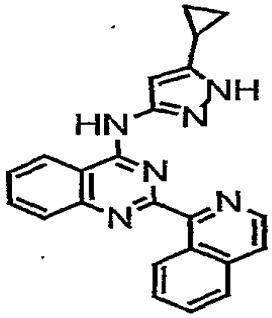
II-209



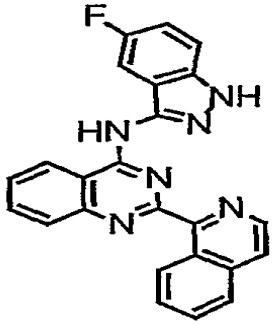
II-210



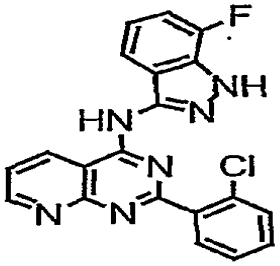
II-211



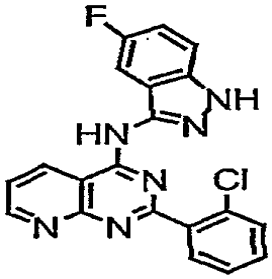
II-212



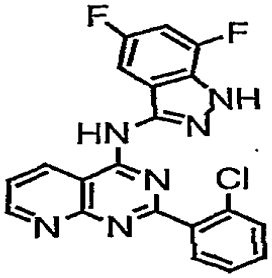
II-213



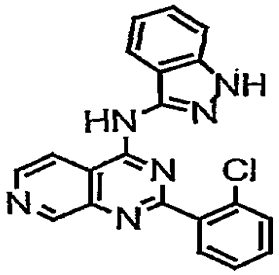
II-214



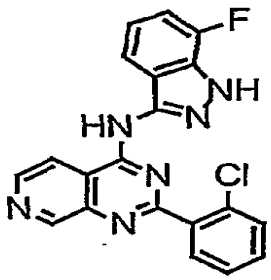
II-215



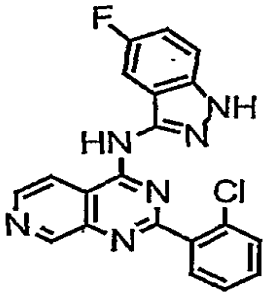
II-216



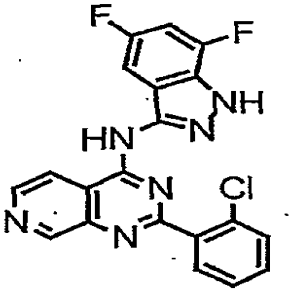
II-217



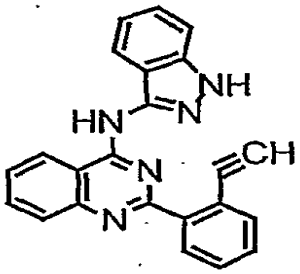
II-218



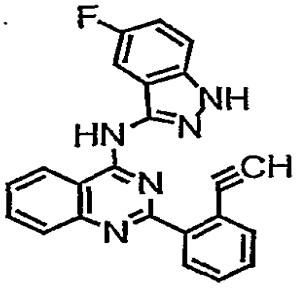
II-219



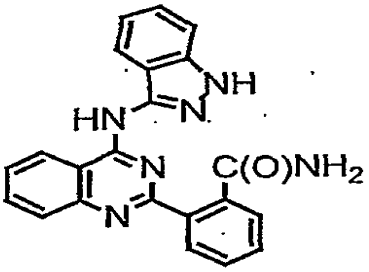
II-220



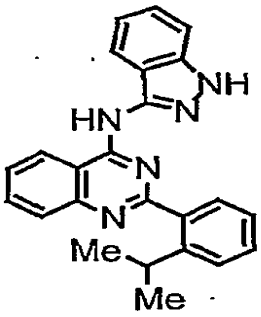
II-221



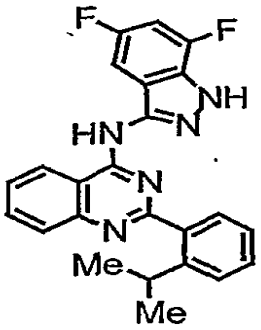
II-222



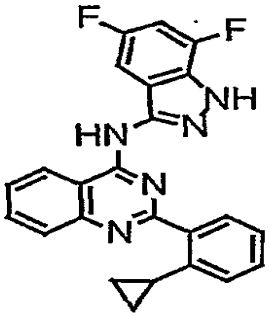
II-223



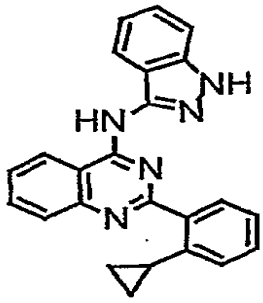
II-224



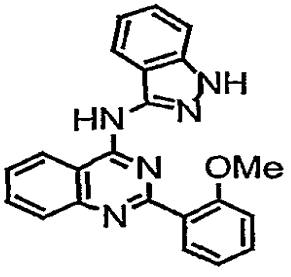
II-225



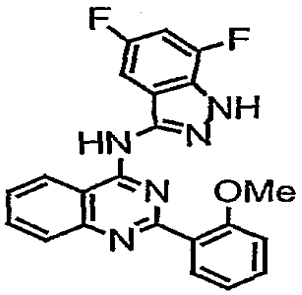
II-226



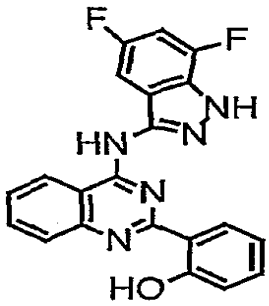
II-227



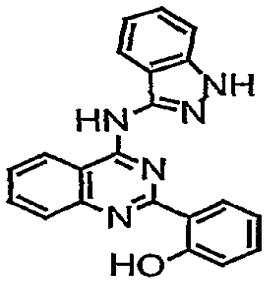
II-228



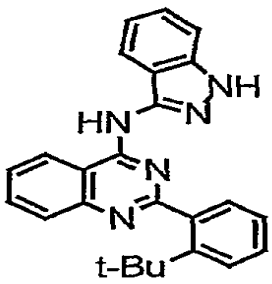
II-229



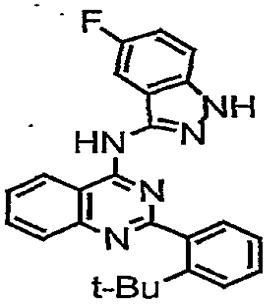
II-230



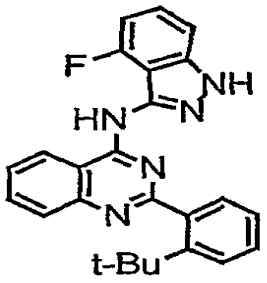
II-231



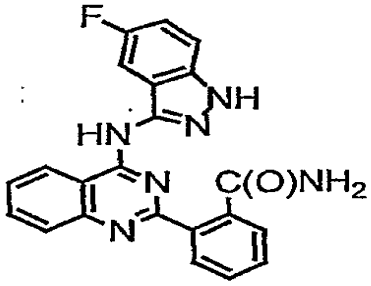
II-232



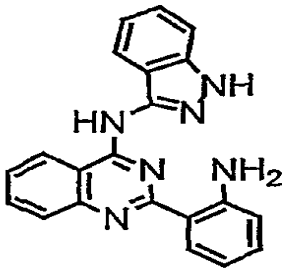
II-233



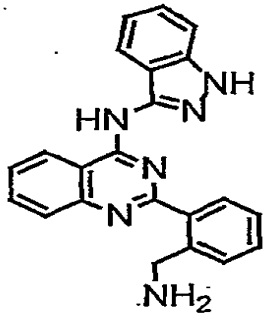
II-234



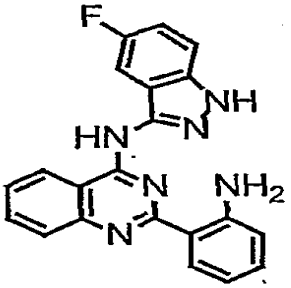
II-235



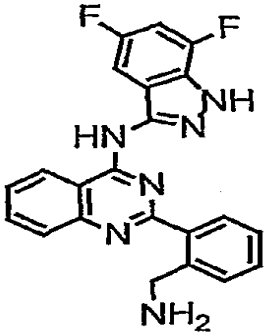
II-236



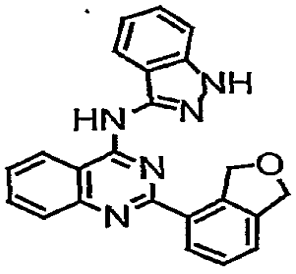
II-237



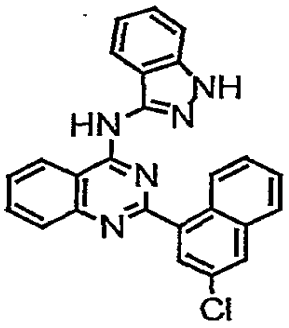
II-238



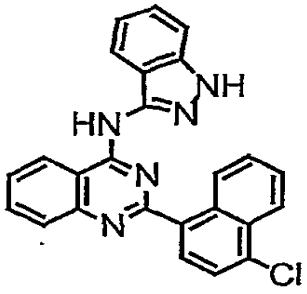
II-239



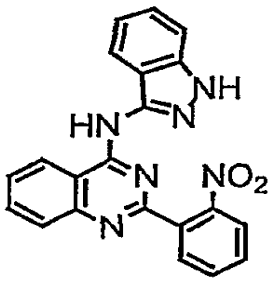
II-240



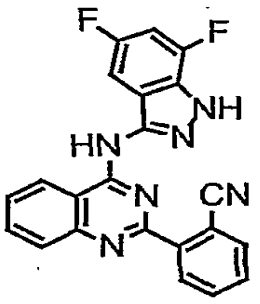
II-241



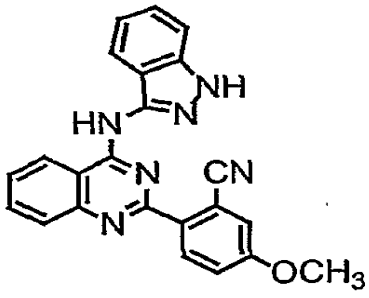
II-242



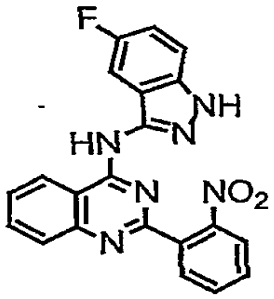
II-243



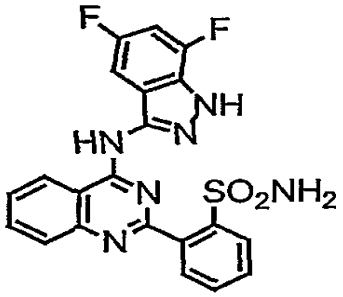
II-244



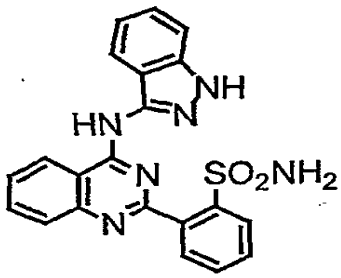
II-245



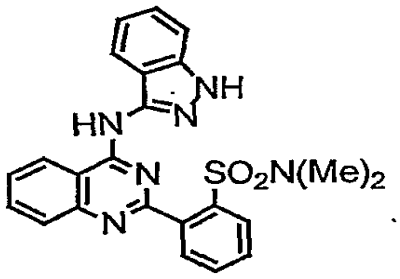
II-246



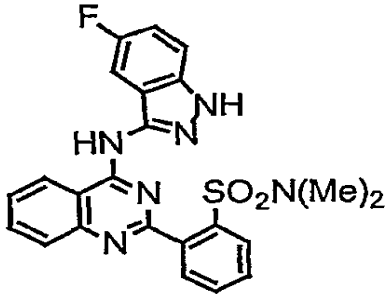
II-247



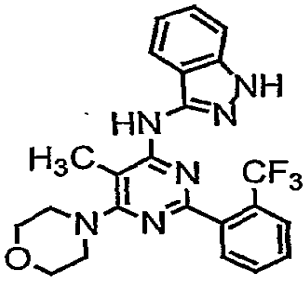
II-248



II-249



II-250



II-251

또 다른 양태에서는, 본 발명이 화학식 II의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

본 발명의 한 국면은 화학식 II의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 II의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 II의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코겐 합성을 증강시키고/시키거나 혈중 글루코즈 농도를 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다.

또 다른 국면은 화학식 II의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다.

또 다른 방법은 화학식 II의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 β-카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 정신분열증을 치료하는데 특히 유용하다.

본 발명의 한 국면은 화학식 II의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 국면은 화학식 II의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 암, 예를 들면, 결장암, 난소암 및 유방암을 치료하는데 특히 유용하다.

본 발명의 한 국면은 화학식 II의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 CDK-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

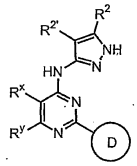
또 다른 국면은 화학식 II의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, CDK-2 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 암, 알츠하이머병, 재협착증, 혈관형성 과정, 사구체신염, 사이토메갈로바이러스, HIV, 헤르페스, 건선, 아테롬성 동맥경화증, 탈모증 및 자가면역 질병, 예를 들면, 류마티스성 관절염을 치료하는데 특히 유용하다.

또 다른 방법은 생물학적 샘플을, GSK-3, 오로라 또는 CDK-2를 억제시키는데 유효한 양의 화학식 II의 GSK-2 또는 오로라 억제제, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플 중에서 GSK-3, 오로라 또는 CDK-2 활성을 억제시키는 것에 관한 것이다.

GSK-3, 오로라 또는 CDK-2의 억제에 관해 전술된 방법, 또는 이로 인해 완화된 질병의 치료 방법 각각은 상기 언급된 바와 같은 화학식 II의 바람직한 화합물을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양태는 다음 화학식 III의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭에 관한 것이다:

화학식 III



상기 화학식 III에서,

환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5원 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환상 헤테로원자를 갖는다]인데, 이러한 환 D는 치환 가능한 모든 환상 탄소에서 옥소 또는 $-R^5$에 의해 치환되고 치환 가능한 모든 환상 질소에서 $-R^4$에 의해 치환되는데, 단 환 D가 6원 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, $-R^5$는 환 D의 각 오르토 탄소 위치에서 수소이고;

R^x 및 R^y는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 융합된 벤조 환 또는 5원 내지 8원 카보사이클로 환을 형성하며, R^x 및 R^y에 의해 형성된 상기 융합된 환 상의 치환 가능한 모든 탄소가 옥소 또는 $T-R^3$에 의해 치환되고;

T는 원자가 결합 또는 C_{1-4} 알킬리덴 쇄이고;

R^2 및 $R^{2'}$는 $-R$ 및 $-T-W-R^6$ 중에서 독립적으로 선택되거나 또는 R^2 및 $R^{2'}$는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 8원 환을 형성하며, R^2 및 $R^{2'}$에 의해 형성된 상기 융합된 환 상의 각각의 치환 가능한 탄소가 할로, 옥소, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$ 또는 $-V-R^6$에 의해 치환되고, R^2 및 $R^{2'}$에 의해 형성된 상기 환 상의 치환 가능한 모든 질소가 R^4에 의해 치환되며;

R^3은 $-R$, $-$할로, $=O$, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 선택되고;

R은 각각, 수소, 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^4는 각각, $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-CON(R^7)_2$ 및 $-SO_2R^7$ 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 상의 2개의 R^4가 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^5는 각각, $-R$, $-$할로, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 독립적으로 선택되며;

V는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, 또는 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$이고;

W는 $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 또는 $-CON(R^6)-$ 이며;

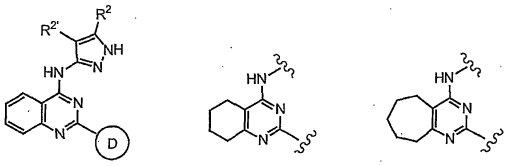
R^6은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^6 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

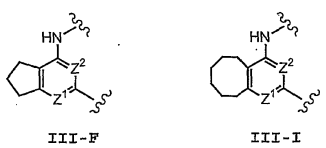
R^7은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^7은 질소 원자와 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성한다.

바람직한 화학식 III 환 D 모노사이클릭 환에는 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 티에닐, 아제파닐 및 모르폴리닐 환이 포함된다. 환 D 상의 2개의 인접한 치환체가 함께 융합된 환을 형성하는 경우, 이러한 환 D 시스템은 바이사이클릭이다. 바람직한 화학식 III 환 D 바이사이클릭 환에는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸이 포함된다. 보다 바람직한 바이사이클릭 환 D 시스템에는 나프틸 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

화학식 III의 환 D 상의 바람직한 R^5 치환체에는 -할로, 옥소, CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, $-C(O)R$, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 보다 바람직한 R^5 치환체에는 -할로, -CN, -옥소, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R$, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 환 D 치환체의 예로는 -OH, 페닐, 메틸, CH_2OH, CH_2CH_2OH, 피롤리디닐, OPh, CF_3, C≡CH, Cl, Br, F, I, NH_2, $C(O)CH_3$, i-프로필, 3급-부틸, SEt, OMe, $N(Me)_2$, 메틸렌 디옥시 및 에틸렌 디옥시가 있다.

화학식 III의 R^x 및 R^y 그룹이 함께 융합된 환을 형성하는 경우에 형성된 바람직한 환에는 5, 6 또는 7원 불포화 또는 부분 불포화 카보사이클로 환이 포함되는데, 이러한 융합 환 상의 치환 가능한 모든 탄소가 옥소 또는 $T-R^3$에 의해 치환된다. 바람직한 바이사이클릭 환 시스템의 예는 다음에 제시되어 있다:

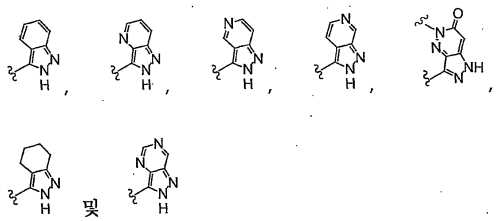




화학식 III의 R^x/R^y 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 -R, 옥소, 할로, -OR, -C(=O)R, -CO_2R, -COCOR, -NO_2, -CN, -S(O)R, -SO_2R, -SR, -$N(R^4)_2$, -$CON(R^4)_2$, -$SO_2N(R^4)_2$, -OC(=O)R, -$N(R^4)$COR, -$N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -$N(R^4)N(R^4)_2$, -$C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, -$N(R^4)CON(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2R$ 또는 -$OC(=O)N(R^4)_2$ [여기서, R 및 R^4는 상기 정의된 바와 같다]가 포함된다. 보다 바람직한 R^x/R^y 융합 환 상의 보다 바람직한 치환체에는 할로, CN, 옥소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, (C_{1-6} 알킬)카보닐, (C_{1-6} 알킬)설포닐, 모노- 또는 디알킬아미노, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐옥시, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이 포함된다. 이러한 바람직한 치환체의 예로는 메톡시, 메틸, 이소프로필, 메틸설포닐, 시아노, 클로로, 피롤릴, 메톡시, 에톡시, 에틸아미노, 아세틸 및 아세트아미도가 포함된다.

화학식 III의 바람직한 R^2 치환체에는 수소, C_{1-4} 지방족 그룹, 알콕시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노카보닐, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 페닐아미노카보닐 및 (N-헤테로사이클릴)카보닐이 포함된다. 이러한 바람직한 R^2 치환체의 예로는 메틸, 사이클로프로필, 에틸, 이소프로필, 프로필, t-부틸, 사이클로펜틸, 페닐, CO_2H, CO_2CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$, $CONHCH(CH_3)_2$, $CONHCH_2CH=CH_2$, $CONHCH_2CH_2OCH_3$, $CONHCH_2Ph$, CONH(사이클로헥실), $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n-C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n-C_3H_7)_2$, CO(3-메톡시메틸피롤리딘-1-일), CONH(3-톨릴), CONH(4-톨릴), $CONHCH_3$, CO(모르폴린-1-일), CO(4-메틸피페라진-1-일), $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$ 및 CO(피페리딘-1-일)가 포함된다.

화학식 III의 R^2 및 $R^{2'}$ 그룹이 함께 환을 형성하는 경우, 피라졸 환을 함유하는 바람직한 $R^2/R^{2'}$ 환 시스템에는 벤조, 피리도, 피리미도, 3-옥소-2H-피리다진 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 피라졸 환을 함유하는 상기 바람직한 $R^2/R^{2'}$ 환 시스템의 예에는 다음이 포함된다:



화학식 III의 $R^2/R^{2'}$ 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음들 중의 하나 이상이 포함된다: -할로, -$N(R^4)_2$, -C_{1-4}알킬, -C_{1-4} 할로알킬, -NO_2, -$O(C_{1-4}$ 알킬), -$CO_2(C_{1-4}$ 알킬), -CN, -$SO_2(C_{1-4}$ 알킬), -SO_2NH_2, -OC(O)NH_2, -$NH_2SO_2(C_{1-4}$ 알킬), -NHC(O)(C_{1-4} 알킬), -C(O)NH_2 및 -$CO(C_{1-4}$ 알킬) [여기서, (C_{1-4} 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기 (C_{1-4} 알킬) 그룹이 메틸이다.

바람직한 화학식 III 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 티에닐, 아제파닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 환 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 임의로 치환된 벤조 환 또는 5원 내지 7원 카보사이클로 환을 형성하며;

(c) $R^{2'}$가 수소 또는 메틸이고 R^2가 T-W-R^6 또는 R[여기서, W는 $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 또는 $-CON(R^6)-$이고, R은 C_{1-6} 지방족 그룹 및 페닐 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이다]이거나, 또는 R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성한다.

보다 바람직한 화학식 III 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, -R, 옥소, 할로, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 또는 $-OC(=O)N(R^4)_2$에 의해 임의로 치환된 5원 내지 7원 카보사이클로 환 또는 벤조 환을 형성하며;

(c) R^5가 각각, 할로, 옥소, CN, NO_2, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, $-C(O)R$, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

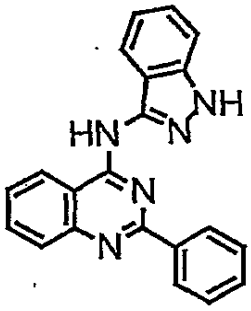
보다 더 바람직한 화학식 III 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 할로, CN, 옥소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, (C_{1-6} 알킬)카보닐, (C_{1-6} 알킬)설포닐, 모노- 또는 디알킬아미노, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐옥시, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴에 의해 임의로 치환된 벤조 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성하며;

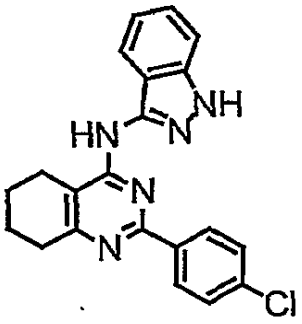
(b) R^5가 각각, -할로, -CN, -옥소, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R$, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

(c) $R^{2'}$가 수소 또는 메틸이고 R^2가 T-W-R^6 또는 R[여기서, W는 $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 또는 $-CON(R^6)-$이고, R은 C_{1-6} 지방족 그룹 및 페닐 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이다]이거나, 또는 R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, -할로, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), -CN, $-SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)NH_2$ 또는 $-CO(C_{1-4}$ 알킬)[여기서, (C_{1-4} 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 알킬 그룹이다]에 의해 임의로 치환된 벤조, 피리도, 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성한다.

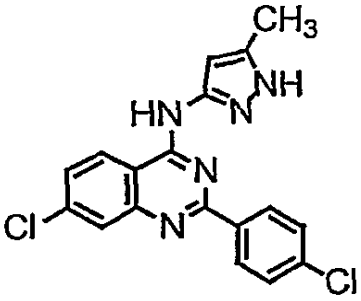
대표적인 화학식 III의 화합물이 다음 표 2에 제시되어 있다:



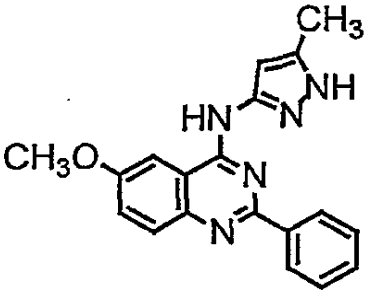
III-1



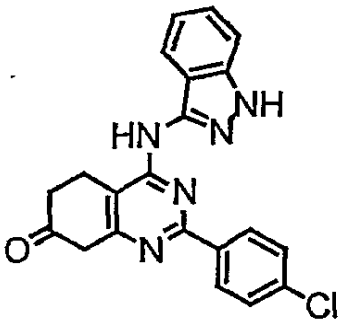
III-2



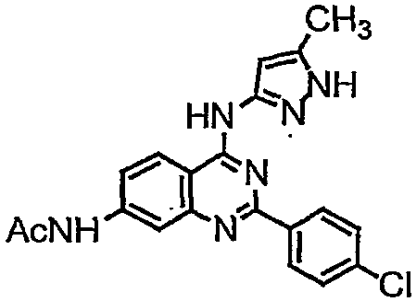
III-3



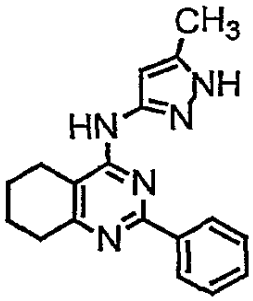
III-4



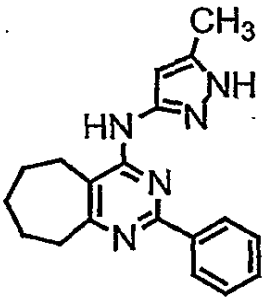
III-5



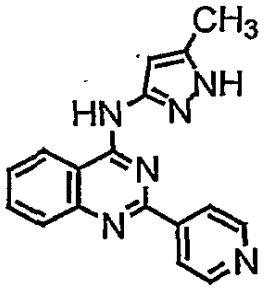
III-6



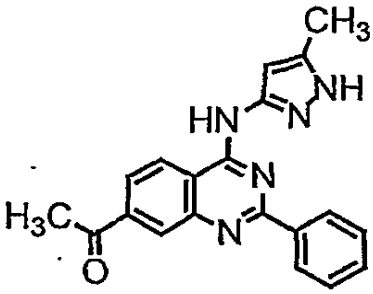
III-7



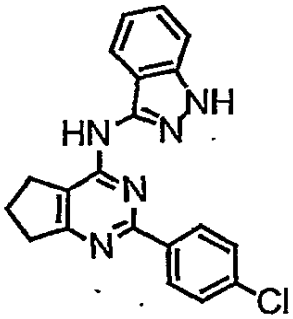
III-8



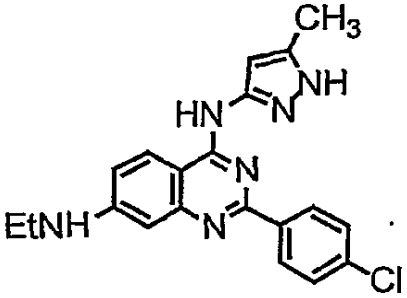
III-9



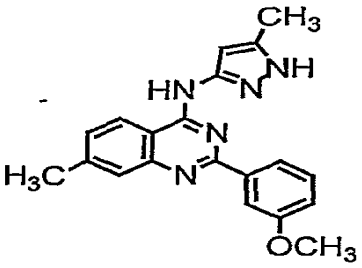
III-10



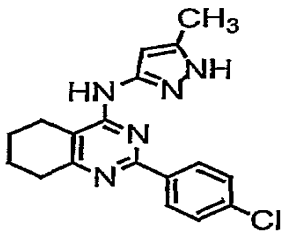
III-11



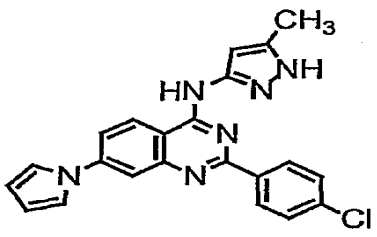
III-12



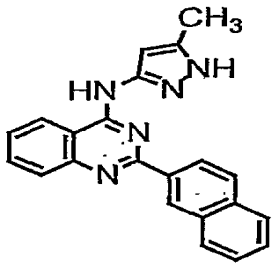
III-13



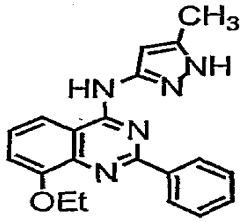
III-14



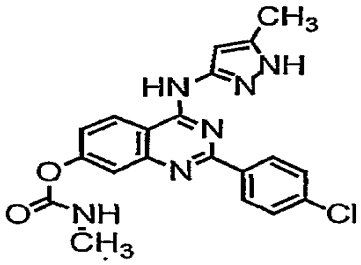
III-15



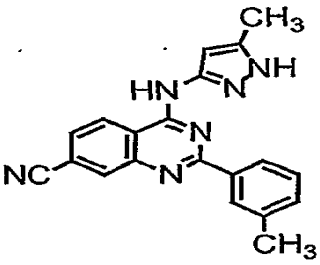
III-16



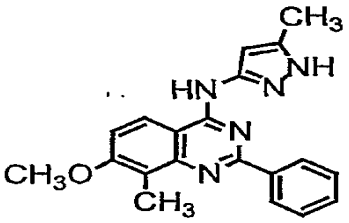
III-17



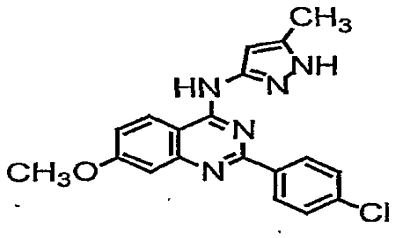
III-18



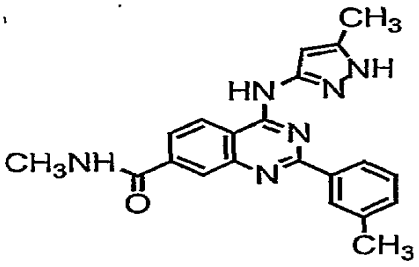
III-19



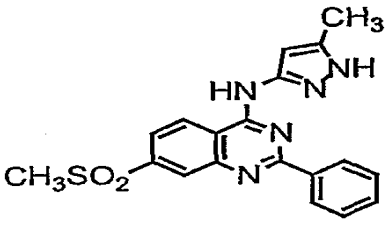
III-20



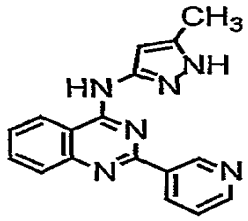
III-21



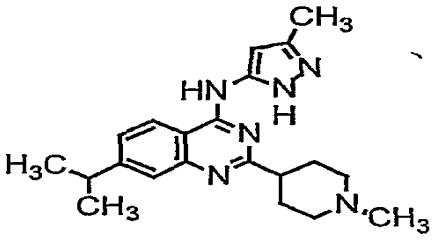
III-22



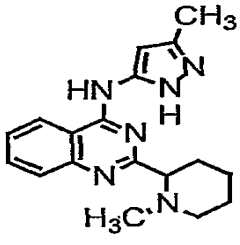
III-23



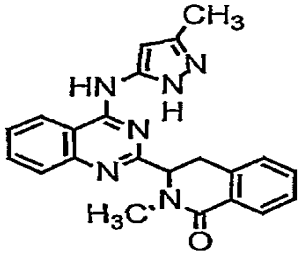
III-24



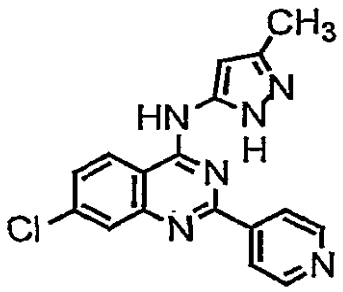
III-25



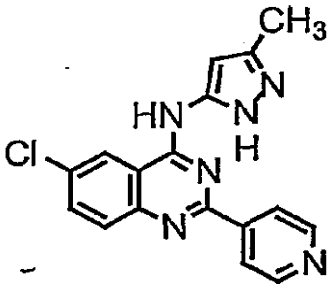
III-26



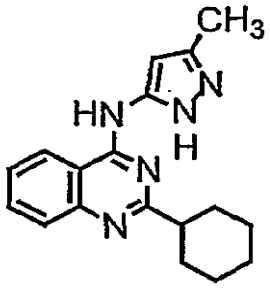
III-27



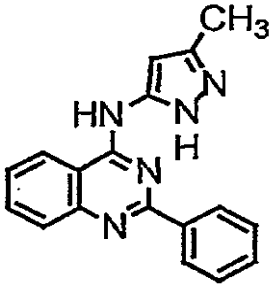
III-28



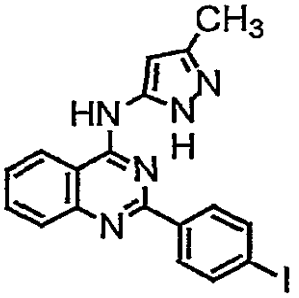
III-29



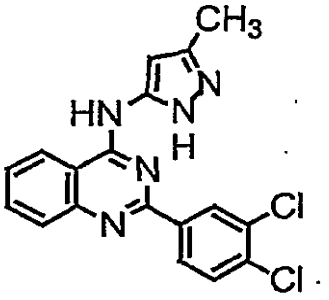
III-30



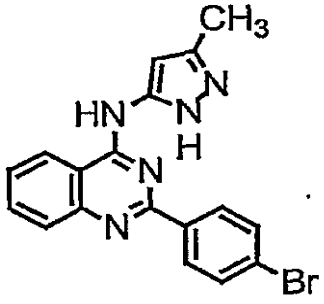
III-31



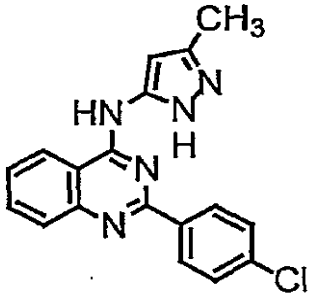
III-32



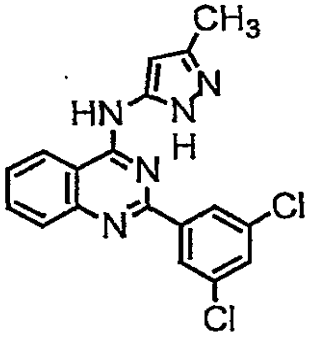
III-33



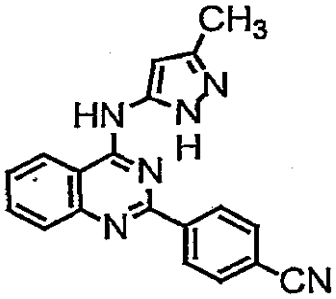
III-34



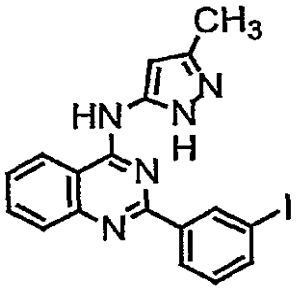
III-35



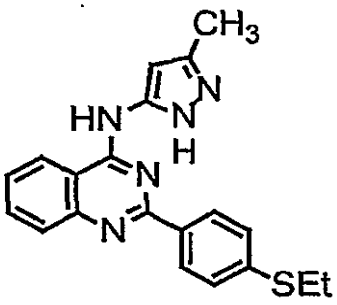
III-36



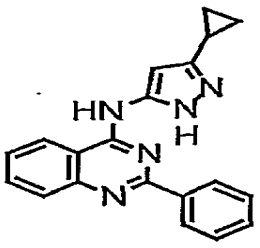
III-37



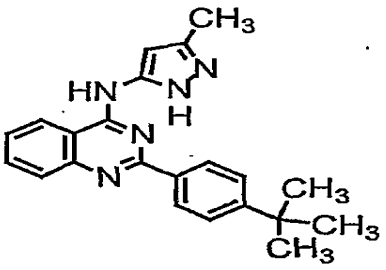
III-38



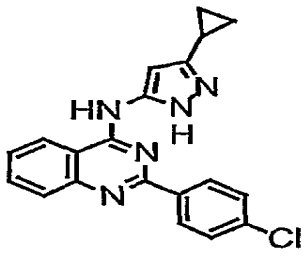
III-39



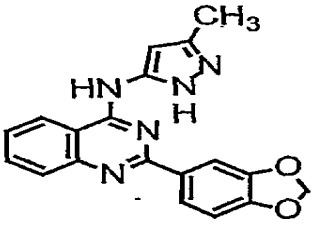
III-40



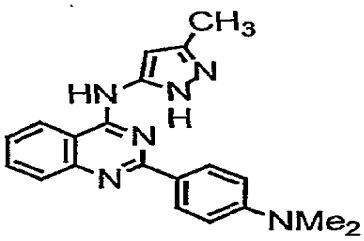
III-41



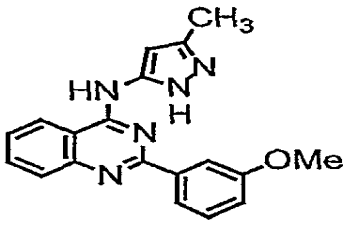
III-42



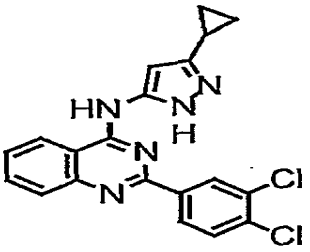
III-43



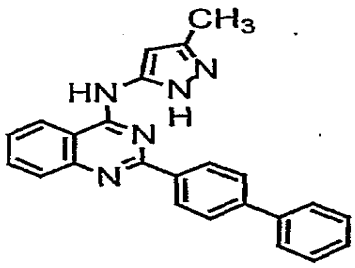
III-44



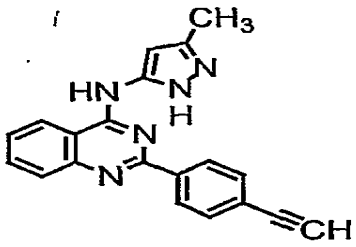
III-45



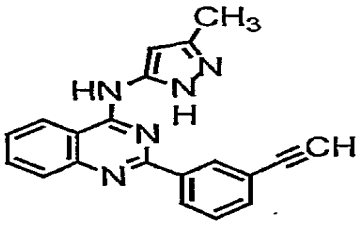
III-46



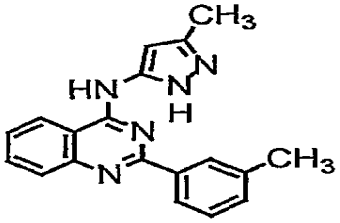
III-47



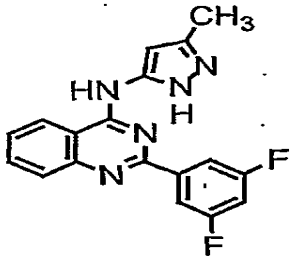
III-48



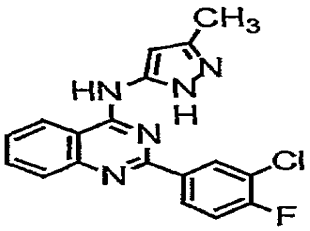
III-49



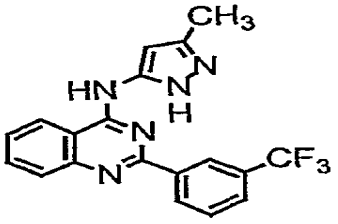
III-50



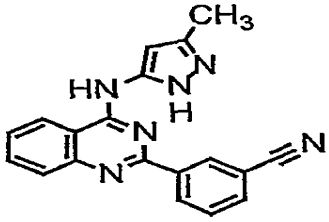
III-51



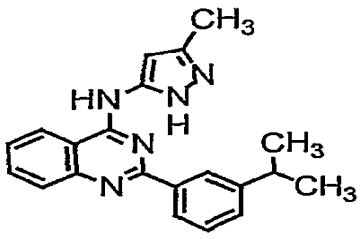
III-52



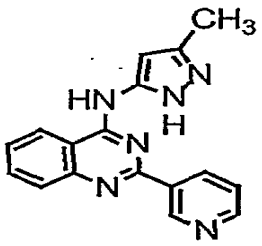
III-53



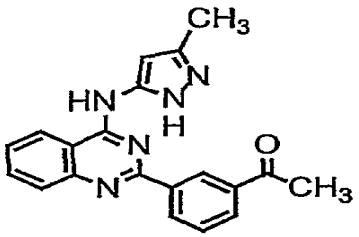
III-54



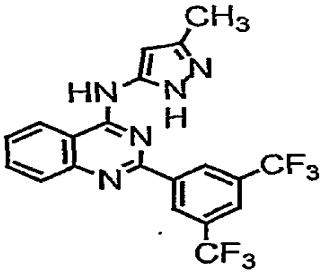
III-55



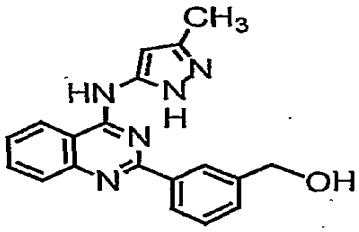
III-56



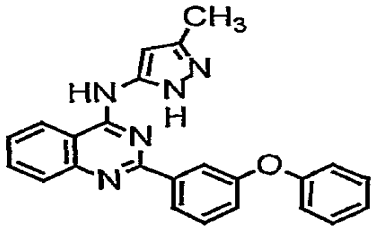
III-57



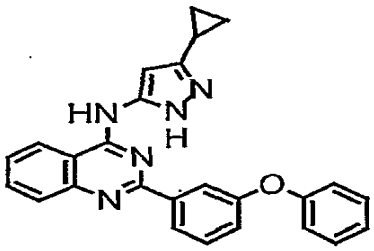
III-58



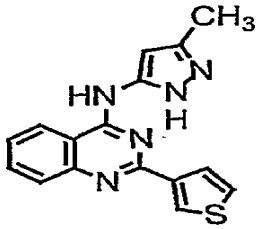
III-59



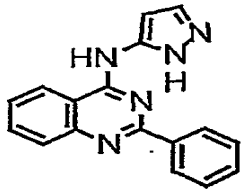
III-60



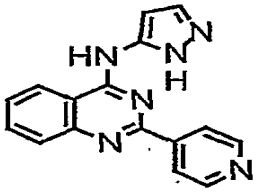
III-61



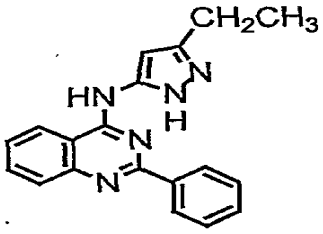
III-62



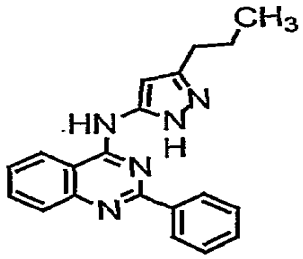
III-63



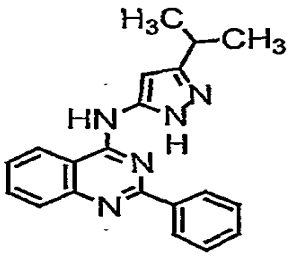
III-64



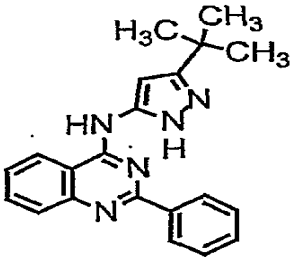
III-65



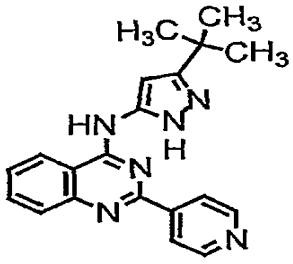
III-66



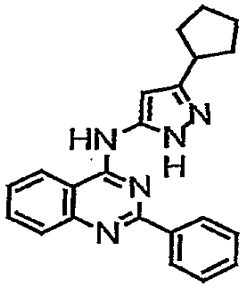
III-67



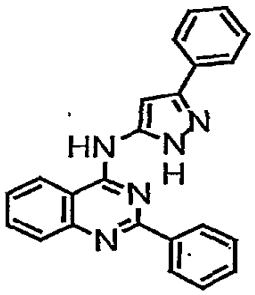
III-68



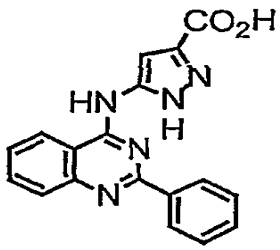
III-69



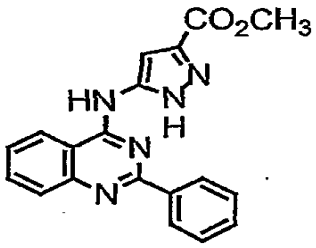
III-70



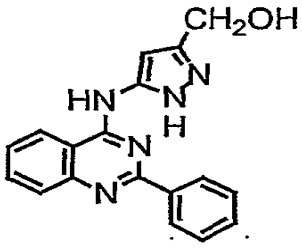
III-71



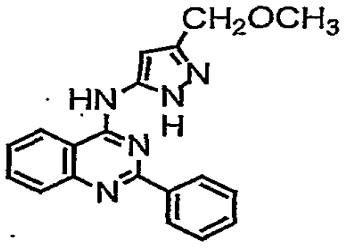
III-72



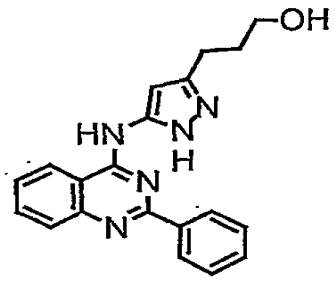
III-73



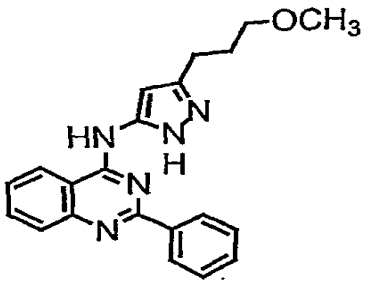
III-74



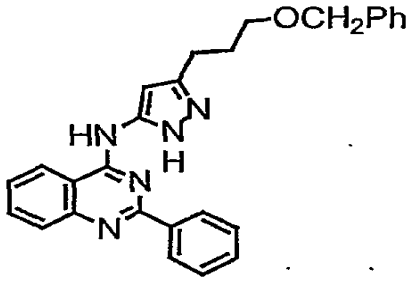
III-75



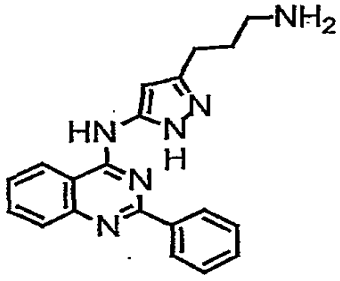
III-76



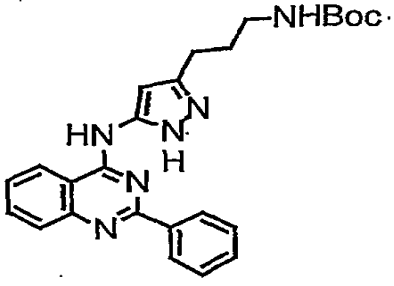
III-77



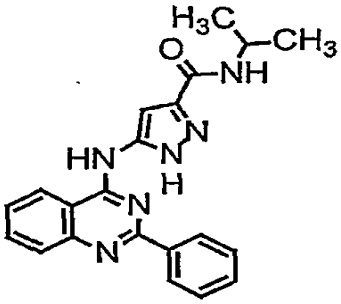
III-78



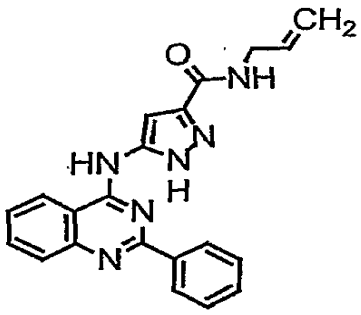
III-79



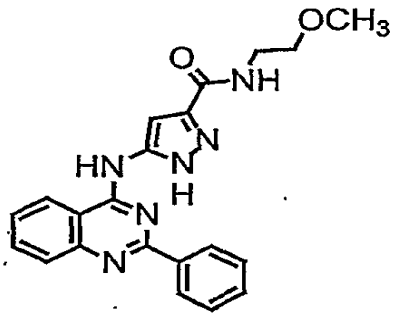
III-80



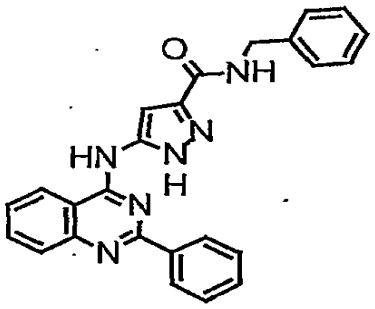
III-81



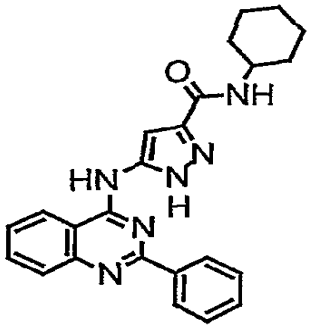
III-82



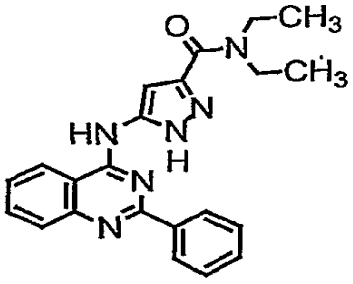
III-83



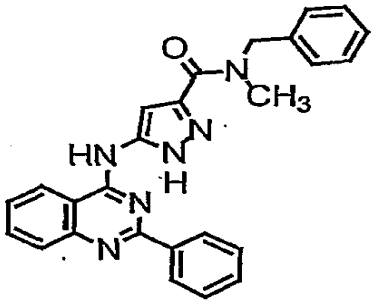
III-84



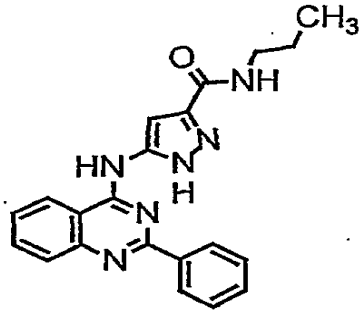
III-85



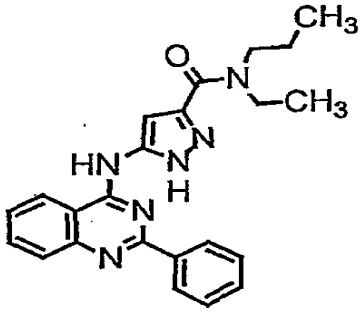
III-86



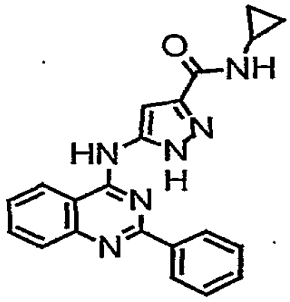
III-87



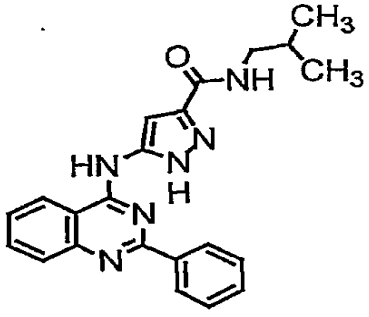
III-88



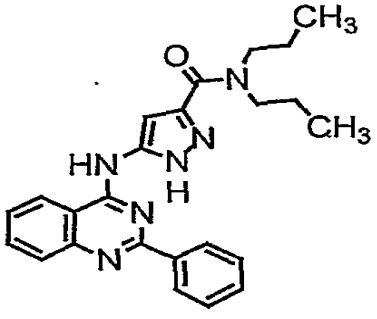
III-89



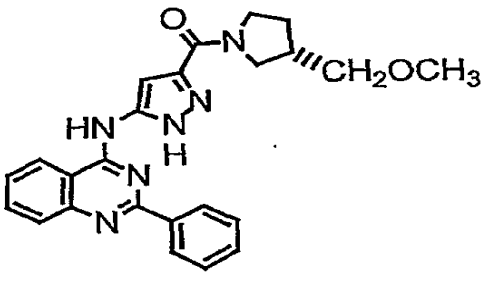
III-90



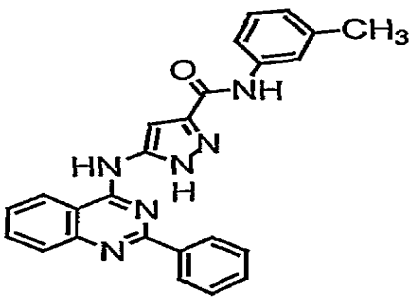
III-91



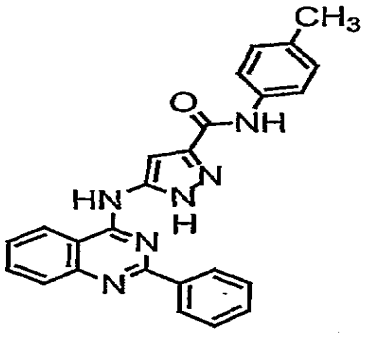
III-92



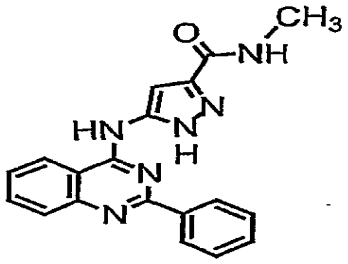
III-93



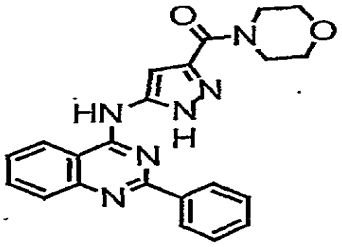
III-94



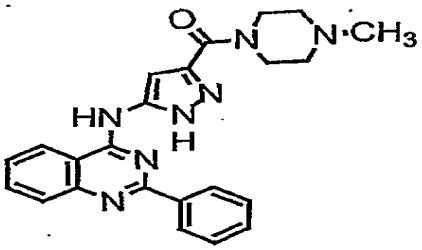
III-95



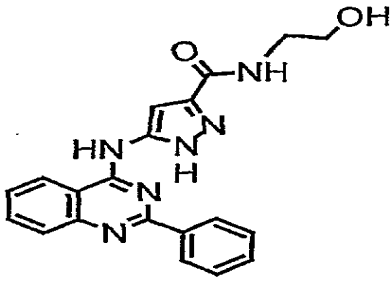
III-96



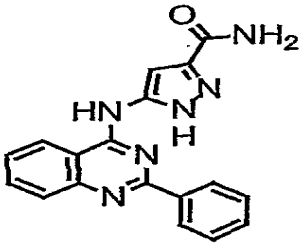
III-97



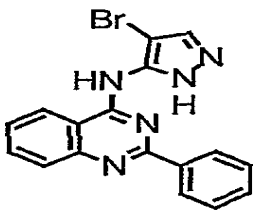
III-98



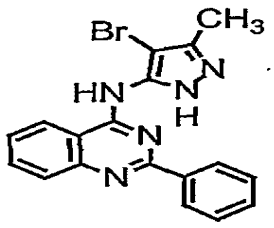
III-99



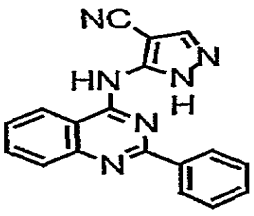
III-100



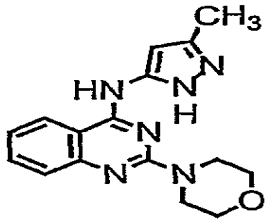
III-101



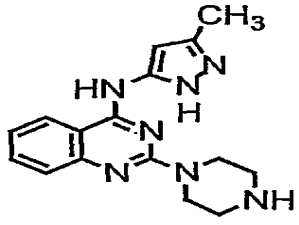
III-102



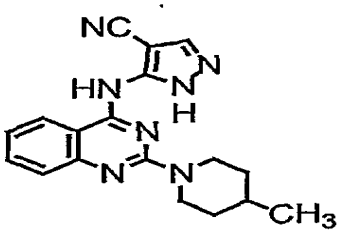
III-103



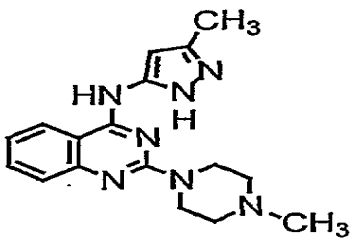
III-104



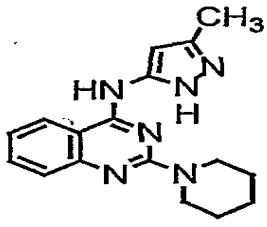
III-105



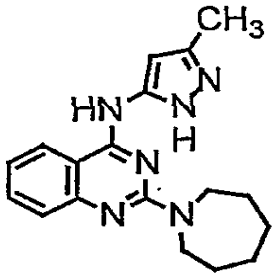
III-106



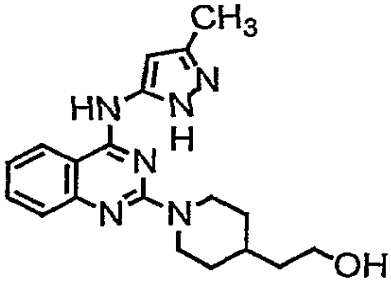
III-107



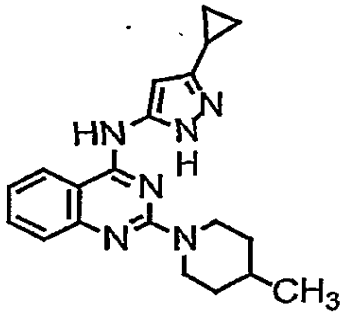
III-108



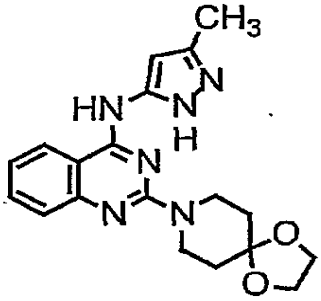
III-109



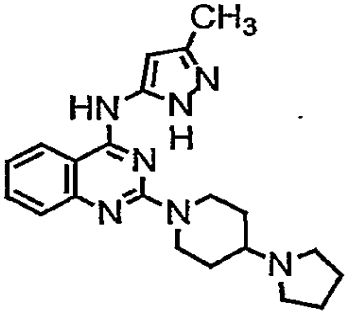
III-110



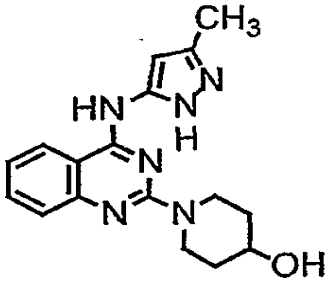
III-111



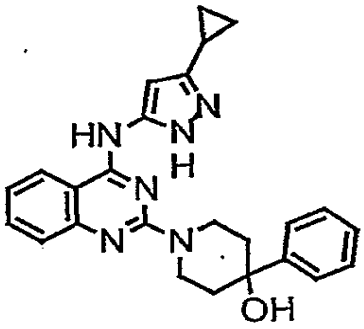
III-112



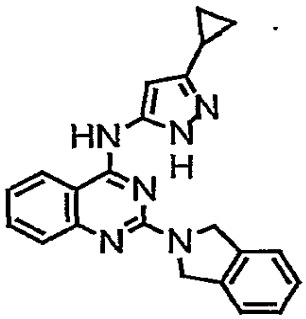
III-113



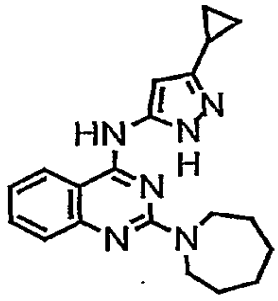
III-114



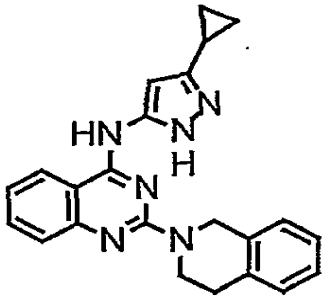
III-115



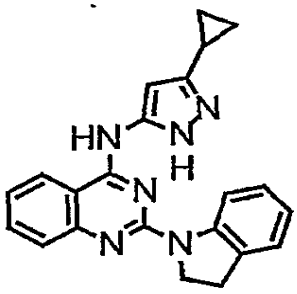
III-116



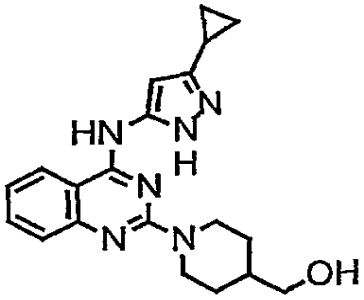
III-117



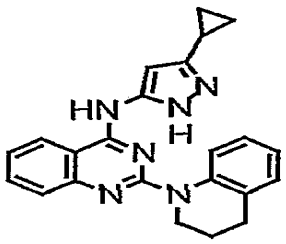
III-118



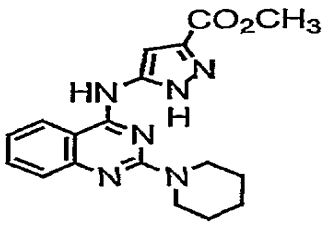
III-119



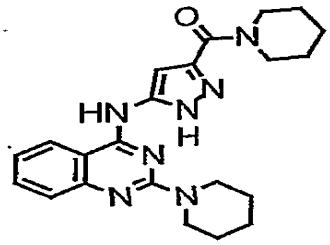
III-120



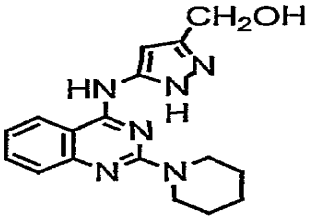
III-121



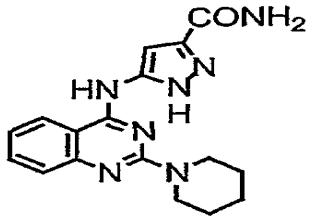
III-122



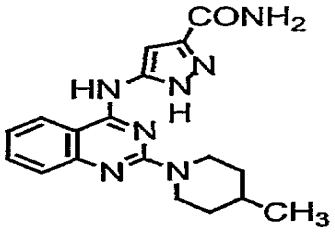
III-123



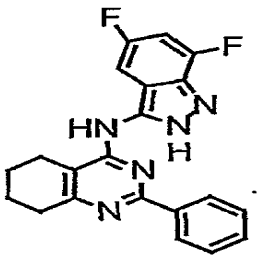
III-124



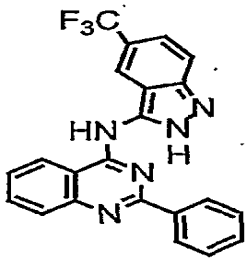
III-125



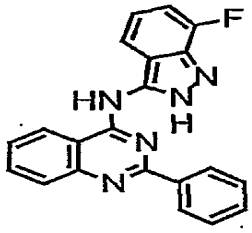
III-126



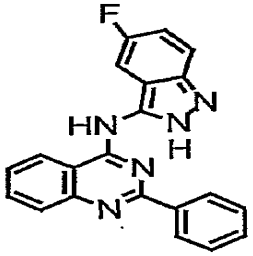
III-127



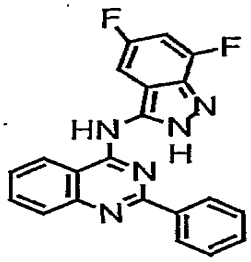
III-128



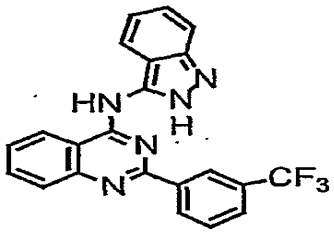
III-129



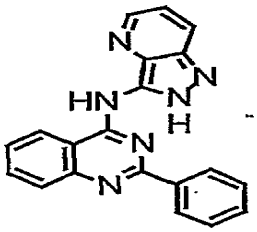
III-130



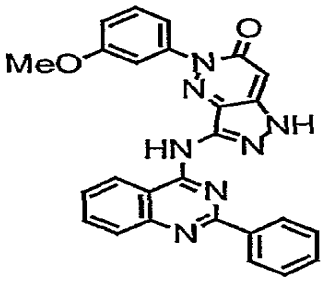
III-131



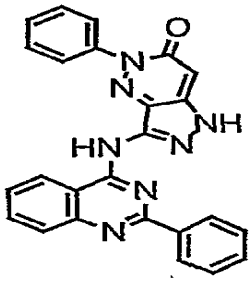
III-132



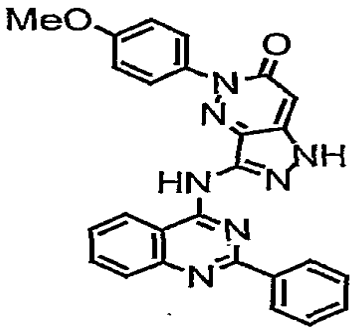
III-133



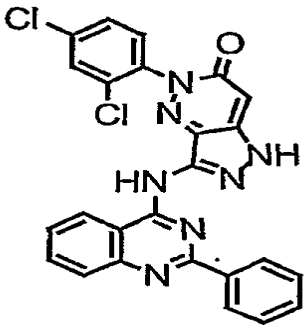
III-134



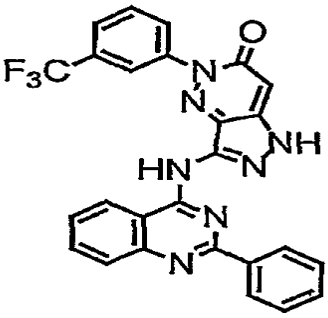
III-135



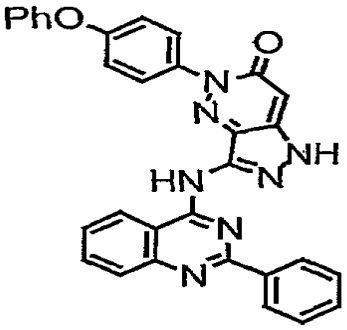
III-136



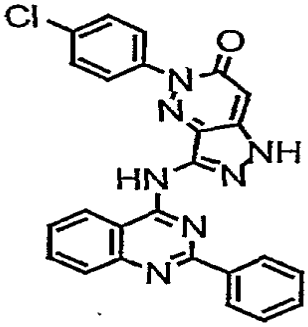
III-137



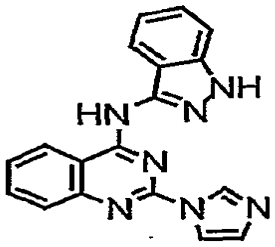
III-138



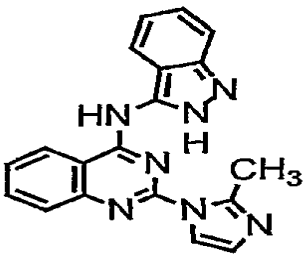
III-139



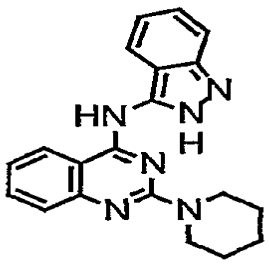
III-140



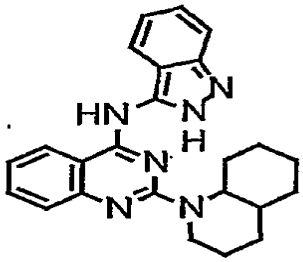
III-141



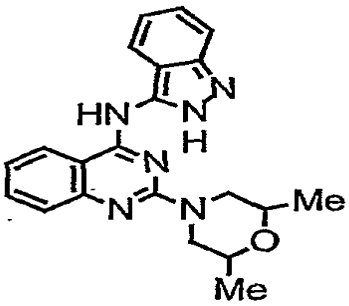
III-142



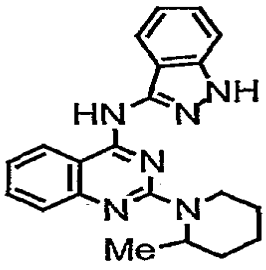
III-143



III-144



III-145



III-146

또 다른 양태에서는, 본 발명이 화학식 III의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

본 발명의 한 국면은 화학식 III의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 III의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 III의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코겐 합성을 증강시키고/시키거나 혈중 글루코즈 농도를 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다.

또 다른 국면은 화학식 III의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다.

또 다른 방법은 화학식 III의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 β-카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 정신분열증을 치료하는데 특히 유용하다.

본 발명의 한 국면은 화학식 III의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 국면은 화학식 III의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 암, 예를 들면, 결장암, 난소암 및 유방암을 치료하는데 특히 유용하다.

본 발명의 한 국면은 화학식 III의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 CDK-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 국면은 화학식 III의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, CDK-2 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 암, 알츠하이머병, 재협착증, 혈관형성 과정, 사구체신염, 사이토메갈로바이러스, HIV, 헤르페스, 건선, 아테롬성 동맥경화증, 탈모증 및 자가면역 질병, 예를 들면, 류마티스성 관절염을 치료하는데 특히 유용하다.

본 발명의 한 국면은 화학식 III의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 Src 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 국면은 화학식 III의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, Src 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 과칼슘혈증, 골다공증, 골관절염, 암, 골 전이의 증상 치료 및 파제트병을 치료하는데 특히 유용하다.

또 다른 방법은 생물학적 샘플을, GSK-3, 오로라, CDK-2 또는 Src를 억제시키는데 유효한 양의 화학식 III의 GSK-2, 오로라, CDK-2 또는 Src 억제제, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플 중에서 GSK-3, 오로라, CDK-2 또는 Src 활성을 억제시키는 것에 관한 것이다.

GSK-3, 오로라, CDK-2 또는 Src의 억제에 관해 전술된 방법, 또는 이로 인해 완화된 질병의 치료 방법 각각은 상기 언급된 바와 같은 화학식 III의 바람직한 화합물을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.

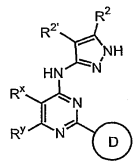
$R^{2'}$ 가 수소이고 R^x 및 R^y 가 피리미딘 환과 함께, 임의로 치환된 퀴나졸린 환 시스템을 형성하는 화학식 III의 화합물은 또한, ERK-2 및 AKT 단백질 키나제의 억제제이다.

따라서, 본 발명의 또 다른 방법은 $R^{2'}$ 가 수소이고 R^x 및 R^y 가 피리미딘 환과 함께, 임의로 치환된 퀴나졸린 환 시스템을 형성하는 화학식 III의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 ERK-2 또는 AKT 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 국면은 $R^{2'}$ 가 수소이고 R^x 및 R^y 가 피리미딘 환과 함께, 임의로 치환된 퀴나졸린 환 시스템을 형성하는 화학식 III의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, ERK-2 또는 AKT 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 암, 발작, 간비대증, 심혈관계 질병, 알츠하이머병, 낭포성 섬유증, 바이러스성 질병, 자가면역 질병, 재협착증, 건선, 천식을 포함한 알레르기성 장애, 염증 및 신경학적 장애를 치료하는데 특히 유용하다.

본 발명의 또 다른 양태는 다음 화학식 IV의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭에 관한 것이다:

화학식 IV



상기 화학식 IV에서,

환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5원 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환상 헤테로원자를 갖는다]인데, 이러한 환 D는 치환 가능한 모든 환상 탄소에서 옥소 또는 $-R^5$ 에 의해 치환되고 치환 가능한 모든 환상 질소에서 $-R^4$ 에 의해 치환되는데, 단 환 D가 6원 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, $-R^5$ 는 환 D의 각 오르토 탄소 위치에서 수소이고;

R^x 및 R^y 는 $T-R^3$ 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^x 및 R^y 는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 1 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 8원 환을 형성하며, 상기 융합된 환 상의 치환 가능한 모든 탄소가 $T-R^3$ 에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되고, 상기 환 상의 치환 가능한 모든 질소가 R^4 에 의해 치환되며;

T는 원자가 결합 또는 C_{1-4} 알킬리덴 쇄이고;

R^2 및 $R^{2'}$ 는 $-R$ 및 $-T-W-R^6$ 중에서 독립적으로 선택되거나 또는 R^2 및 $R^{2'}$ 는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 8원 환을 형성하며, 상기 융합된 환은 할로, 옥소, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$ 및 $-V-R^6$ 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹에 의해 임의로 치환되고;

R^3 은 $-R$, $-$할로, $=O$, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 선택되고;

R은 각각, 수소, 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 또는 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

R^4는 각각, $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-CON(R^7)_2$ 및 $-SO_2R^7$ 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 상의 2개의 R^4가 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^5는 각각, -R, -할로, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 독립적으로 선택되며;

V는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, 또는 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$이고;

W는 $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 또는 $-CON(R^6)-$이며;

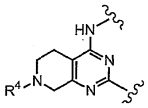
R^6은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^6 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^7은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^7 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성한다.

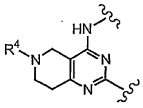
바람직한 화학식 IV의 환 D 모노사이클릭 환에는 치환 및 치환되지 않은 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 티에닐, 아제파닐 및 모르폴리닐 환이 포함된다. 바람직한 화학식 IV의 환 D 바이사이클릭 환에는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸이 포함된다. 보다 바람직한 환 D의 바이사이클릭 환 시스템에는 나프틸 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

화학식 IV의 환 D 상의 바람직한 치환체에는 할로, 옥소, CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-SR$, $-OR$, $-C(O)R$, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 보다 바람직한 R^5 치환체에는 -할로, -CN, -옥소, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R$, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 환 D 치환체의 예로는 -OH, 페닐, 메틸, CH_2OH, CH_2CH_2OH, 피롤리디닐, OPh, CF_3, C≡CH, Cl, Br, F, I, NH_2, $C(O)CH_3$, i-프로필, 3급-부틸, SEt, OMe, $N(Me)_2$, 메틸렌 디옥시 및 에틸렌 디옥시가 있다.

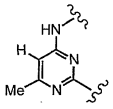
화학식 IV의 R^x 및 R^y 그룹이 함께 융합된 환을 형성하는 경우, 바람직한 R^x/R^y 환에는 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5, 6, 7 또는 8원 불포화 또는 부분 불포화 환이 포함된다. 이는 피리미딘 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공한다. 화학식 IV의 바람직한 피리미딘 환 시스템의 예는 다음에 제시된 모노- 및 바이사이클릭 시스템이다:



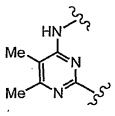
IV-D



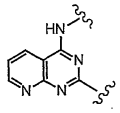
IV-E



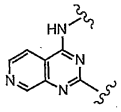
IV-G



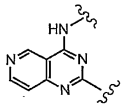
IV-H



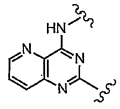
IV-J



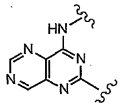
IV-K



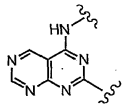
IV-L



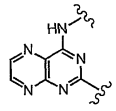
IV-M



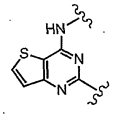
IV-N



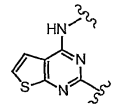
IV-O



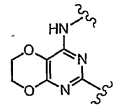
IV-P



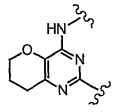
IV-Q



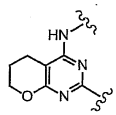
IV-R



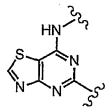
IV-S



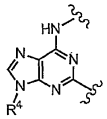
IV-T



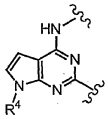
IV-U



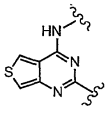
IV-V



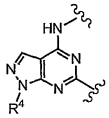
IV-W



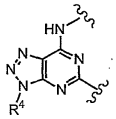
IV-X



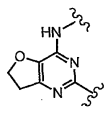
IV-Y



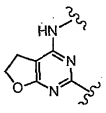
IV-Z



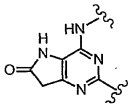
IV-AA



IV-BB



IV-CC



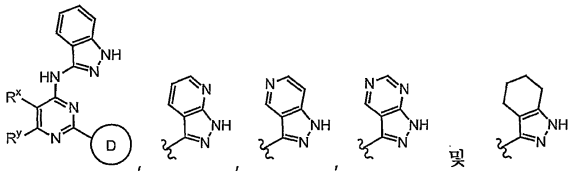
IV-DD

화학식 IV의 보다 바람직한 피리미딘 환 시스템에는 IV-E, IV-G, IV-H, IV-J, IV-K, IV-L, IV-M, IV-T 및 IV-U가 포함된다.

화학식 IV의 모노사이클릭 피리미딘 환 시스템에서, 바람직한 R^x 그룹에는 수소, 아미노, 니트로, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는 C_{1-4} 지방족 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필 또는 t-부틸이 포함된다. 바람직한 R^y 그룹에는 T-R^3 [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고 R^3은 -R, -$N(R^4)_2$ 또는 -OR이다]이 포함된다. R^3이 -R 또는 -OR인 경우, 바람직한 R은 C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 바람직한 R^y의 예에는 2-피리딜, 4-피리딜, 피페리디닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 임의로 치환된 페닐, 예를 들면, 페닐, 메톡시페닐, 트리메톡시페닐 또는 할로 치환된 페닐, 및 메톡시메틸이 포함된다.

화학식 IV의 바이사이클릭 피리미딘 환 시스템에서, R^x 및 R^y가 함께 형성시킨 환은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 적합한 치환체에는 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, -CO_2R, -COCOR, -NO_2, -CN, -S(O)R, -SO_2R, -SR, -N(R^4)$_2$, -CON(R^4)$_2$, -SO_2N(R^4)$_2$, -OC(=O)R, -N(R^4)COR, -N(R^4)CO_2 (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -N(R^4)N(R^4)$_2$, -C=NN(R^4)$_2$, -C=N-OR, -N(R^4)CON(R^4)$_2$, -N(R^4)SO_2N(R^4)$_2$, -N(R^4)SO_2R 또는 -OC(=O)N(R^4)$_2$ [여기서, R 및 R^4는 상기 화학식 IV에 대해 정의된 바와 같다]가 포함된다. 바람직한 R^x/R^y 환 치환체에는 -할로, -R, -OR, -COR, -CO_2R, -CON(R^4)$_2$, -CN 또는 -N(R^4)$_2$ [여기서, R은 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족 그룹이다]이 포함된다.

화학식 IV의 R^2 및 $R^{2'}$ 그룹은 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 IV 화합물로 예시된다:



화학식 IV의 R^2/$R^{2'}$ 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음들 중의 하나 이상이 포함된다: -할로, -N(R^4)$_2$, -C_{1-4}알킬, -C_{1-4} 할로알킬, -NO_2, -O(C_{1-4} 알킬), -CO_2(C_{1-4} 알킬), -CN, -SO_2(C_{1-4} 알킬), -SO_2NH_2, -OC(O)NH_2, -NH_2SO_2(C_{1-4} 알킬), -NHC(O)(C_{1-4} 알킬), -C(O)NH_2 및 -CO(C_{1-4} 알킬) [여기서, (C_{1-4} 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기 (C_{1-4} 알킬) 그룹이 메틸이다.

상기 화학식 IV의 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한 R^2 그룹에는 수소, 또는 아릴, 헤테로아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 이러한 바람직한 R^2 그룹의 예로는 메틸, t-부틸, -CH_2OCH_3, 사이클로프로필, 푸라닐, 티에닐 및 페닐이 있다. 바람직한 $R^{2'}$ 그룹은 수소이다.

바람직한 화학식 IV 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 티에닐, 아제파닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 환 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^x가 수소 또는 C_{1-4} 지방족이고 R^y가 T-R^3이거나, 또는 R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 1개 내지 2개의 환상 헤테로원자를 갖는, 임의로 치환된 5원 내지 7원 불포화 또는 부분 불포화 환을 형성하며;

(c) $R^{2'}$가 수소 또는 메틸이고 R^2가 T-W-R^6 또는 R[여기서, W는 $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 또는 $-CON(R^6)-$이고, R은 C_{1-6} 지방족 그룹 및 페닐 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이다]이거나, 또는 R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성한다.

보다 바람직한 화학식 IV의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^x가 수소 또는 메틸이고 R^y가 -R, $-N(R^4)_2$ 또는 -OR이거나, 또는 R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, -R, 할로, 옥소, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 또는 $-OC(=O)N(R^4)_2$에 의해 임의로 치환된, 1개 내지 2개의 환 질소를 갖는 5원 내지 7원 불포화 또는 부분 불포화 환을 형성하며;

(c) R^5가 각각, 할로, 옥소, CN, NO_2, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, $-C(O)R$, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

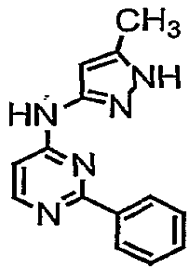
보다 더 바람직한 화학식 IV 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 할로, CN, 옥소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, (C_{1-6} 알킬)카보닐, (C_{1-6} 알킬)설포닐, 모노- 또는 디알킬아미노, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐옥시, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴에 의해 임의로 치환된, 1개 내지 2개의 환 질소를 갖는 불포화 또는 부분 불포화 6원 환을 형성하며;

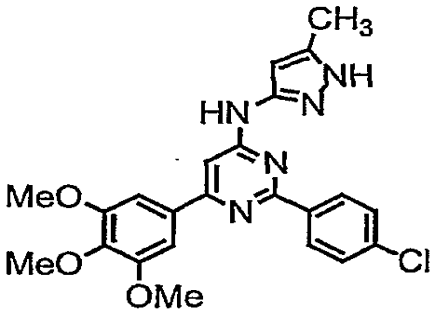
(b) R^5가 각각, -할로, -CN, -옥소, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R$, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

(c) $R^{2'}$가 수소이고 R^2가 T-W-R^6 또는 R[여기서, W는 $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 또는 $-CON(R^6)-$이고, R은 C_{1-6} 지방족 그룹 및 페닐 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이다]이거나, 또는 R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, -할로, 옥소, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), -CN, $-SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)NH_2$ 또는 $-CO(C_{1-4}$ 알킬)[여기서, (C_{1-4} 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 알킬 그룹이다]에 의해 임의로 치환된 벤조, 피리도, 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성한다.

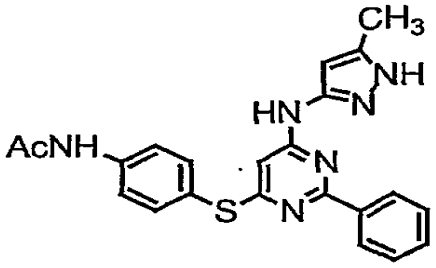
대표적인 화학식 IV의 화합물이 다음 표 3에 제시되어 있다:



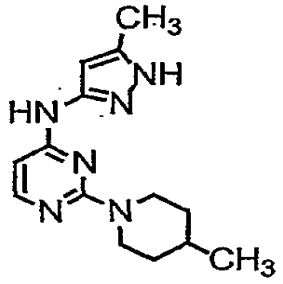
IV-1



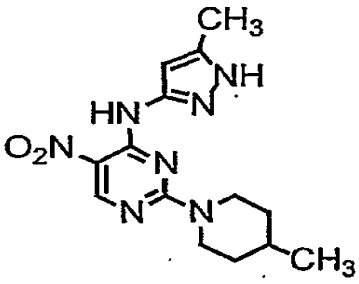
IV-2



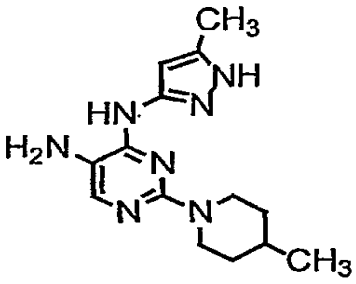
IV-3



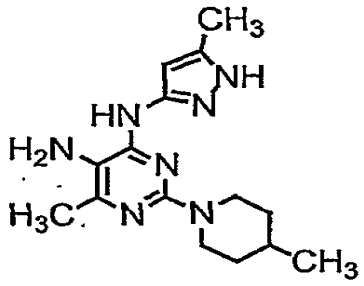
IV-4



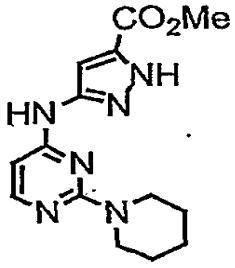
IV-5



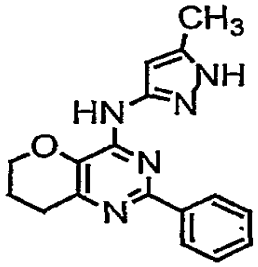
IV-6



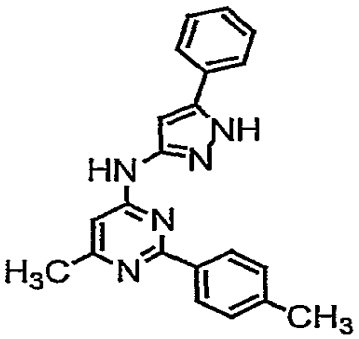
IV-7



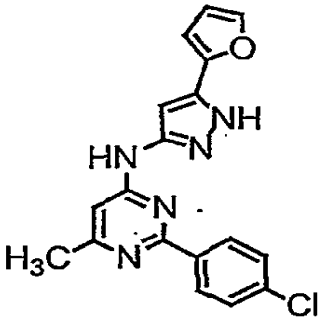
IV-8



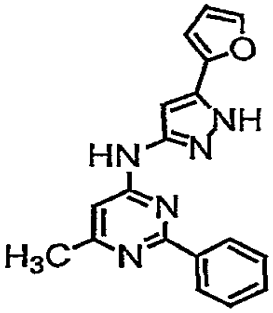
IV-9



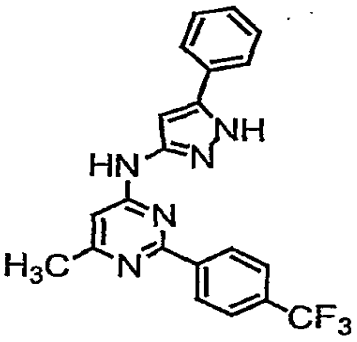
IV-10



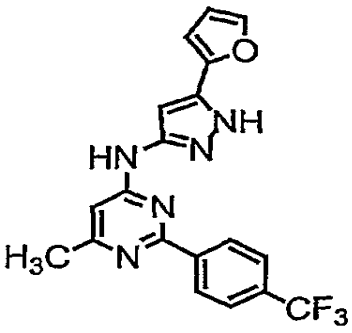
IV-11



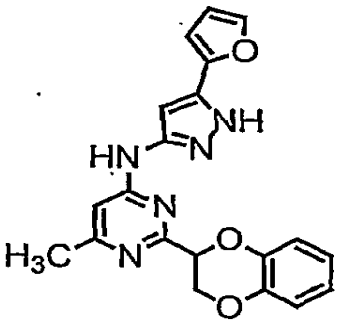
IV-12



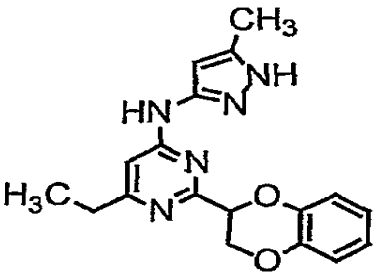
IV-13



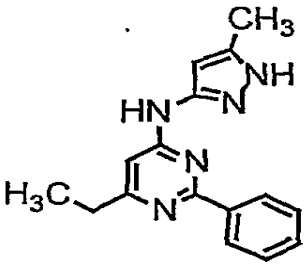
IV-14



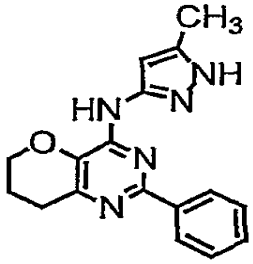
IV-15



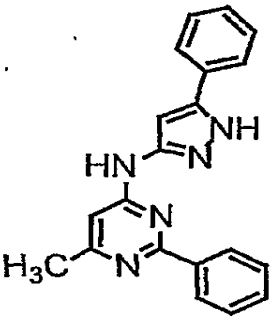
IV-16



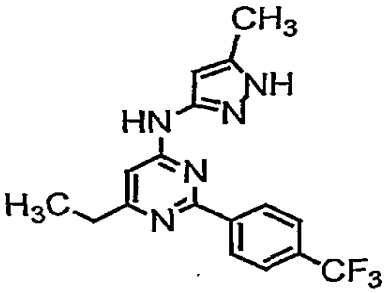
IV-17



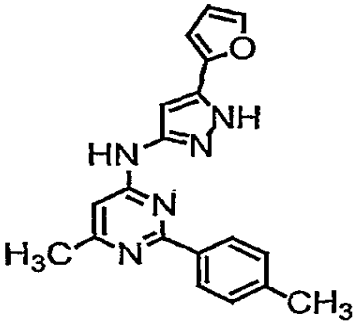
IV-18



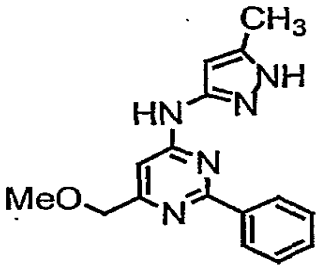
IV-19



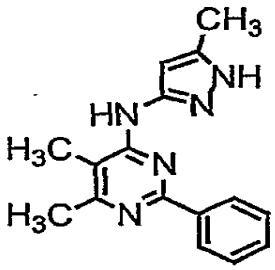
IV-20



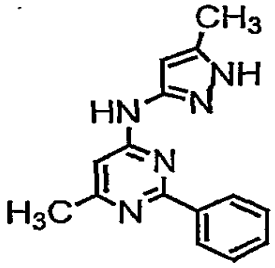
IV-21



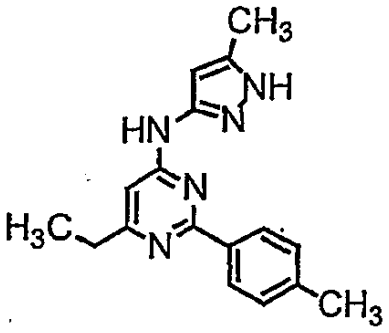
IV-22



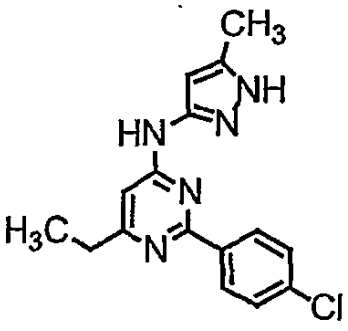
IV-23



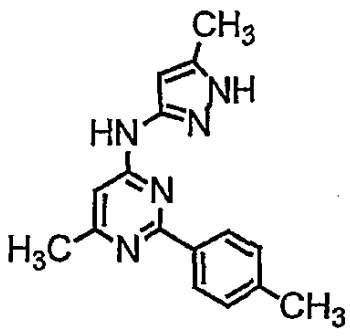
IV-24



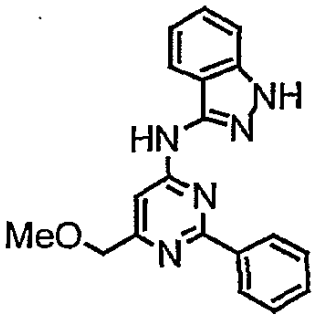
IV-25



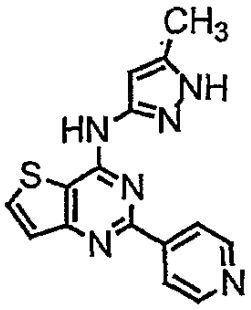
IV-26



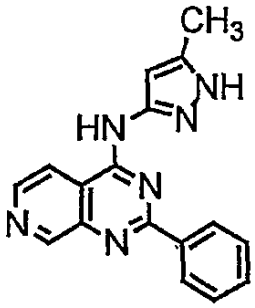
IV-27



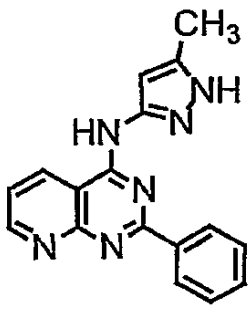
IV-28



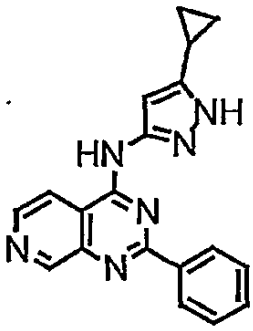
IV-29



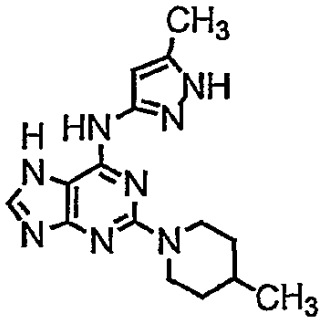
IV-30



IV-31



IV-32



IV-33

또 다른 양태에서는, 본 발명이 화학식 IV의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

본 발명의 한 국면은 화학식 IV의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IV의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IV의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코겐 합성을 증강시키고/시키거나 혈중 글루코즈 농도를 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다.

또 다른 국면은 화학식 IV의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다.

또 다른 국면은 화학식 IV의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 β-카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 정신분열증을 치료하는데 특히 유용하다.

본 발명의 한 국면은 화학식 IV의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 국면은 화학식 IV의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 암, 예를 들면, 결장암, 난소암 및 유방암을 치료하는데 특히 유용하다.

본 발명의 한 국면은 화학식 IV의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 CDK-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

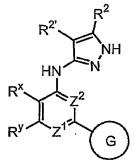
또 다른 국면은 화학식 IV의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, CDK-2 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 암, 알츠하이머병, 재협착증, 혈관형성 과정, 사구체신염, 사이토메갈로바이러스, HIV, 헤르페스, 건선, 아테롬성 동맥경화증, 탈모증 및 자가면역 질병, 예를 들면, 류마티스성 관절염을 치료하는데 특히 유용하다.

또 다른 방법은 특정 생물학적 샘플을, GSK-3, 오로라 또는 CDK-2를 억제시키는데 유효한 양의 화학식 IV의 GSK-2 또는 오로라 억제제, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플 중에서 GSK-3, 오로라, 또는 CDK-2 활성을 억제시키는 것에 관한 것이다.

GSK-3, 오로라, 또는 CDK-2의 억제에 관해 전술된 방법, 또는 이로 인해 완화된 질병의 치료 방법 각각은 상기 언급된 바와 같은 화학식 IV의 바람직한 화합물을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양태는 다음 화학식 V의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭에 관한 것이다:

화학식 V



상기 화학식 V에서,

Z^1은 N, CR^a 또는 CH이고, Z^2는 N 또는 CH인데, 단 Z^1 및 Z^2 중의 하나는 질소이고;

G는 환 C 또는 환 D이고;

환 C는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 및 1,2,4-트리아지닐 환 중에서 선택되는데, 이러한 환 C는 -R^1 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 오르토 치환체를 가지며, 환 C 상의 모든 치환 가능한 비-오르토 탄소 위치가 -R^5에 의해 독립적으로 치환되고, 환 C 상의 2개의 인접한 치환체는 임의로 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 또는 6원 환을 형성하며, 이러한 융합된 환은 할로, 옥소 또는 -R^8에 의해 임의로 치환되고;

환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5원 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환상 헤테로원자를 갖는다]인데, 이러한 환 D는 치환 가능한 모든 환상 탄소에서 옥소 또는 -R^5에 의해 치환되고 치환 가능한 모든 환상 질소에서 -R^4에 의해 치환되는데, 단 환 D가 6원 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, -R^5는 환 D의 각 오르토 탄소 위치에서 수소이며;

R^1은 -할로, -CN, -NO_2, T-V-R^6, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 환, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 환 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택되는데, 이러한 페닐, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 환은 각각, 할로, 옥소 및 -R^8 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹에 의해 임의로 치환되고, 상기 C_{1-6} 지방족 그룹은 할로, 시아노, 니트로 또는 산소에 의해 임의로 치환되거나 또는 R^1 및 이와 인접한 치환체는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 환 C에 융합된 환을 형성하며;

R^x 및 R^y는 T-R^3 중에서 독립적으로 선택되거나 또는 R^x 및 R^y는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 8원 환을 형성하며, R^x 및 R^y에 의해 형성된 상기 융합된 환 상의 치환 가능한 모든 탄소가 옥소 또는 T-R^3에 의해 치환되고, R^x 및 R^y에 의해 형성된 상기 환 상의 치환 가능한 모든 질소가 R^4에 의해 치환되며;

T는 원자가 결합 또는 C_{1-4} 알킬리덴 쇄이고;

R^2 및 $R^{2'}$는 -R 및 -T-W-R^6 중에서 독립적으로 선택되거나 또는 R^2 및 $R^{2'}$는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 8원 환을 형성하며, R^2 및 $R^{2'}$에 의해 형성된 상기 융합된 환 상의 각각의 치환 가능한 탄소가 할로, 옥소, -CN, -NO_2, -R^7 또는 -V-R^6에 의해 치환되고, R^2 및 $R^{2'}$에 의해 형성된 상기 환 상의 치환 가능한 모든 질소가 R^4에 의해 치환되며;

R^3은 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, -CO_2R, -COCOR, -$COCH_2$COR, -NO_2, -CN, -S(O)R, -S(O)$_2$R, -SR, -N(R^4)$_2$, -CON(R^7)$_2$, -SO_2N(R^7)$_2$, -OC(=O)R, -N(R^7)COR, -N(R^7)CO_2(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -N(R^4)N(R^4)$_2$, -C=NN(R^4)$_2$, -C=N-OR, -N(R^7)CON(R^7)$_2$, -N(R^7)SO_2N(R^7)$_2$, -N(R^4)SO_2R 및 -OC(=O)N(R^7)$_2$ 중에서 선택되고;

R은 각각, 수소, 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 또는 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^4는 각각, -R^7, -COR^7, -CO_2(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -CON(R^7)$_2$ 및 -SO_2R^7 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 상의 2개의 R^4가 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^5는 각각, -R, -할로, -OR, -C(=O)R, -CO_2R, -COCOR, -NO_2, -CN, -S(O)R, -SO_2R, -SR, -N(R^4)$_2$, -CON(R^4)$_2$, -SO_2N(R^4)$_2$, -OC(=O)R, -N(R^4)COR, -N(R^4)CO_2(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -N(R^4)N(R^4)$_2$, -C=NN(R^4)$_2$, -C=N-OR, -N(R^4)CON(R^4)$_2$, -N(R^4)SO_2N(R^4)$_2$, -N(R^4)SO_2R 및 -OC(=O)N(R^4)$_2$ 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^5 및 이와 인접한 치환체는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 환 C에 융합된 환을 형성하며;

V는 -O-, -S-, -SO-, -SO$_2$-, -N(R^6)SO$_2$-, -SO$_2$N(R^6)-, -N(R^6)-, -CO-, -CO$_2$-, -N(R^6)CO-, -N(R^6)C(O)O-, -N(R^6)CON(R^6)-, -N(R^6)SO$_2$N(R^6)-, -N(R^6)N(R^6)-, -C(O)N(R^6)-, -OC(O)N(R^6)-, -C(R^6)$_2$O-, -C(R^6)$_2$S-, -C(R^6)$_2$SO-, -C(R^6)$_2$SO$_2$-, -C(R^6)$_2$SO$_2$N(R^6)-, -C(R^6)$_2$N(R^6)-, -C(R^6)$_2$N(R^6)C(O)-, -C(R^6)$_2$N(R^6)C(O)O-, -C(R^6)=NN(R^6)-, -C(R^6)=N-O-, -C(R^6)$_2$N(R^6)N(R^6)-, -C(R^6)$_2$N(R^6)SO$_2$N(R^6)-, 또는 -C(R^6)$_2$N(R^6)CON(R^6)-이고;

W는 -C(R^6)$_2$O-, -C(R^6)$_2$S-, -C(R^6)$_2$SO-, -C(R^6)$_2$SO$_2$-, -C(R^6)$_2$SO$_2$N(R^6)-, -C(R^6)$_2$N(R^6)-, -CO-, -CO$_2$-, -C(R^6)OC(O)-, -C(R^6)OC(O)N(R^6)-, -C(R^6)$_2$N(R^6)CO-, -C(R^6)$_2$N(R^6)C(O)O-, -C(R^6)=NN(R^6)-, -C(R^6)=N-O-, -C(R^6)$_2$N(R^6)N(R^6)-, -C(R^6)$_2$N(R^6)SO$_2$N(R^6)-, -C(R^6)$_2$N(R^6)CON(R^6)- 또는 -CON(R^6)-이며;

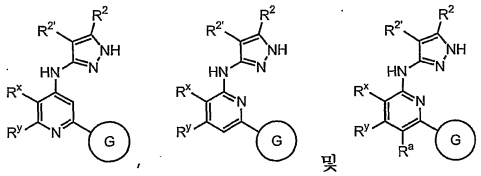
R^{6}은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C$_{1-4}$ 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^6 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^{7}은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C$_{1-6}$ 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^7 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하며;

R^{8}은 각각, 임의로 치환된 C$_{1-4}$ 지방족 그룹, -OR^6, -SR^6, -COR^6, -SO$_2$R^6, -N(R^6)$_2$, -N(R^6)N(R^6)$_2$, -CN, -NO$_2$, -CON(R^6)$_2$ 및 -CO$_2$R^6 중에서 독립적으로 선택되고;

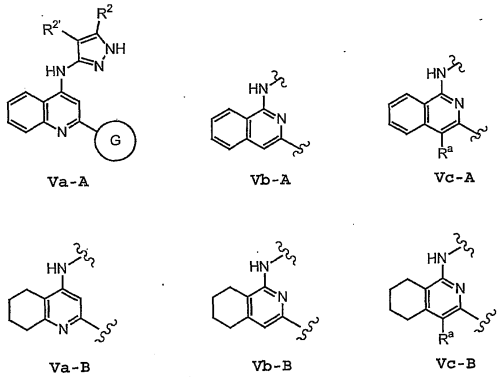
R^{a}는 할로, -OR, -C(=O)R, -CO$_2$R, -COCOR, -NO$_2$, -CN, -S(O)R, -SO$_2$R, -SR, -N(R^4)$_2$, -CON(R^4)$_2$, -SO$_2$N(R^4)$_2$, -OC(=O)R, -N(R^4)COR, -N(R^4)CO$_2$(임의로 치환된 C$_{1-6}$ 지방족 그룹), -N(R^4)N(R^4)$_2$, -C=NN(R^4)$_2$, -C=N-OR, -N(R^4)CON(R^4)$_2$, -N(R^4)SO$_2$N(R^4)$_2$, -N(R^4)SO$_2$R, -OC(=O)N(R^4)$_2$, 또는 C$_{1-6}$ 지방족 그룹, C$_{6-10}$ 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 또는 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 선택된다.

화학식 V의 화합물은 다음에 제시된 바와 같이 Z^1 및 Z^{2}를 구체화함으로써 나타낼 수 있다:



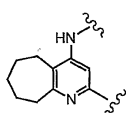
Va 및 Vb 및 Vc

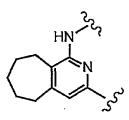
화학식 V의 R^x 및 R^y 그룹이 함께 융합된 환을 형성하는 경우, 바람직한 R^x/R^y 환에는 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5원, 6원, 7원 또는 8원 불포화 또는 부분 불포화 환이 포함되는데, 이러한 R^x/R^y 환은 임의로 치환된다. 이는 피리딘 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공한다. 화학식 V의 바람직한 바이사이클릭 환 시스템의 예는 다음에 제시된다:

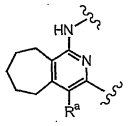


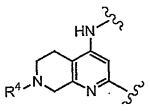
Va-A Vb-A Vc-A

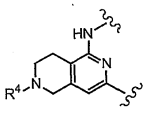
Va-B Vb-B Vc-B

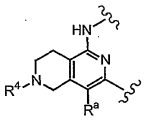

Va-C

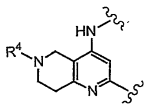

Vb-C

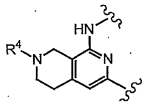

Vc-C

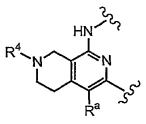

Va-D

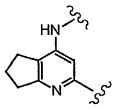

Vb-D

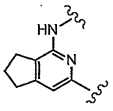

Vc-D

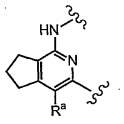

Va-E

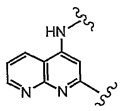

Vb-E

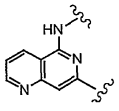

Vc-E

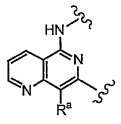

Va-F

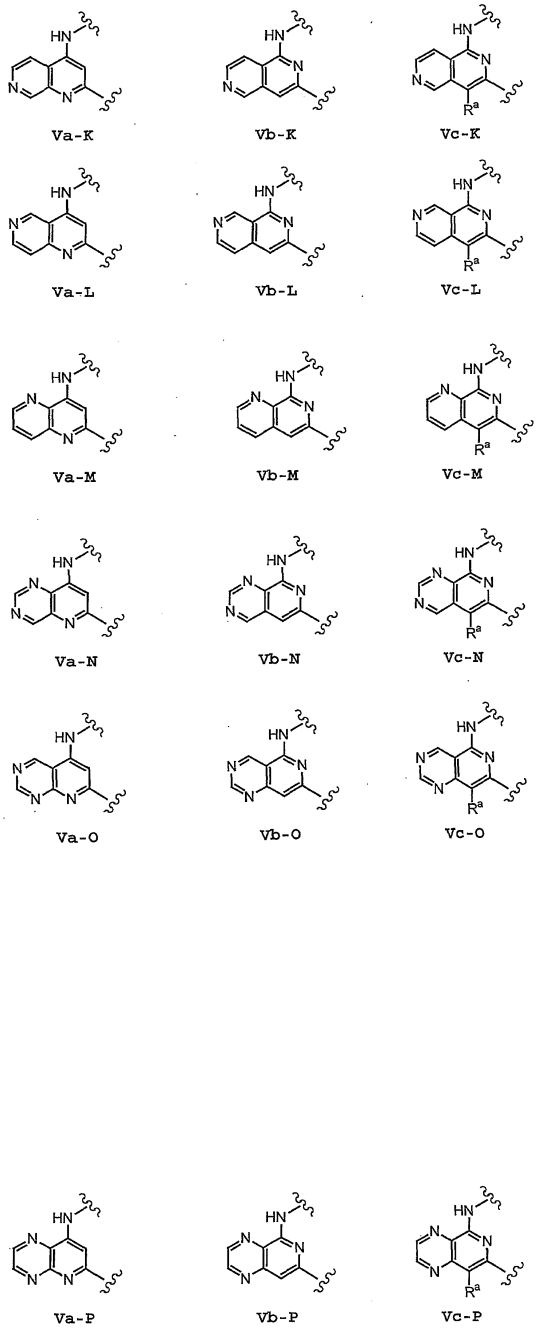

Vb-F


Vc-F


Va-J


Vb-J


Vc-J

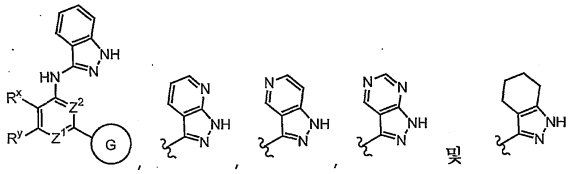


화학식 V의 보다 바람직한 바이사이클릭 환 시스템에는 Va-A, Vb-A, Vc-A, Va-B, Vb-B, Vc-B, Va-D, Vb-D, Vc-D, Va-E, Vb-E, Vc-E, Va-J, Vb-J, Vc-J, Va-K, Vb-K, Vc-K, Va-L, Vb-L, Vc-L, Va-M, Vb-M 및 Vc-M, 가장 바람직하게는 Va-A, Vb-A, Vc-A, Va-B, Vb-B 및 Vc-B가 포함된다.

화학식 V의 모노사이클릭 피리딘 환 시스템에서, 바람직한 R^x 그룹에는 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는 C_{1-4} 지방족 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필 또는 t-부틸이 포함된다. 바람직한 R^y 그룹에는 $T-R^3$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고 R^3은 -R, $-N(R^4)_2$ 또는 -OR이다]이 포함된다. R^3이 -R 또는 -OR인 경우, 바람직한 R은 C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 바람직한 R^y의 예에는 2-피리딜, 4-피리딜, 피페리디닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 임의로 치환된 페닐, 예를 들면, 페닐 또는 할로 치환된 페닐, 및 메톡시메틸이 포함된다.

화학식 V의 바이사이클릭 환 시스템에서, R^x 및 R^y 가 함께 형성시킨 환은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 적합한 치환체에는 -R, 할로, -OR, -C(=O)R, -CO_2R, -COCOR, -NO_2, -CN, -S(O)R, -SO_2R, -SR, -$N(R^4)_2$, -$CON(R^4)_2$, -$SO_2N(R^4)_2$, -OC(=O)R, -$N(R^4)$COR, -$N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -$N(R^4)N(R^4)_2$, -C=NN$(R^4)_2$, -C=N-OR, -$N(R^4)CON(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2$R 또는 -OC(=O)$N(R^4)_2$ [여기서, R 및 R^4는 상기 정의된 바와 같다]가 포함된다. 바람직한 R^x/R^y 환 치환체에는 -할로, -R, -OR, -COR, -CO_2R, -$CON(R^4)_2$, -CN 또는 -$N(R^4)_2$ [여기서, R은 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹이다]이 포함된다.

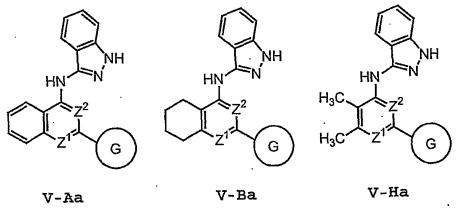
화학식 V의 R^2 및 $R^{2'}$ 그룹은 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 V 화합물로 예시된다:



화학식 V의 $R^2/R^{2'}$ 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음들 중의 하나 이상이 포함된다: -할로, -$N(R^4)_2$, -C_{1-4}알킬, -C_{1-4} 할로알킬, -NO_2, -O(C_{1-4} 알킬), -CO_2(C_{1-4} 알킬), -CN, -SO_2(C_{1-4} 알킬), -SO_2NH_2, -OC(O)NH_2, -NH_2SO_2(C_{1-4} 알킬), -NHC(O)(C_{1-4} 알킬), -C(O)NH_2 및 -CO(C_{1-4} 알킬) [여기서, (C_{1-4} 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기 (C_{1-4} 알킬) 그룹이 메틸이다.

상기 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한 R^2 그룹에는 수소, C_{1-4} 지방족 그룹, 알콕시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노카보닐, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 페닐아미노카보닐 및 (N-헤테로사이클릴)카보닐이 포함된다. 이러한 바람직한 R^2 치환체의 예로는 메틸, 사이클로프로필, 에틸, 이소프로필, 프로필, t-부틸, 사이클로펜틸, 페닐, CO_2H, CO_2CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$, $CONHCH(CH_3)_2$, $CONHCH_2CH=CH_2$, $CONHCH_2CH_2OCH_3$, $CONHCH_2Ph$, CONH(사이클로헥실), $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n-C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n-C_3H_7)_2$, CO(3-메톡시메틸피롤리딘-1-일), CONH(3-톨릴), CONH(4-톨릴), $CONHCH_3$, CO(모르폴린-1-일), CO(4-메틸피페라진-1-일), $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$ 및 CO(피페리딘-1-일)이 있다. 바람직한 $R^{2'}$ 그룹은 수소이다.

보다 바람직한 화학식 V의 환 시스템은 다음과 같으며, 이는 상기 언급된 바와 같이 치환될 수 있고, R^2 및 $R^{2'}$ 는 피라졸 환과 함께, 임의로 치환된 인다졸 환을 형성하며; R^x 및 R^y 는 각각 메틸이거나 또는 R^x 및 R^y 는 피리딘 환과 함께, 임의로 치환된 퀴놀린, 이소퀴놀린, 테트라하이드로퀴놀린 또는 테트라하이드로이소퀴놀린 환을 형성한다:



V-Aa V-Ba V-Ha

G가 환 C인 경우, 바람직한 화학식 V의 환 C 그룹은 페닐 및 피리디닐이다. 환 C 상의 2개의 인접한 치환체가 함께 융합된 환을 형성하는 경우, 환 C가 바이사이클릭 환 시스템에 함유된다. 바람직한 융합 환에는 벤조 또는 피리도 환이 포함된다. 이러한 환은 바람직하게는, 환 C의 오르토 및 메타 위치에서 융합된다. 바람직한 바이사이클릭 환 C 시스템의 예에는 나프틸 및 이소퀴놀리닐이 포함된다. 바람직한 R^1 그룹에는 -할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$ 또는 $-NHSO_2R^6$이 포함된다. R^1이 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹인 경우, 가장 바람직한 임의의 치환체는 할로겐이다. 바람직한 R^1 그룹의 예로는 $-CF_3$, -Cl, -F, -CN, $-COCH_3$, $-OCH_3$, -OH, $-CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CF_2CH_3$, 사이클로헥실, t-부틸, 이소프로필, 사이클로프로필, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-OC(O)NH_2$, $-NHSO_2CH_3$ 및 $-OCF_3$가 있다.

환 C 상의 바람직한 R^5 치환체에는 존재하는 경우, -할로, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ 및 $-N(R^4)SO_2R$이 포함된다. 보다 바람직한 R^5 치환체에는 -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 지방족 그룹), $-N(C_{1-4}$ 지방족$)_2$, $-O(C_{1-4}$ 지방족 그룹), C_{1-4} 지방족 및 $-CO_2(C_{1-4}$ 지방족)이 포함된다. 이러한 바람직한 R^5 치환체의 예로는 -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, -OEt, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸 및 $-CO_2Et$가 있다.

G가 환 D인 경우, 바람직한 화학식 V에서의 환 D 모노사이클릭 환에는 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 티에닐, 아제파닐 및 모르폴리닐 환이 포함된다. 환 D 상의 2개의 인접한 치환체가 함께 융합된 환을 형성하는 경우, 이러한 환 D 시스템은 바이사이클릭이다. 바람직한 화학식 V에서의 환 D 바이사이클릭 환에는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸이 포함된다. 보다 바람직한 바이사이클릭 환 D 시스템에는 나프틸 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

화학식 V의 환 D 상의 바람직한 치환체에는 다음들 중의 하나 이상이 포함된다: 할로, 옥소, CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, $-C(O)R$, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹. 보다 바람직한 환 D 치환체에는 -할로, -CN, -옥소, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R$, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 환 D 치환체의 예로는 -OH, 페닐, 메틸, CH_2OH, CH_2CH_2OH, 피롤리디닐, OPh, CF_3, $C\equiv CH$, Cl, Br, F, I, NH_2, $C(O)CH_3$, i-프로필, 3급-부틸, SEt, OMe, $N(Me)_2$, 메틸렌 디옥시 및 에틸렌 디옥시가 있다.

바람직한 화학식 V의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 C가 $-R^5$에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸, 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐 환 중에서 선택되고, R^1이 -할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$ 또는 $-NHSO_2R^6$이거나; 또는 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 티에닐, 아제파닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^x이 수소 또는 C_{1-4} 지방족이고 R^y가 $T-R^3$이거나, 또는 R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 0 내지 2개의 환 질소를 갖는, 임의로 치환된 5원 내지 7원 불포화 또는 부분 불포화 환을 형성하며;

(c) $R^{2'}$가 수소이고 R^2가 수소, 또는 아릴, 헤테로아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이거나, 또는 R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성한다.

보다 바람직한 화학식 V의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 C가 $-R^5$에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸 환이고, R^1이 -할로, C_{1-6} 할로지방족 그룹, C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐 또는 -CN이거나; 또는 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^x이 수소 또는 메틸이고 R^y가 -R, $-N(R^4)_2$ 또는 -OR이거나, 또는 R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, -R, -할로, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 또는 $-OC(=O)N(R^4)_2$에 의해 임의로 치환된 벤조 환 또는 5원 내지 7원 부분 불포화 카보사이클로 환을 형성하며;

(c) $R^{2'}$가 수소이고 R^2가 수소, 또는 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이거나, 또는 R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성하며;

(d) 환 D가 옥소 또는 R^5에 의해 치환되고, R^5가 각각, -할로, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ 및 $-N(R^4)SO_2R$ 중에서 독립적으로 선택된다.

보다 더 바람직한 화학식 V 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

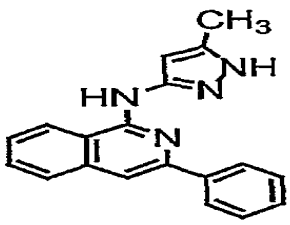
(a) 환 C가 $-R^5$에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸 환이고, R^1이 -할로, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹, 또는 -CN이거나; 또는 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^x가 수소 또는 메틸이고 R^y가 메틸, 메톡시메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸, 알킬-, 또는 2-피리딜, 4-피리딜, 피페리디닐 및 페닐 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이거나, 또는 R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 할로, CN, 옥소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, (C_{1-6} 알킬)카보닐, (C_{1-6} 알킬)설포닐, 모노- 또는 디알킬아미노, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐옥시, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴에 의해 임의로 치환된 벤조 환 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성하며;

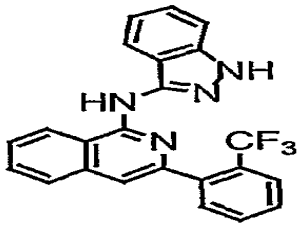
(c) R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, -할로, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), -CN, $-SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)NH_2$ 또는 $-CO(C_{1-4}$ 알킬)[여기서, (C_{1-4} 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 알킬 그룹이다]에 의해 임의로 치환된 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성하며;

(d) 환 D가 옥소 또는 R^5에 의해 치환되고, R^5가 각각, -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 지방족 그룹), $-N(C_{1-4}$ 지방족$)_2$, $-O(C_{1-4}$ 지방족 그룹), C_{1-4} 지방족 및 $-CO_2(C_{1-4}$ 지방족) 중에서 독립적으로 선택된다.

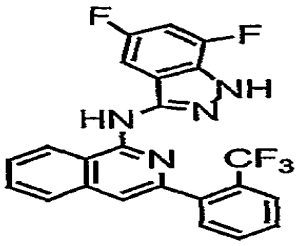
대표적인 화학식 V의 화합물이 다음 표 4에 제시되어 있다:



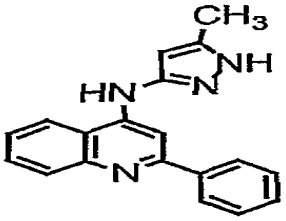
V-1



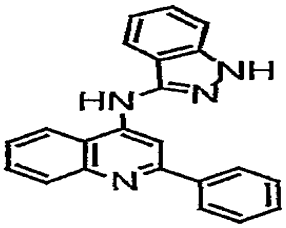
V-2



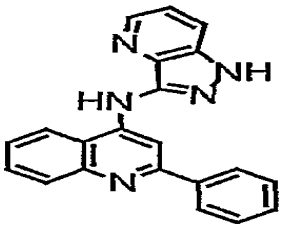
V-3



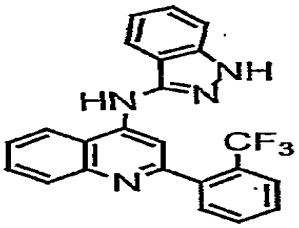
V-4



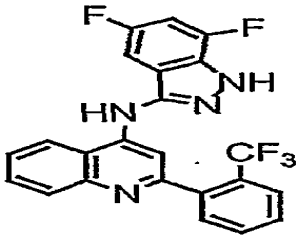
V-5



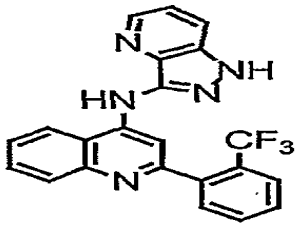
V-6



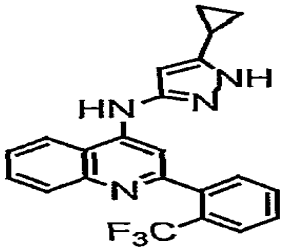
V-7



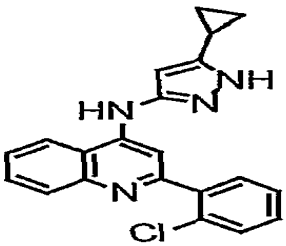
V-8



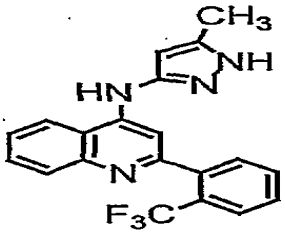
V-9



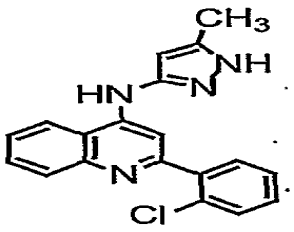
V-10



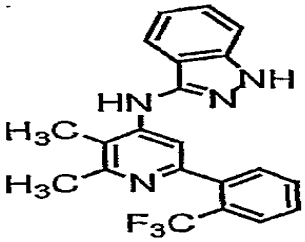
V-11



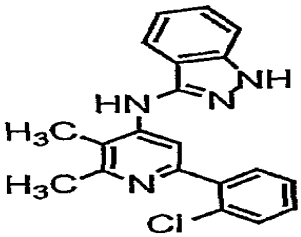
V-12



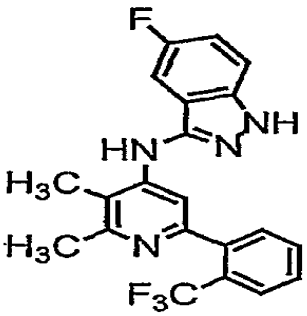
V-13



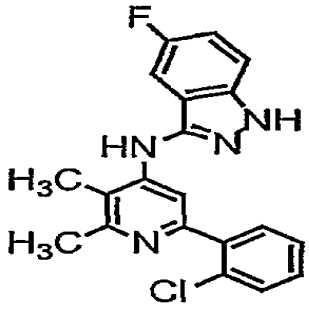
V-14



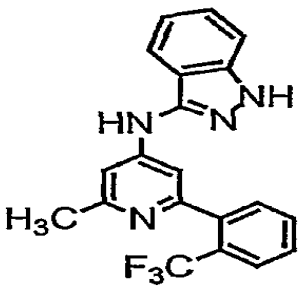
V-15



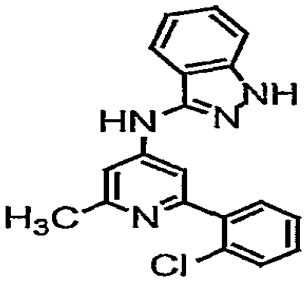
V-16



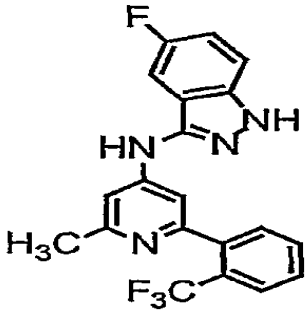
V-17



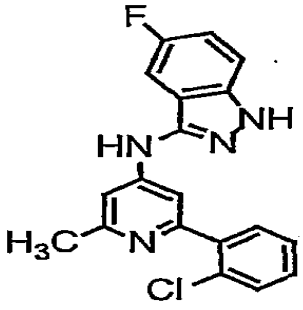
V-18



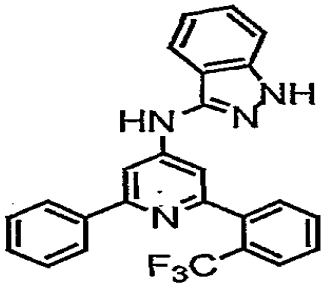
V-19



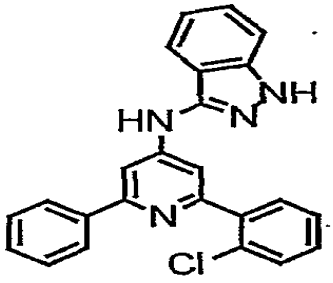
V-20



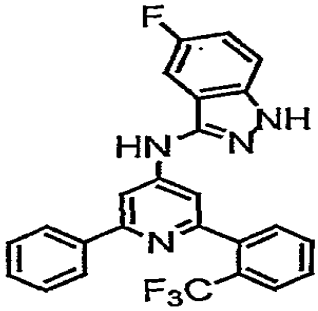
V-21



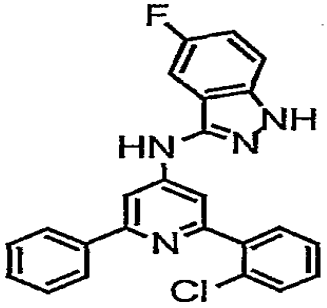
V-22



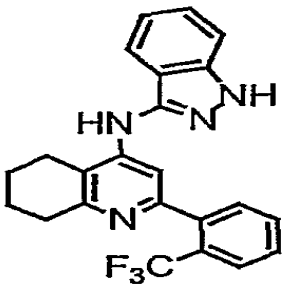
V-23



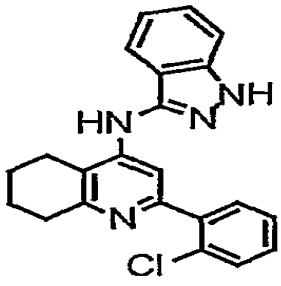
V-24



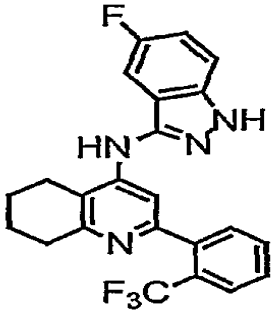
V-25



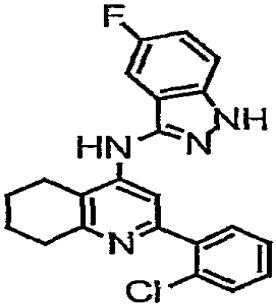
V-26



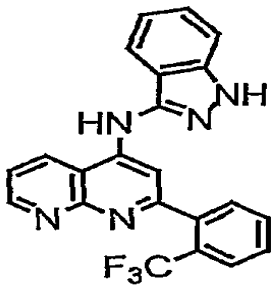
V-27



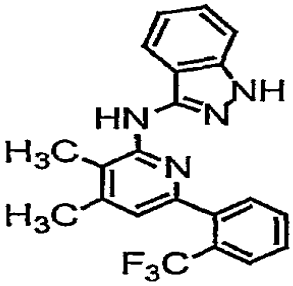
V-28



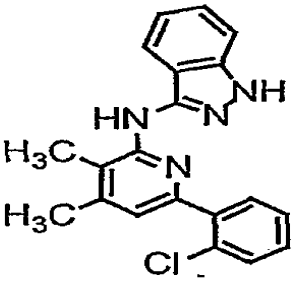
V-29



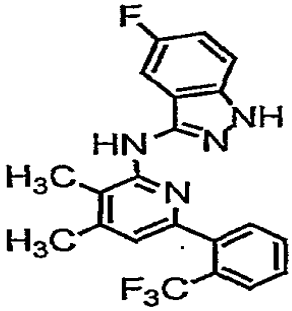
V-30



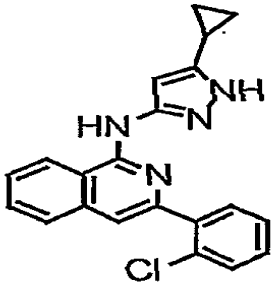
V-31



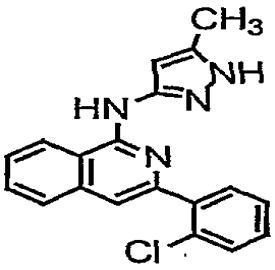
V-32



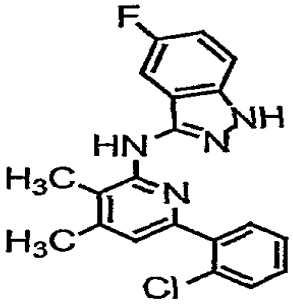
V-33



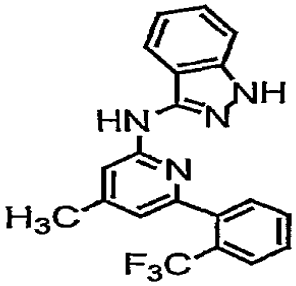
V-34



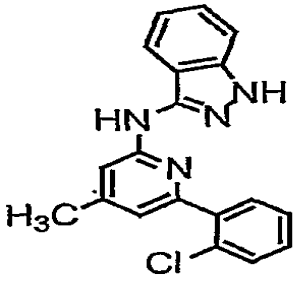
V-35



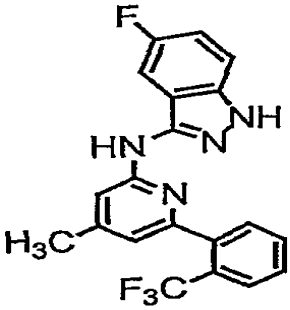
V-36



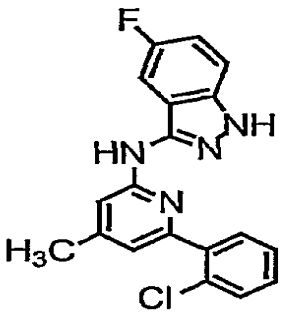
V-37



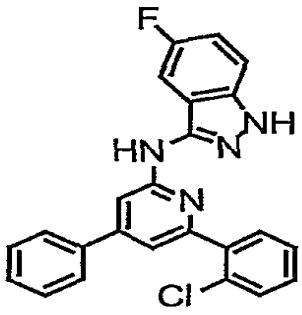
V-38



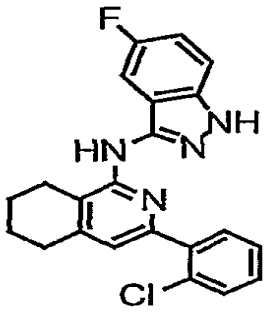
V-39



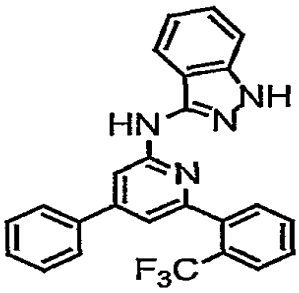
V-40



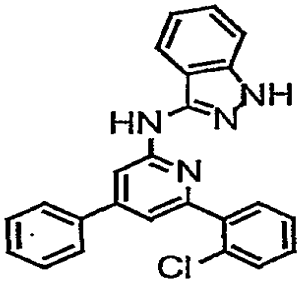
V-41



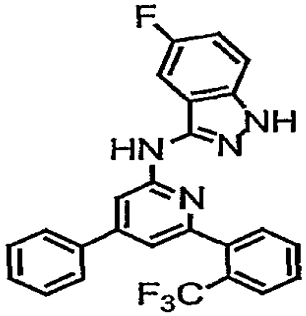
V-42



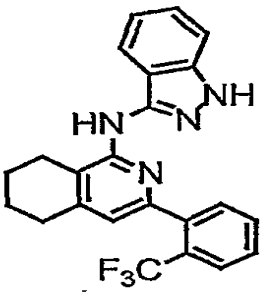
V-43



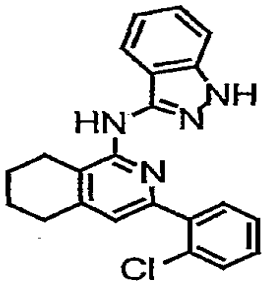
V-44



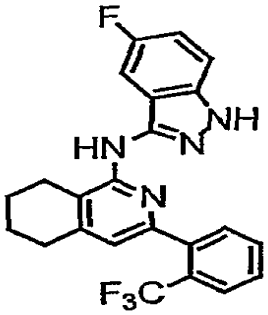
V-45



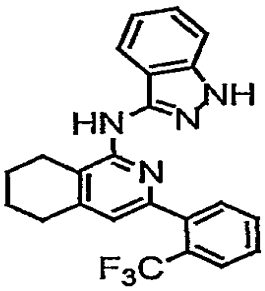
V-46



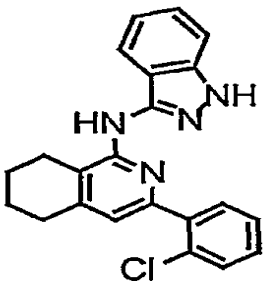
V-47



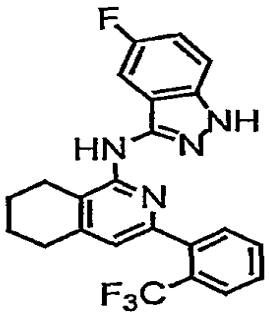
V-48



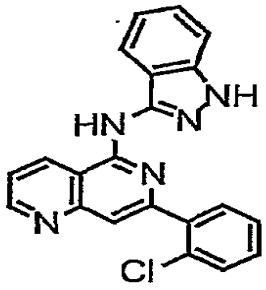
V-49



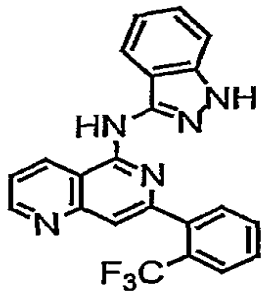
V-50



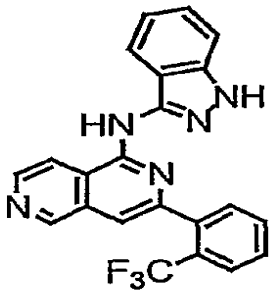
V-51



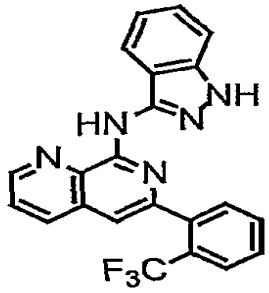
V-52



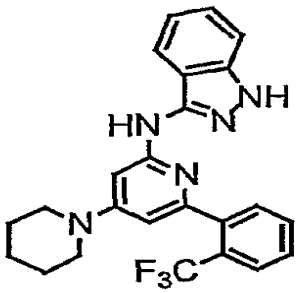
V-53



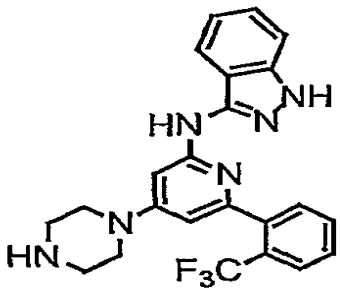
V-54



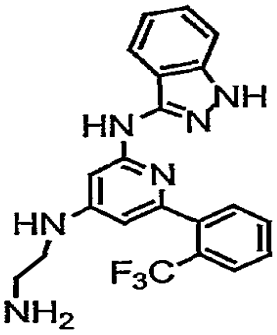
V-55



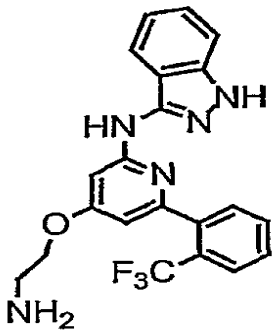
V-56



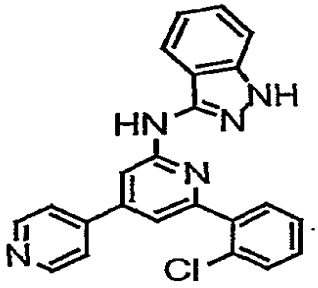
V-57



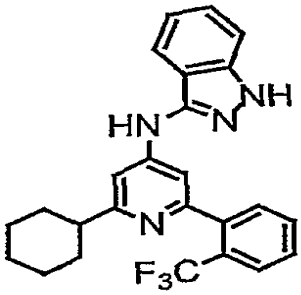
V-58



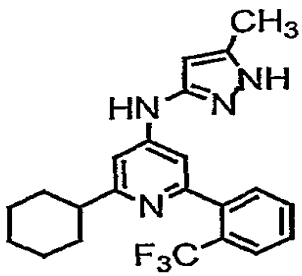
V-59



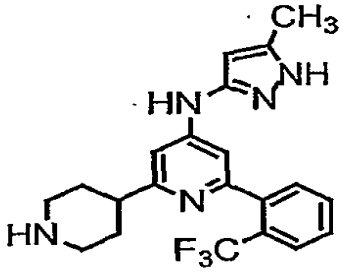
V-60



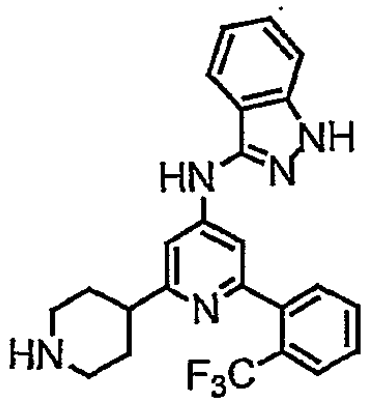
V-61



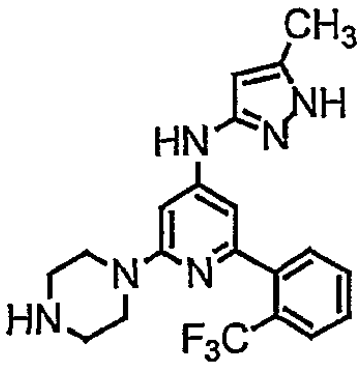
V-62



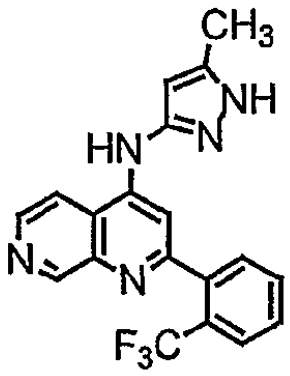
V-63



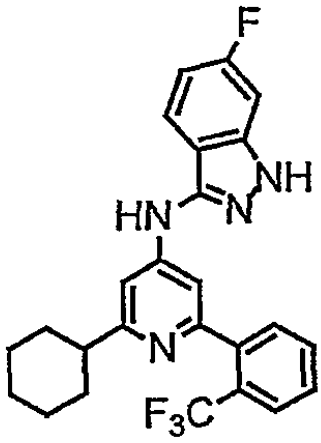
V-64



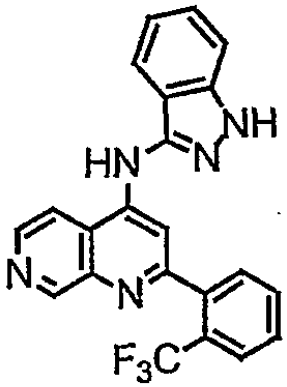
V-65



V-66



V-67



V-68

또 다른 양태에서는, 본 발명이 화학식 V의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

본 발명의 한 국면은 화학식 V의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 V의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 사용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 V의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코겐 합성을 증강시키고/시키거나 혈중 글루코즈 농도를 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다.

또 다른 국면은 화학식 V의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다.

또 다른 국면은 화학식 V의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 β-카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 정신분열증을 치료하는데 특히 유용하다.

본 발명의 한 국면은 화학식 V의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 국면은 화학식 V의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 암, 예를 들면, 결장암, 난소암 및 유방암을 치료하는데 특히 유용하다.

본 발명의 한 국면은 화학식 V의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 CDK-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

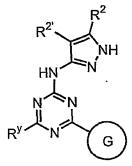
또 다른 국면은 화학식 V의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, CDK-2 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 암, 알츠하이머병, 재협착증, 혈관형성 과정, 사구체신염, 사이토메갈로바이러스, HIV, 헤르페스, 건선, 아테롬성 동맥경화증, 탈모증 및 자가면역 질병, 예를 들면, 류마티스성 관절염을 치료하는데 특히 유용하다.

또 다른 방법은 특정 생물학적 샘플을, GSK-3, 오로라 또는 CDK-2를 억제시키는데 유효한 양의 화학식 V의 GSK-2 또는 오로라 억제제, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플 중에서 GSK-3, 오로라 또는 CDK-2 활성을 억제시키는 것에 관한 것이다.

GSK-3, 오로라 또는 CDK-2의 억제에 관해 전술된 방법, 또는 이로 인해 완화된 질병의 치료 방법 각각은 상기 언급된 바와 같은 화학식 V의 바람직한 화합물을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양태는 다음 화학식 VI의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭에 관한 것이다:

화학식 VI



상기 화학식 VI에서,

G는 환 C 또는 환 D이고;

환 C는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 및 1,2,4-트리아지닐 환 중에서 선택되는데, 이러한 환 C는 -R^1 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 오르토 치환체를 가지며, 환 C 상의 모든 치환 가능한 비-오르토 탄소 위치가 -R^5에 의해 독립적으로 치환되고, 환 C 상의 2개의 인접한 치환체는 임의로 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 또는 6원 환을 형성하며, 이러한 융합된 환은 할로, 옥소 또는 -R^8에 의해 임의로 치환되고;

환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5원 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환상 헤테로원자를 갖는다]인데, 이러한 환 D는 치환 가능한 모든 환상 탄소에서 옥소 또는 -R^5에 의해 치환되고 치환 가능한 모든 환상 질소에서 -R^4에 의해 치환되는데, 단 환 D가 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환인 경우, -R^5는 환 D의 각 오르토 탄소 위치에서 수소이며;

R^1은 -할로, -CN, $-NO_2$, T-V-R^6, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 환, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 환 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택되는데, 이러한 페닐, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 환은 각각, 할로, 옥소 및 -R^8 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹에 의해 임의로 치환되고, 상기 C_{1-6} 지방족 그룹은 할로, 시아노, 니트로 또는 산소에 의해 임의로 치환되거나 또는 R^1 및 이와 인접한 치환체는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 환 C에 융합된 환을 형성하며;

R^y는 T-$R^{3'}$ 이며;

T는 원자가 결합 또는 C_{1-4} 알킬리덴 쇄이고;

R^2 및 $R^{2'}$는 -R 및 -T-W-R^6 중에서 독립적으로 선택되거나 또는 R^2 및 $R^{2'}$는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 8원 환을 형성하며, R^2 및 $R^{2'}$에 의해 형성된 상기 융합된 환 상의 각각의 치환 가능한 탄소가 할로, 옥소, -CN, $-NO_2$, -R^7 또는 -V-R^6에 의해 치환되고, R^2 및 $R^{2'}$에 의해 형성된 상기 환 상의 치환 가능한 모든 질소가 R^4에 의해 치환되며;

$R^{3'}$은 C_{1-6} 지방족 그룹, C_{3-10} 카보사이클릴, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 또는 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이고;

R은 각각, 수소, 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 또는 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^4는 각각, -R^7, -COR^7, -CO_2(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -$CON(R^7)_2$ 및 -SO_2R^7 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 상의 2개의 R^4가 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^5는 각각, -R, -할로, -OR, -C(=O)R, -CO_2R, -COCOR, -NO_2, -CN, -S(O)R, -SO_2R, -SR, -$N(R^4)_2$, -$CON(R^4)_2$, -$SO_2N(R^4)_2$, -OC(=O)R, -$N(R^4)COR$, -$N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -$N(R^4)N(R^4)_2$, -C=NN$(R^4)_2$, -C=N-OR, -$N(R^4)CON(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2$R 및 -OC(=O)N$(R^4)_2$ 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^5 및 이와 인접한 치환체는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 환 C에 융합된 환을 형성하며;

V는 -O-, -S-, -SO-, -SO_2-, -$N(R^6)SO_2$-, -$SO_2N(R^6)$-, -$N(R^6)$-, -CO-, -CO_2-, -$N(R^6)CO$-, -$N(R^6)C(O)O$-, -$N(R^6)CON(R^6)$-, -$N(R^6)SO_2N(R^6)$-, -$N(R^6)N(R^6)$-, -$C(O)N(R^6)$-, -$OC(O)N(R^6)$-, -$C(R^6)_2O$-, -$C(R^6)_2S$-, -$C(R^6)_2SO$-, -$C(R^6)_2SO_2$-, -$C(R^6)_2SO_2N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)C(O)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)C(O)O$-, -$C(R^6)$=NN(R^6)-, -$C(R^6)$=N-O-, -$C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$-, 또는 -$C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)$-이고;

W는 -$C(R^6)_2O$-, -$C(R^6)_2S$-, -$C(R^6)_2SO$-, -$C(R^6)_2SO_2$-, -$C(R^6)_2SO_2N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)$-, -CO-, -CO_2-, -$C(R^6)OC(O)$-, -$C(R^6)OC(O)N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)CO$-, -$C(R^6)_2N(R^6)C(O)O$-, -$C(R^6)$=NN(R^6)-, -$C(R^6)$=N-O-, -$C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)$- 또는 -$CON(R^6)$-이며;

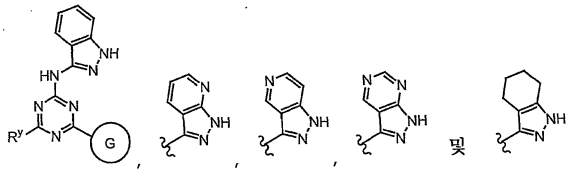
R^6은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^6 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^7은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^7 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하며;

R^8은 각각, 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹, -OR^6, -SR^6, -COR^6, -SO_2R^6, -$N(R^6)_2$, -$N(R^6)N(R^6)_2$, -CN, -NO_2, -$CON(R^6)_2$ 및 -CO_2R^6 중에서 독립적으로 선택된다.

화학식 VI의 바람직한 R^y 그룹에는 T-$R^{3'}$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고 $R^{3'}$ 은 C_{1-6} 지방족 그룹, C_{3-10} 카보사이클릴, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 또는 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이다]이 포함된다. 바람직한 $R^{3'}$ 은 C_{3-6} 카보사이클릴, 페닐 및 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 바람직한 R^y 의 예에는 2-피리딜, 4-피리딜, 피페리디닐, 모르폴리닐, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 및 임의로 치환된 페닐, 예를 들면, 페닐 또는 할로 치환된 페닐이 포함된다.

화학식 VI의 R^2 및 $R^{2'}$ 그룹은 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 VI 화합물로 예시된다:



화학식 VI의 $R^2/R^{2'}$ 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음들 중의 하나 이상이 포함된다: -할로, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), -CN, $-SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)NH_2$ 및 $-CO(C_{1-4}$ 알킬)[여기서, (C_{1-4} 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기 (C_{1-4} 알킬) 그룹은 메틸이다.

상기 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 화학식 VI의 바람직한 R^2 그룹에는 수소, C_{1-4} 지방족 그룹, 알콕시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노카보닐, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 페닐아미노카보닐 및 (N-헤테로사이클릴)카보닐이 포함된다. 이러한 바람직한 R^2 치환체의 예로는 메틸, 사이클로프로필, 에틸, 이소프로필, 프로필, t-부틸, 사이클로펜틸, 페닐, CO_2H, CO_2CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$, $CONHCH(CH_3)_2$, $CONHCH_2CH=CH_2$, $CONHCH_2CH_2OCH_3$, $CONHCH_2Ph$, CONH(사이클로헥실), $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n-C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n-C_3H_7)_2$, CO(3-메톡시메틸피롤리딘-1-일), CONH(3-톨릴), CONH(4-톨릴), $CONHCH_3$, CO(모르폴린-1-일), CO(4-메틸피페라진-1-일), $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$ 및 CO(피페리딘-1-일)이 있다. 바람직한 $R^{2'}$ 그룹은 수소이다.

G가 환 C인 경우, 바람직한 화학식 VI에서의 환 C 그룹은 페닐 및 피리디닐이다. 환 C 상의 2개의 인접한 치환체가 함께 융합된 환을 형성하는 경우, 환 C가 바이사이클릭 환 시스템에 함유된다. 바람직한 융합 환에는 벤조 또는 피리도 환이 포함된다. 이러한 환은 바람직하게는, 환 C의 오르토 및 메타 위치에서 융합된다. 바람직한 바이사이클릭 환 C 시스템의 예에는 나프틸 및 이소퀴놀리닐이 포함된다. 바람직한 R^1 그룹에는 -할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$ 또는 $-NHSO_2R^6$이 포함된다. R^1이 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹인 경우, 가장 바람직한 임의의 치환체는 할로겐이다. 바람직한 R^1 그룹의 예로는 $-CF_3$, -Cl, -F, -CN, $-COCH_3$, $-OCH_3$, -OH, $-CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CF_2CH_3$, 사이클로헥실, t-부틸, 이소프로필, 사이클로프로필, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-OC(O)NH_2$, $-NHSO_2CH_3$ 및 $-OCF_3$가 있다.

환 C 상의 바람직한 R^5 치환체에는 존재하는 경우, -할로, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ 및 $-N(R^4)SO_2R$이 포함된다. 보다 바람직한 R^5 치환체에는 -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 지방족 그룹), $-N(C_{1-4}$ 지방족)$_2$, $-O(C_{1-4}$ 지방족 그룹), C_{1-4} 지방족 및 $-CO_2(C_{1-4}$ 지방족)이 포함된다. 이러한 바람직한 R^5 치환체의 예로는 -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, -OEt, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸 및 $-CO_2Et$이 있다.

G가 환 D인 경우, 바람직한 화학식 VI에서의 환 D 모노사이클릭 환에는 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 티에닐, 아제파닐 및 모르폴리닐 환이 포함된다. 환 D 상의 2개의 인접한 치환체가 함께 융합된 환을 형성하는 경우, 이러한 환 D 시스템은 바이사이클릭이다. 바람직한 화학식 VI에서의 환 D 바이사이클릭 환에는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸이 포함된다. 보다 바람직한 바이사이클릭 환 D 시스템에는 나프틸 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

화학식 VI의 환 D 상의 바람직한 치환체에는 다음들 중의 하나 이상이 포함된다: 할로, 옥소, CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, -C(O)R, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹. 보다 바람직한 환 D 치환체에는 -할로, -CN, -옥소, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, -C(O)R, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 환 D 치환체의 예로는 -OH, 페닐, 메틸, CH_2OH, CH_2CH_2OH, 피롤리디닐, OPh, CF_3, C≡CH, Cl, Br, F, I, NH_2, $C(O)CH_3$, i-프로필, 3급-부틸, SEt, OMe, $N(Me)_2$, 메틸렌 디옥시 및 에틸렌 디옥시가 있다.

바람직한 화학식 VI 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 C가 $-R^5$에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸, 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐 환 중에서 선택되고, R^1이 -할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$ 또는 $-NHSO_2R^6$이거나; 또는 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 티에닐, 아제파닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^y가 $T-R^{3'}$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이다]이며;

(c) $R^{2'}$가 수소이고 R^2가 수소, 또는 아릴, 헤테로아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이거나, 또는 R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성한다.

보다 바람직한 화학식 VI 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 C가 $-R^5$에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸 환이고, R^1이 -할로, C_{1-6}할로지방족 그룹, C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐 또는 -CN이거나; 또는 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^y가 $T-R^{3'}$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고 $R^{3'}$은 C_{1-6} 지방족 그룹, C_{3-6} 카보사이클릴, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이다]이며;

(c) $R^{2'}$가 수소이고 R^2가 수소, 또는 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이거나, 또는 R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성하며;

(d) 환 D가 옥소 또는 R^5에 의해 치환되고, R^5가 각각, -할로, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, $-CO_2R$, -CONH(R^4), $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ 및 $-N(R^4)SO_2R$ 중에서 독립적으로 선택된다.

보다 더 바람직한 화학식 VI 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) R^y가 $T-R^{3'}$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고 $R^{3'}$은 C_{1-4} 지방족 그룹, C_{3-6} 카보사이클릴, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이다]이고;

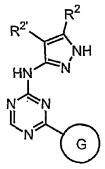
(b) 환 C가 $-R^5$에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸 환이고, R^1이 -할로, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹, 또는 -CN이거나; 또는 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(c) R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, -할로, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), -CN, $-SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)NH_2$ 또는 $-CO(C_{1-4}$ 알킬)[여기서, (C_{1-4} 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 알킬 그룹이다]에 의해 임의로 치환된 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성하며;

(d) 환 D가 옥소 또는 R^5에 의해 치환되고, R^5가 각각, -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 지방족 그룹), $-N(C_{1-4}$ 지방족$)_2$, $-O(C_{1-4}$ 지방족 그룹), C_{1-4} 지방족 및 $-CO_2(C_{1-4}$ 지방족) 중에서 독립적으로 선택된다.

본 발명의 또 다른 양태는 다음 화학식 VIa의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭에 관한 것이다:

화학식 VIa



상기 화학식 VIa에서,

G는 환 C 또는 환 D이고;

환 C는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 및 1,2,4-트리아지닐 환 중에서 선택되는데, 이러한 환 C는 $-R^1$ 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 오르토 치환체를 가지며, 환 C 상의 모든 치환 가능한 비-오르토 탄소 위치가 $-R^5$에 의해 독립적으로 치환되고, 환 C 상의 2개의 인접한 치환체는 임의로 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 또는 6원 환을 형성하며, 이러한 융합된 환은 할로, 옥소 또는 $-R^8$에 의해 임의로 치환되고;

환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5원 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환상 헤테로원자를 갖는다]인데, 이러한 환 D는 치환 가능한 모든 환상 탄소에서 옥소 또는 $-R^5$에 의해 치환되고 치환 가능한 모든 환상 질소에서 $-R^4$에 의해 치환되는데, 단 환 D가 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환인 경우, $-R^5$는 환 D의 각 오르토 탄소 위치에서 수소이며;

R^1은 -할로, -CN, $-NO_2$, T-V-R^6, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 환, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 환 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택되는데, 이러한 페닐, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 환은 각각, 할로, 옥소 및 -R^8 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹에 의해 임의로 치환되고, 상기 C_{1-6} 지방족 그룹은 할로, 시아노, 니트로 또는 산소에 의해 임의로 치환되거나 또는 R^1 및 이와 인접한 치환체는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 환 C에 융합된 환을 형성하며;

T는 원자가 결합 또는 C_{1-4} 알킬리덴 쇄이고;

R^2 및 $R^{2'}$ 는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 8원 환을 형성하며, R^2 및 $R^{2'}$ 에 의해 형성된 상기 융합된 환 상의 각각의 치환 가능한 탄소가 할로, 옥소, -CN, $-NO_2$, -R^7 또는 -V-R^6 에 의해 치환되고, R^2 및 $R^{2'}$ 에 의해 형성된 상기 환 상의 치환 가능한 모든 질소가 R^4 에 의해 치환되며;

R은 각각, 수소, 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 또는 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^4는 각각, -R^7, -COR^7, $-CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-CON(R^7)_2$ 및 $-SO_2R^7$ 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 상의 2개의 R^4 가 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^5는 각각, -R, -할로, -OR, -C(=O)R, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, -S(O)R, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, -OC(=O)R, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^5 및 이와 인접한 치환체는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 환 C에 융합된 환을 형성하며;

V는 -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, -CO-, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, 또는 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이고;

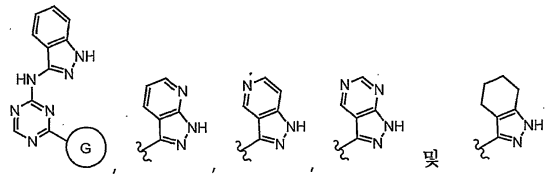
W는 $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, -CO-, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 또는 $-CON(R^6)-$ 이며;

R^6은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^6 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^7은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^7 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하며;

R^8은 각각, 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, -CN, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$ 및 $-CO_2R^6$ 중에서 독립적으로 선택된다.

화학식 VIa의 R^2 및 $R^{2'}$ 그룹에 의해 형성된 바람직한 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 VIa 화합물로 예시된다:



$R^2/R^{2'}$ 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음들 중의 하나 이상이 포함된다: -할로, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$할로알킬, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), -CN, $-SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)NH_2$ 및 $-CO(C_{1-4}$ 알킬)[여기서, (C_{1-4} 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기 (C_{1-4} 알킬) 그룹이 메틸이다.

G가 환 C인 경우, 바람직한 화학식 VIa에서의 환 C 그룹은 페닐 및 피리디닐이다. 환 C 상의 2개의 인접한 치환체가 함께 융합된 환을 형성하는 경우, 환 C가 바이사이클릭 환 시스템에 함유된다. 바람직한 융합 환에는 벤조 또는 피리도 환이 포함된다. 이러한 환은 바람직하게는, 환 C의 오르토 및 메타 위치에서 융합된다. 바람직한 바이사이클릭 환 C 시스템의 예에는 나프틸 및 이소퀴놀리닐이 포함된다. 바람직한 R^1 그룹에는 -할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$ 또는 $-NHSO_2R^6$이 포함된다. R^1이 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹인 경우, 가장 바람직한 임의의 치환체는 할로겐이다. 바람직한 R^1 그룹의 예로는 $-CF_3$, -Cl, -F, -CN, $-COCH_3$, $-OCH_3$, -OH, $-CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CF_2CH_3$, 사이클로헥실, t-부틸, 이소프로필, 사이클로프로필, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-OC(O)NH_2$, $-NHSO_2CH_3$ 및 $-OCF_3$가 있다.

환 C 상의 바람직한 R^5 치환체에는 존재하는 경우, -할로, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ 및 $-N(R^4)SO_2R$이 포함된다. 보다 바람직한 R^5 치환체에는 -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 지방족 그룹), $-N(C_{1-4}$ 지방족)$_2$, $-O(C_{1-4}$ 지방족 그룹), C_{1-4} 지방족 및 $-CO_2(C_{1-4}$ 지방족)이 포함된다. 이러한 바람직한 R^5 치환체의 예로는 -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, -OEt, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸 및 $-CO_2Et$이 있다.

G가 환 D인 경우, 바람직한 화학식 VIa에서의 환 D 모노사이클릭 환에는 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 티에닐, 아제파닐 및 모르폴리닐 환이 포함된다. 환 D 상의 2개의 인접한 치환체가 함께 융합된 환을 형성하는 경우, 이러한 환 D 시스템은 바이사이클릭이다. 바람직한 화학식 VIa에서의 환 D 바이사이클릭 환에는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸이 포함된다. 보다 바람직한 바이사이클릭 환 D 시스템에는 나프틸 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

화학식 VIa의 환 D 상의 바람직한 치환체에는 다음들 중의 하나 이상이 포함된다: 할로, 옥소, CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, $-C(O)R$, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹. 보다 바람직한 환 D 치환체에는 -할로, -CN, -옥소, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R$, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 환 D 치환체의 예로는 -OH, 페닐, 메틸, CH_2OH, CH_2CH_2OH, 피롤리디닐, OPh, CF_3, $C\equiv CH$, Cl, Br, F, I, NH_2, $C(O)CH_3$, i-프로필, 3급-부틸, SEt, OMe, $N(Me)_2$, 메틸렌 디옥시 및 에틸렌 디옥시가 있다.

바람직한 화학식 VIa 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 C가 $-R^5$에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸, 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐 환 중에서 선택되고, R^1이 -할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$ 또는 $-NHSO_2R^6$이거나; 또는 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 티에닐, 아제파닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성한다.

보다 바람직한 화학식 VIa 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 C가 -R^5에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸 환이고, R^1이 -할로, C_{1-6}할로지방족 그룹, C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐 또는 -CN이거나; 또는 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, -할로, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), -CN, $-SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)NH_2$ 또는 $-CO(C_{1-4}$ 알킬)[여기서, (C_{1-4} 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 알킬 그룹이다]에 의해 임의로 치환된 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성하며;

(c) 환 D가 옥소 또는 R^5에 의해 치환되고, R^5가 각각, -할로, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ 및 $-N(R^4)SO_2R$ 중에서 독립적으로 선택된다.

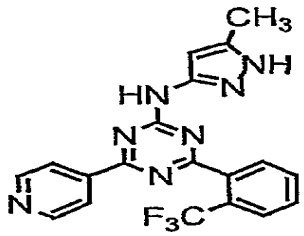
보다 더 바람직한 화학식 VIa 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 C가 -R^5에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸 환이고, R^1이 -할로, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹, 또는 -CN이거나; 또는 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

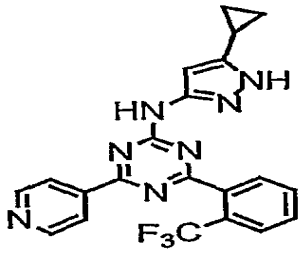
(b) R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, -할로, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), -CN, $-SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)NH_2$ 또는 $-CO(C_{1-4}$ 알킬)[여기서, (C_{1-4} 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 알킬 그룹이다]에 의해 임의로 치환된 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성하며;

(c) 환 D가 옥소 또는 R^5에 의해 치환되고, R^5가 각각, -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 지방족 그룹), $-N(C_{1-4}$ 지방족$)_2$, $-O(C_{1-4}$ 지방족 그룹), C_{1-4} 지방족 및 $-CO_2(C_{1-4}$ 지방족) 중에서 독립적으로 선택된다.

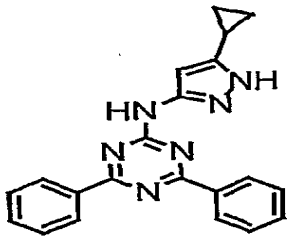
대표적인 화학식 VI 및 VIa의 화합물이 다음 표 5에 제시되어 있다:



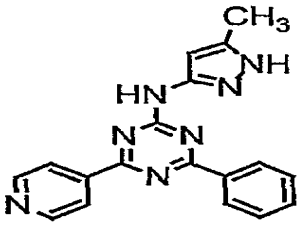
VI-1



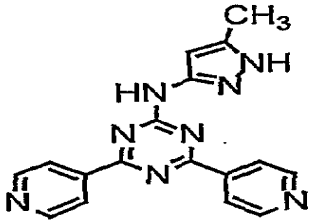
VI-2



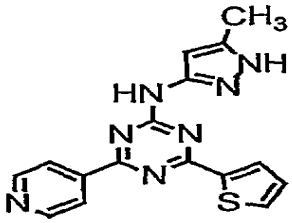
VI-3



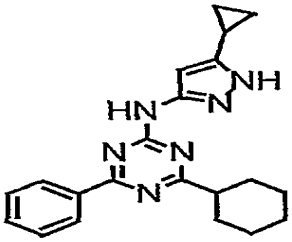
VI-4



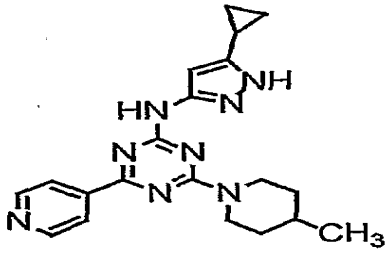
VI-5



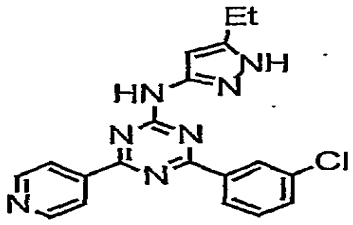
VI-6



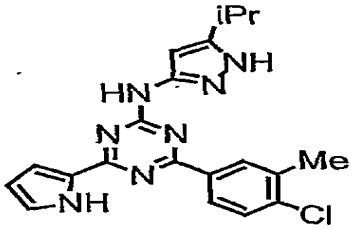
VI-7



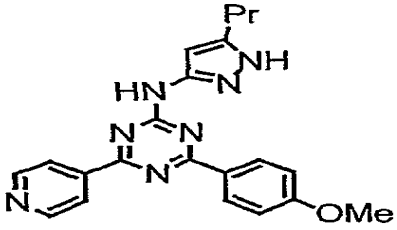
VI-8



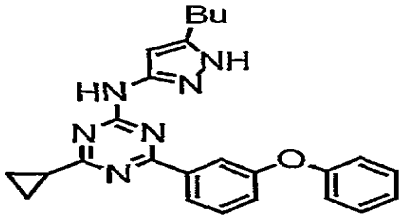
VI-9



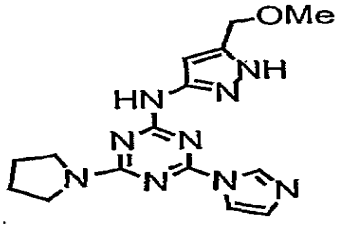
VI-10



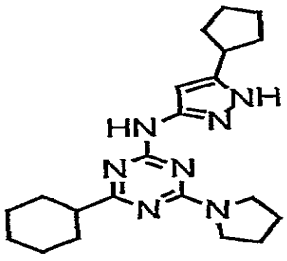
VI-11



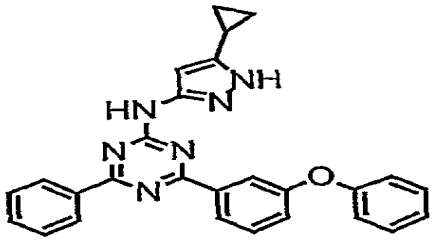
VI-12



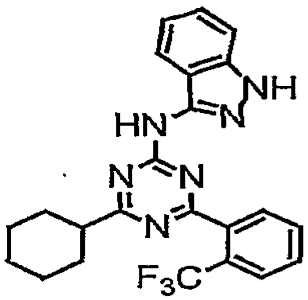
VI-13



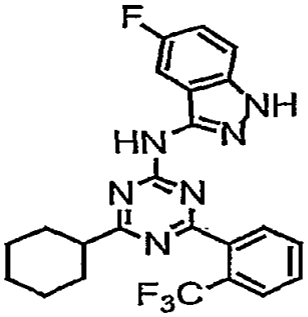
VI-14



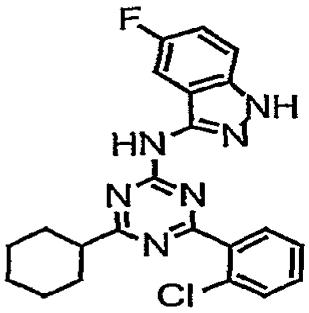
VI-15



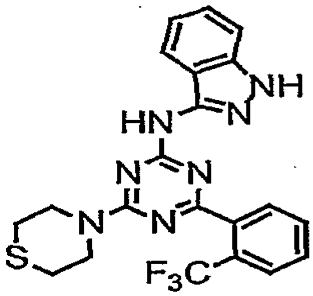
VI-16



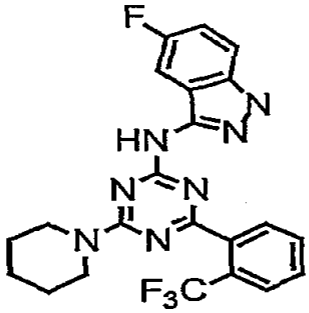
VI-17



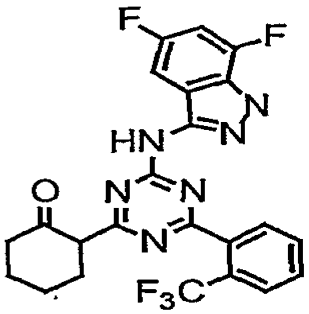
VI-18



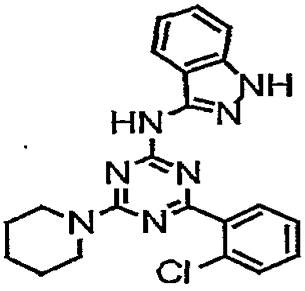
VI-19



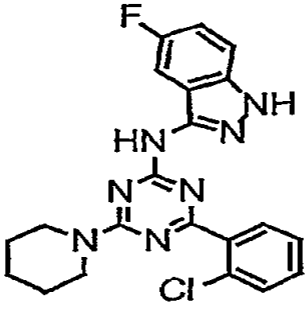
VI-20



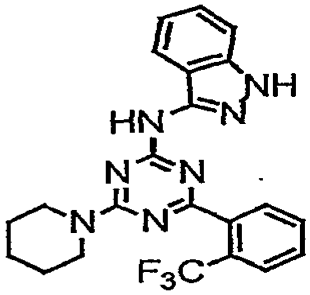
VI-21



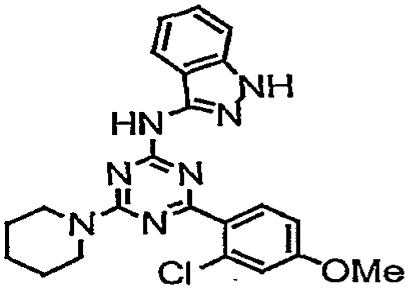
VI-22



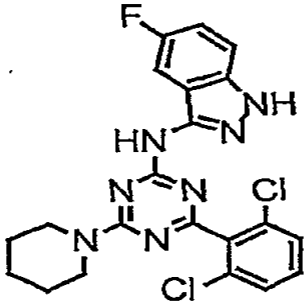
VI-23



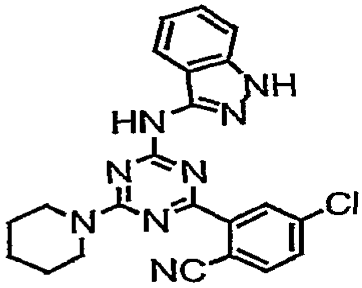
VI-24



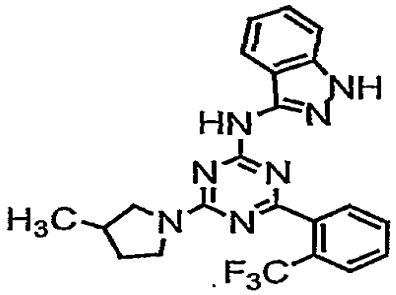
VI-25



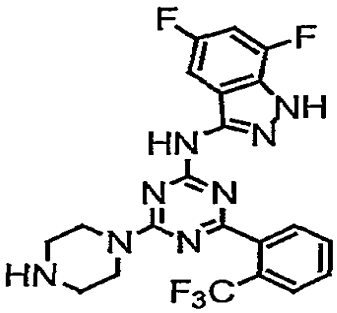
VI-26



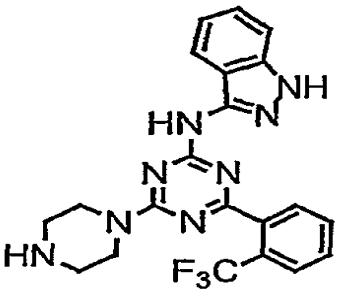
VI-27



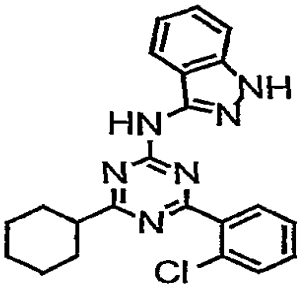
VI-28



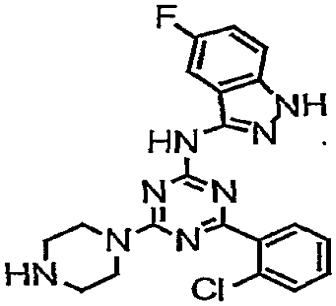
VI-29



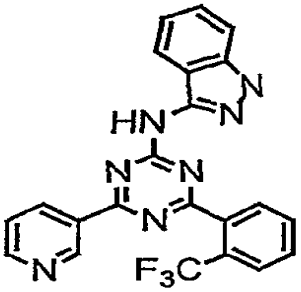
VI-30



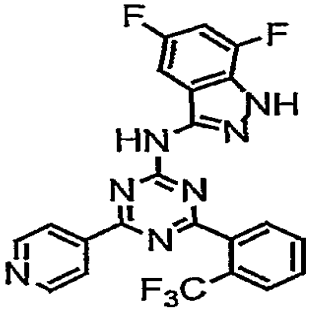
VI-31



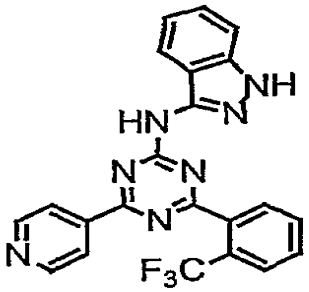
VI-32



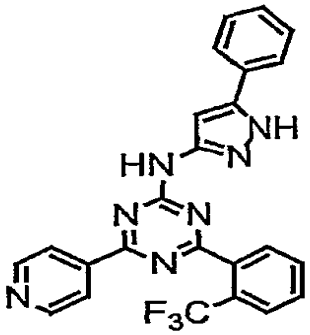
VI-33



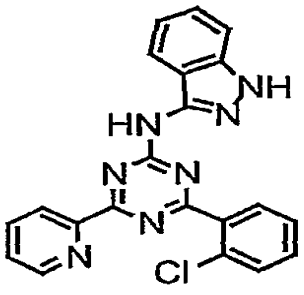
VI-34



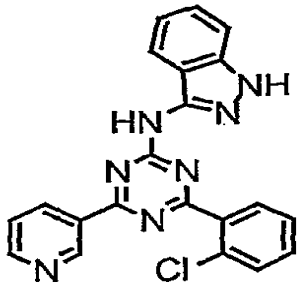
VI-35



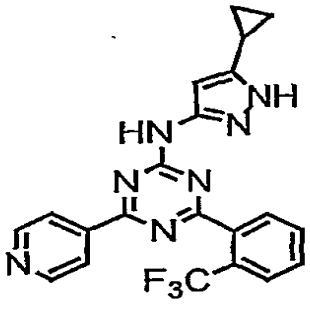
VI-36



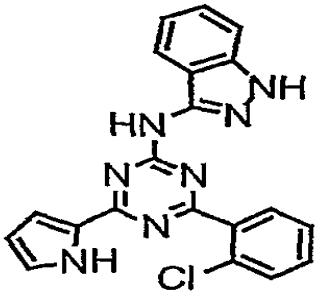
VI-37



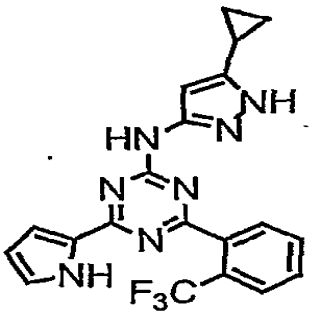
VI-38



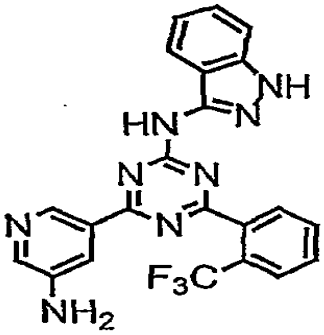
VI-39



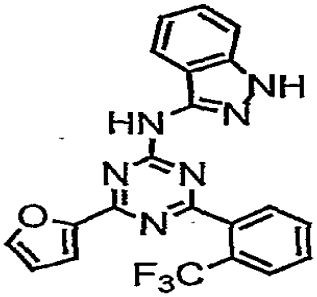
VI-40



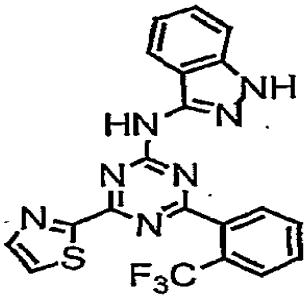
VI-41



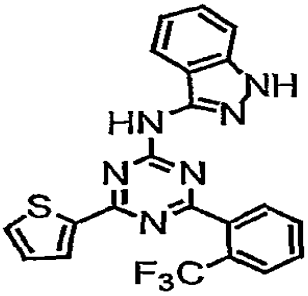
VI-42



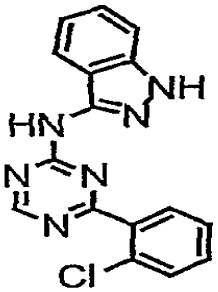
VI-43



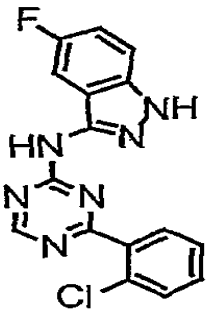
VI-44



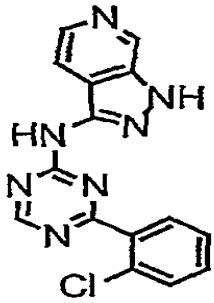
VI-45



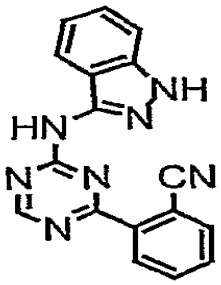
VIa-1



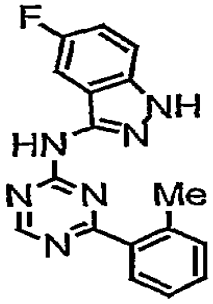
VIa-2



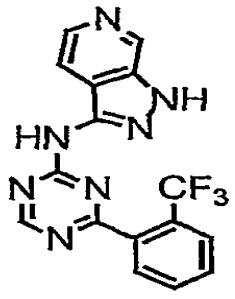
VIa-3



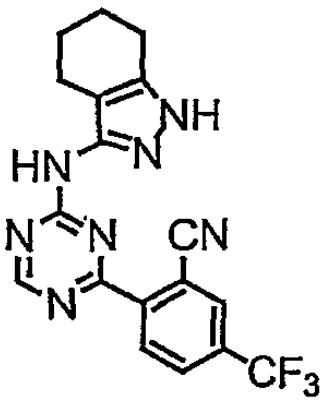
VIa-4



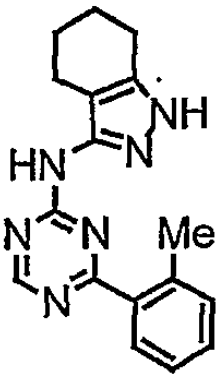
VIa-5



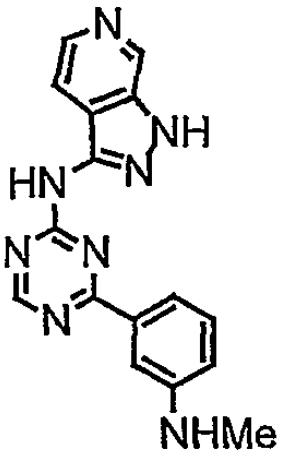
VIa-6



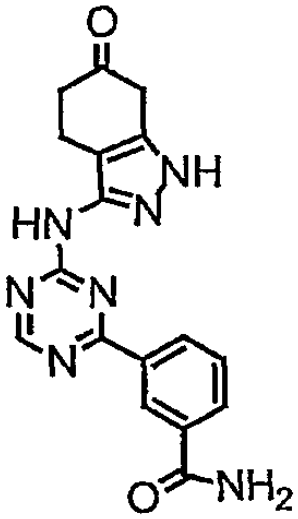
VIa-7



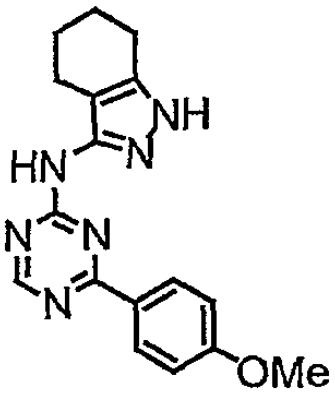
VIa-8



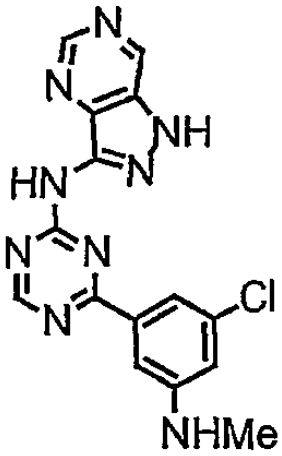
VIa-9



VIa-10



VIa-11



VIa-12

또 다른 양태에서는, 본 발명이 화학식 VI 또는 VIa의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

본 발명의 한 국면은 화학식 VI 또는 VIa의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 VI 또는 VIa의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 VI 또는 VIa의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코겐 합성을 증강시키고/시키거나 혈중 글루코즈 농도를 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다.

또 다른 국면은 화학식 VI 또는 VIa의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다.

또 다른 국면은 화학식 VI 또는 VIa의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 β-카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 정신분열증을 치료하는데 특히 유용하다.

본 발명의 한 국면은 화학식 VI 또는 VIa의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 국면은 화학식 VI 또는 VIa의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 암, 예를 들면, 결장암, 난소암 및 유방암을 치료하는데 특히 유용하다.

본 발명의 한 국면은 화학식 VI 또는 VIa의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 CDK-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

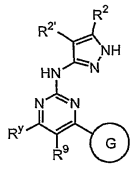
또 다른 국면은 화학식 VI 또는 VIa의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, CDK-2 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 암, 알츠하이머병, 재협착증, 혈관형성 과정, 사구체신염, 사이토메갈로바이러스, HIV, 헤르페스, 건선, 아테롬성 동맥경화증, 탈모증 및 자가면역 질병, 예를 들면, 류마티스성 관절염을 치료하는데 특히 유용하다.

또 다른 방법은 특정 생물학적 샘플을, GSK-3, 오로라 또는 CDK-2를 억제시키는데 유효한 양의 화학식 VI 또는 VIa의 GSK-2 또는 오로라 억제제, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플 중에서 GSK-3, 오로라 또는 CDK-2 활성을 억제시키는 것에 관한 것이다.

GSK-3, 오로라 또는 CDK-2의 억제에 관해 전술된 방법, 또는 이로 인해 완화된 질병의 치료 방법 각각은 상기 언급된 바와 같은 화학식 VI 또는 VIa의 바람직한 화합물을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양태는 다음 화학식 VII의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭에 관한 것이다:

화학식 VII



상기 화학식 VII에서,

G는 환 C 또는 환 D이고;

환 C는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 및 1,2,4-트리아지닐 환 중에서 선택되는데, 이러한 환 C는 -R^1 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 오르토 치환체를 가지며, 환 C 상의 모든 치환 가능한 비-오르토 탄소 위치가 -R^5에 의해 독립적으로 치환되고, 환 C 상의 2개의 인접한 치환체는 임의로 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 또는 6원 환을 형성하며, 이러한 융합된 환은 할로, 옥소 또는 -R^8에 의해 임의로 치환되고;

환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5원 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환상 헤테로원자를 갖는다]인데, 이러한 환 D는 치환 가능한 모든 환상 탄소에서 옥소 또는 $-R^5$에 의해 치환되고 치환 가능한 모든 환상 질소에서 $-R^4$에 의해 치환되는데, 단 환 D가 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환인 경우, $-R^5$는 환 D의 각 오르토 탄소 위치에서 수소이며;

R^1은 -할로, -CN, $-NO_2$, $T-V-R^6$, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 환, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 환 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택되는데, 이러한 페닐, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 환은 각각, 할로, 옥소 및 $-R^8$ 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹에 의해 임의로 치환되고, 상기 C_{1-6} 지방족 그룹은 할로, 시아노, 니트로 또는 산소에 의해 임의로 치환되거나 또는 R^1 및 이와 인접한 치환체는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 환 C에 융합된 환을 형성하며;

R^y는 수소 또는 $T-R^{3''}$이며;

T는 원자가 결합, 수소 또는 C_{1-4} 알킬리덴 쇄이고;

R^2 및 $R^{2'}$는 $-R$ 및 $-T-W-R^6$ 중에서 독립적으로 선택되거나 또는 R^2 및 $R^{2'}$는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 8원 환을 형성하며, R^2 및 $R^{2'}$에 의해 형성된 상기 융합된 환 상의 각각의 치환 가능한 탄소가 할로, 옥소, -CN, $-NO_2$, $-R^7$ 또는 $-V-R^6$에 의해 치환되고, R^2 및 $R^{2'}$에 의해 형성된 상기 환 상의 치환 가능한 모든 질소가 R^4에 의해 치환되며;

$R^{3''}$은 C_{3-10} 카보사이클릴, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이고;

R은 각각, 수소, 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 또는 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^4는 각각, $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-CON(R^7)_2$ 또는 $-SO_2R^7$ 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 상의 2개의 R^4가 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^5는 각각, -R, -할로, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^5 및 이와 인접한 치환체는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 환 C에 융합된 환을 형성하며;

V는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, 또는 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$이고;

W는 $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 또는 $-CON(R^6)-$이며;

R^6은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^6 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

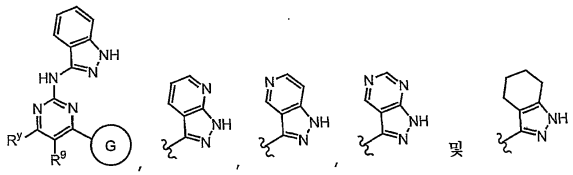
R^7은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^7 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하며;

R^8은 각각, 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$ 및 $-CO_2R^6$ 중에서 독립적으로 선택되고;

R^9는 -R, -할로, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 선택된다.

화학식 VII의 바람직한 R^y 그룹에는 $T-R^{3''}$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이다]이 포함된다. 바람직한 $R^{3''}$ 그룹에는 C_{3-6} 카보사이클릴, 페닐 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이 포함된다. 바람직한 R^y의 예에는 2-피리딜, 4-피리딜, 피페리디닐, 사이클로프로필, 및 임의로 치환된 페닐, 예를 들면, 페닐 또는 할로 치환된 페닐이 포함된다.

화학식 VII의 R^2 및 $R^{2'}$ 그룹은 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 VII 화합물로 예시된다:



$R^2/R^{2'}$ 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음들 중의 하나 이상이 포함된다: -할로, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), -CN, $-SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)NH_2$ 및 $-CO(C_{1-4}$ 알킬)[여기서, (C_{1-4} 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기 (C_{1-4} 알킬) 그룹이 메틸이다.

화학식 VII의 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한 R^2 그룹에는 수소, C_{1-4} 지방족 그룹, 알콕시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노카보닐, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 페닐아미노카보닐 및 (N-헤테로사이클릴)카보닐이 포함된다. 이러한 바람직한 R^2 치환체의 예로는 메틸, 사이클로프로필, 에틸, 이소프로필, 프로필, t-부틸, 사이클로펜틸, 페닐, CO_2H, CO_2CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$, $CONHCH(CH_3)_2$, $CONHCH_2CH=CH_2$, $CONHCH_2CH_2OCH_3$, $CONHCH_2Ph$, CONH(사이클로헥실), $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n-C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n-C_3H_7)_2$, CO(3-메톡시메틸피롤리딘-1-일), CONH(3-톨릴), CONH(4-톨릴), $CONHCH_3$, CO(모르폴린-1-일), CO(4-메틸피페라진-1-일), $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$ 및 CO(피페리딘-1-일)이 있다. 바람직한 $R^{2'}$ 그룹은 수소이다.

G가 환 C인 경우, 바람직한 화학식 VII 환 C 그룹은 페닐 및 피리디닐이다. 환 C 상의 2개의 인접한 치환체가 함께 융합된 환을 형성하는 경우, 환 C가 바이사이클릭 환 시스템에 함유된다. 바람직한 융합 환에는 벤조 또는 피리도 환이 포함된다. 이러한 환은 바람직하게는, 환 C의 오르토 및 메타 위치에서 융합된다. 바람직한 바이사이클릭 환 C 시스템의 예에는 나프틸 및 이소퀴놀리닐이 포함된다. 바람직한 R^1 그룹에는 -할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$ 또는 $-NHSO_2R^6$이 포함된다. R^1이 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹인 경우, 가장 바람직한 임의의 치환체는 할로겐이다. 바람직한 R^1 그룹의 예로는 $-CF_3$, -Cl, -F, -CN, $-COCH_3$, $-OCH_3$, -OH, $-CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CF_2CH_3$, 사이클로헥실, t-부틸, 이소프로필, 사이클로프로필, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-OC(O)NH_2$, $-NHSO_2CH_3$ 및 $-OCF_3$가 있다.

환 C 상의 바람직한 R^5 치환체에는 존재하는 경우, -할로, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ 및 $-N(R^4)SO_2R$이 포함된다. 보다 바람직한 R^5 치환체에는 -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 지방족 그룹), $-N(C_{1-4}$ 지방족$)_2$, $-O(C_{1-4}$ 지방족 그룹), C_{1-4} 지방족 및 $-CO_2(C_{1-4}$ 지방족)이 포함된다. 이러한 바람직한 R^5 치환체의 예로는 -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, -OEt, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸 및 $-CO_2$Et이 있다.

G가 환 D인 경우, 바람직한 화학식 VII에서의 환 D 모노사이클릭 환에는 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 티에닐, 아제파닐 및 모르폴리닐 환이 포함된다. 환 D 상의 2개의 인접한 치환체가 함께 융합된 환을 형성하는 경우, 이러한 환 D 시스템은 바이사이클릭이다. 바람직한 화학식 VII 환 D 바이사이클릭 환에는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸이 포함된다. 보다 바람직한 바이사이클릭 환 D 시스템에는 나프틸 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

환 D 상의 바람직한 치환체에는 다음들 중의 하나 이상이 포함된다: 할로, 옥소, CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, $-C(O)R$, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹. 보다 바람직한 환 D 치환체에는 -할로, -CN, -옥소, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R$, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 환 D 치환체의 예로는 -OH, 페닐, 메틸, CH_2OH, CH_2CH_2OH, 피롤리디닐, OPh, CF_3, C≡CH, Cl, Br, F, I, NH_2, $C(O)CH_3$, i-프로필, 3급-부틸, SEt, OMe, $N(Me)_2$, 메틸렌 디옥시 및 에틸렌 디옥시가 있다.

바람직한 화학식 VII 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 C가 $-R^5$에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸, 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐 환 중에서 선택되고, R^1이 -할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$ 또는 $-NHSO_2R^6$이거나; 또는 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 티에닐, 아제파닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 환 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^y가 $T-R^{3''}$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이다]이며;

(c) $R^{2'}$가 수소이고 R^2가 수소, 또는 아릴, 헤테로아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이거나, 또는 R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성한다.

보다 바람직한 화학식 VII 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 C가 -R^5에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸 환이고, R^1이 -할로, C_{1-6}할로지방족 그룹, C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐 또는 -CN이거나; 또는 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^y가 T-$R^{3''}$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고 $R^{3''}$은 C_{3-6} 카보사이클릴, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이다]이며;

(c) $R^{2'}$가 수소이고 R^2가 수소, 또는 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이거나, 또는 R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성하며;

(d) 환 D가 옥소 또는 R^5에 의해 치환되고, R^5가 각각, -할로, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ 및 $-N(R^4)SO_2R$ 중에서 독립적으로 선택된다.

보다 더 바람직한 화학식 VII 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

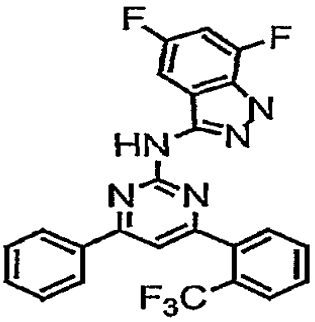
(a) R^y가 T-$R^{3''}$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고 $R^{3''}$은 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이다]이고;

(b) 환 C가 -R^5에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸 환이고, R^1이 -할로, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹, 또는 -CN이거나; 또는 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

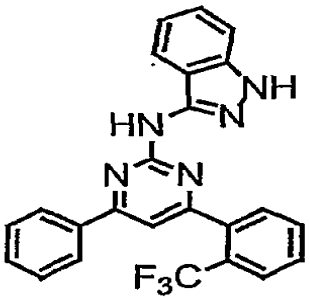
(c) R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, -할로, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), -CN, $-SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)NH_2$ 또는 $-CO(C_{1-4}$ 알킬)[여기서, (C_{1-4} 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 알킬 그룹이다]에 의해 임의로 치환된 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성하며;

(d) 환 D가 옥소 또는 R^5에 의해 치환되고, R^5가 각각, -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 지방족 그룹), $-N(C_{1-4}$ 지방족$)_2$, $-O(C_{1-4}$ 지방족 그룹), C_{1-4} 지방족 및 $-CO_2(C_{1-4}$ 지방족) 중에서 독립적으로 선택된다.

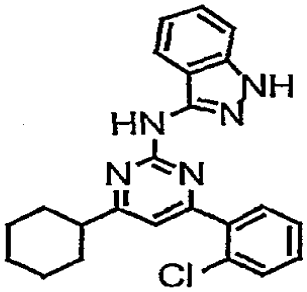
대표적인 화학식 VII의 화합물이 다음 표 6에 제시되어 있다:



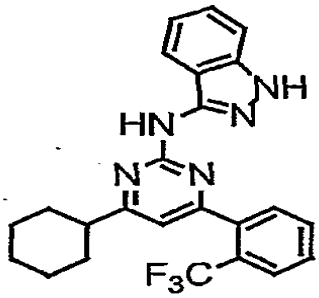
VII-1



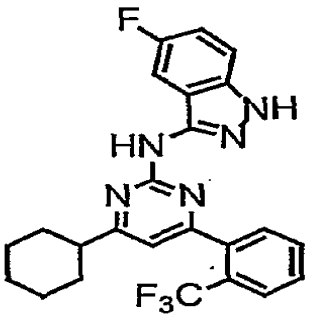
VII-2



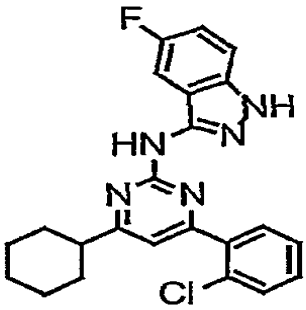
VII-3



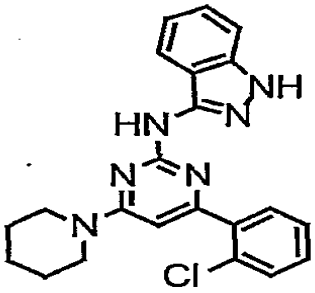
VII-4



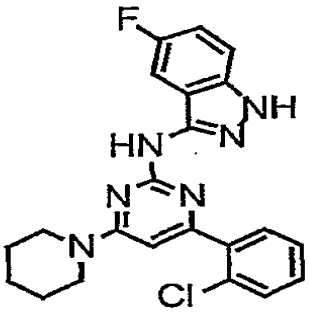
VII-5



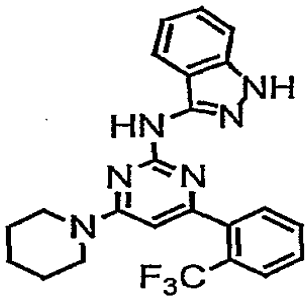
VII-6



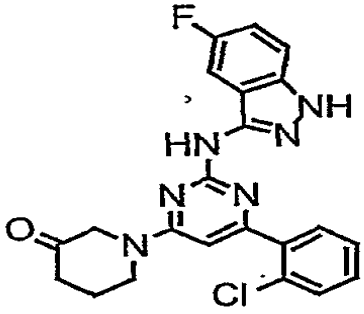
VII-7



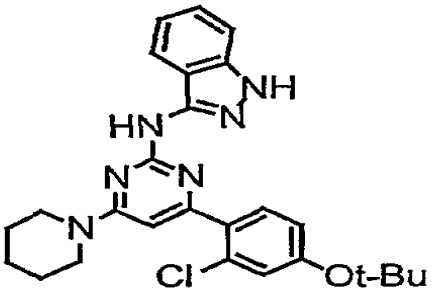
VII-8



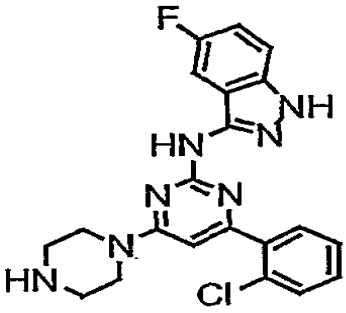
VII-9



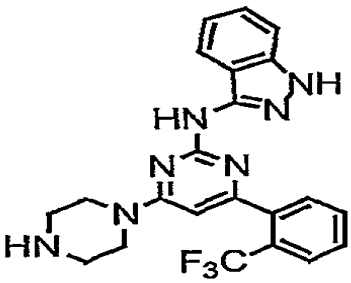
VII-10



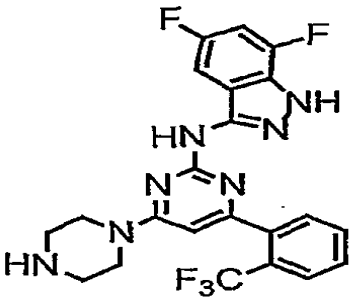
VII-11



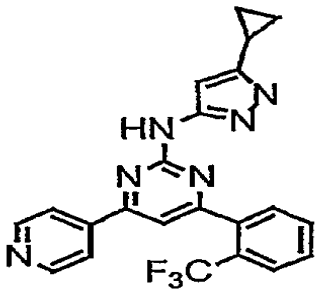
VII-12



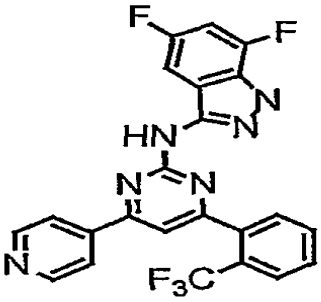
VII-13



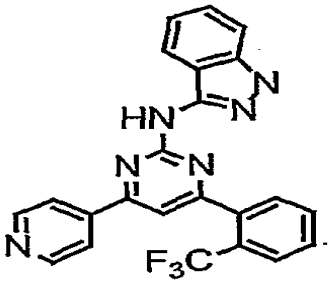
VII-14



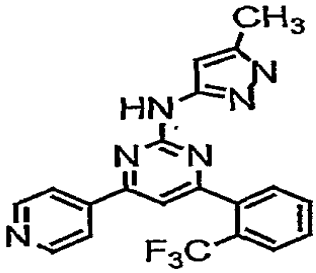
VII-15



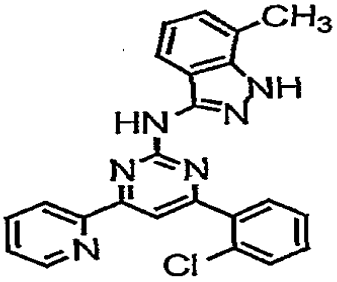
VII-16



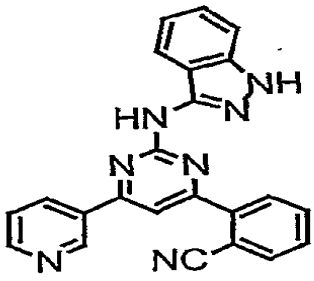
VII-17



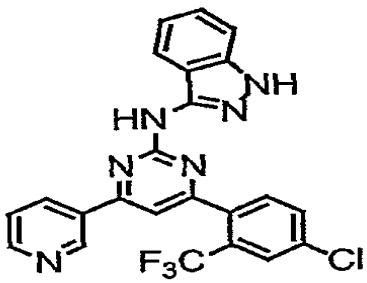
VII-18



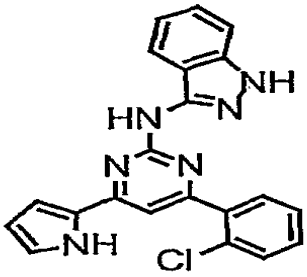
VII-19



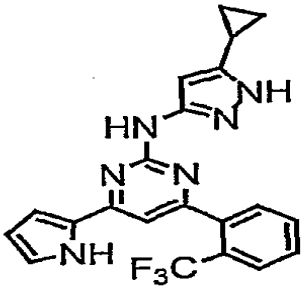
VII-20



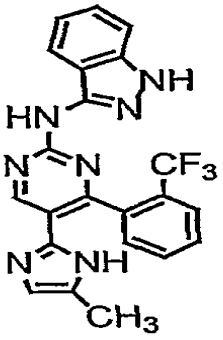
VII-21



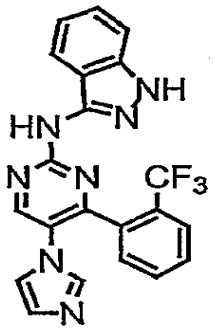
VII-22



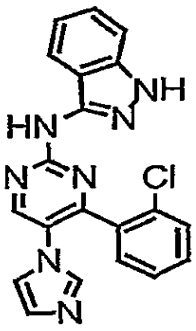
VII-23



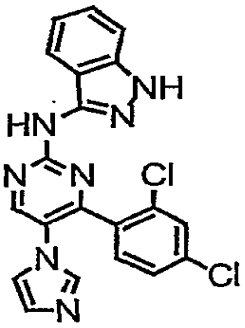
VII-24



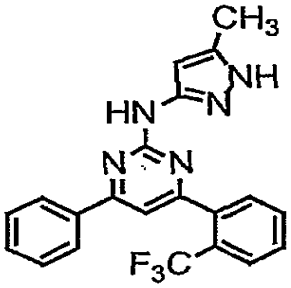
VII-25



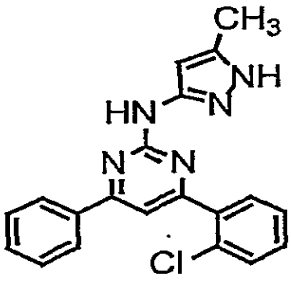
VII-26



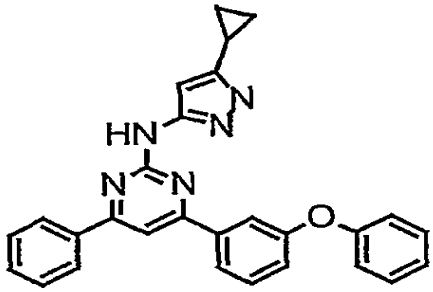
VII-27



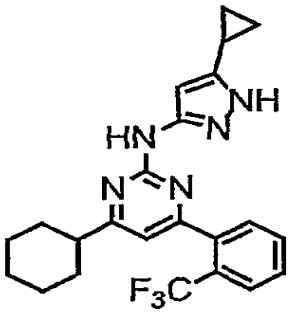
VII-28



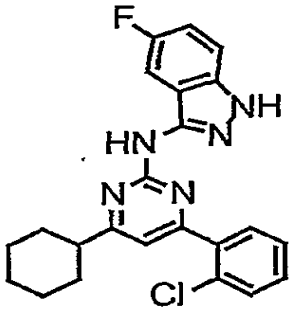
VII-29



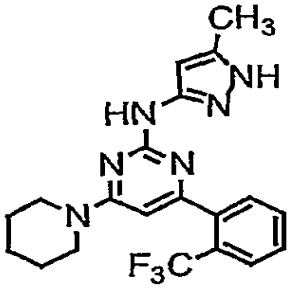
VII-30



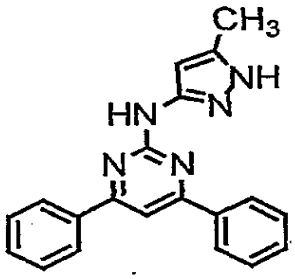
VII-31



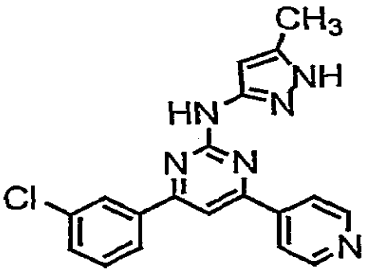
VII-32



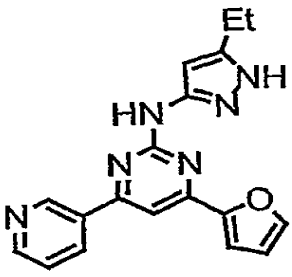
VII-33



VII-34



VII-35



VII-36

또 다른 양태에서는, 본 발명이 화학식 VII의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

본 발명의 한 국면은 화학식 VII의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 VII의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 VII의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코겐 합성을 증강시키고/시키거나 혈중 글루코즈 농도를 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다.

또 다른 국면은 화학식 VII의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다.

또 다른 국면은 화학식 VII의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 β-카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 정신분열증을 치료하는데 특히 유용하다.

본 발명의 한 국면은 화학식 VII의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 국면은 화학식 VII의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 암, 예를 들면, 결장암, 난소암 및 유방암을 치료하는데 특히 유용하다.

본 발명의 한 국면은 화학식 VII의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 CDK-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

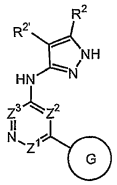
또 다른 국면은 화학식 VII의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, CDK-2 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 암, 알츠하이머병, 재협착증, 혈관형성 과정, 사구체신염, 사이토메갈로바이러스, HIV, 헤르페스, 건선, 아테롬성 동맥경화증, 탈모증 및 자가면역 질병, 예를 들면, 류마티스성 관절염을 치료하는데 특히 유용하다.

또 다른 방법은 특정 생물학적 샘플을, GSK-3, 오로라 또는 CDK-2를 억제시키는데 유효한 양의 화학식 VII의 GSK-2 또는 오로라 억제제, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플 중에서 GSK-3, 오로라 또는 CDK-2 활성을 억제시키는 것에 관한 것이다.

GSK-3, 오로라 또는 CDK-2의 억제에 관해 전술된 방법, 또는 이로 인해 완화된 질병의 치료 방법 각각은 상기 언급된 바와 같은 화학식 VII의 바람직한 화합물을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양태는 다음 화학식 VIII의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭에 관한 것이다:

화학식 VIII



상기 화학식 VIII에서,

Z^1은 N 또는 CR^9이고, Z^2는 N 또는 CH이며 Z은 N 또는 CR^x인데, 단 Z^1 및 Z^3 중의 하나는 질소이고;

G는 환 C 또는 환 D이고;

환 C는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 및 1,2,4-트리아지닐 환 중에서 선택되는데, 이러한 환 C는 $-R^1$ 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 오르토 치환체를 가지며, 환 C 상의 모든 치환 가능한 비-오르토 탄소 위치가 $-R^5$에 의해 독립적으로 치환되고, 환 C 상의 2개의 인접한 치환체는 임의로 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 또는 6원 환을 형성하며, 이러한 융합된 환은 할로, 옥소 또는 $-R^8$에 의해 임의로 치환되고;

환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5원 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환상 헤테로원자를 갖는다]인데, 이러한 환 D는 치환 가능한 모든 환상 탄소에서 할로, 옥소 또는 $-R^5$에 의해 치환되고 치환 가능한 모든 환상 질소에서 $-R^4$에 의해 치환되는데, 단 환 D가 6원 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, $-R^5$는 환 D의 각 오르토 탄소 위치에서 수소이며;

R^1은 -할로, -CN, $-NO_2$, $T-V-R^6$, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 환, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 환 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택되는데, 이러한 페닐, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 환은 각각, 할로, 옥소 및 $-R^8$ 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹에 의해 임의로 치환되고, 상기 C_{1-6} 지방족 그룹은 할로, 시아노, 니트로 또는 산소에 의해 임의로 치환되거나 또는 R^1 및 이와 인접한 치환체는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 환 C에 융합된 환을 형성하며;

R^x는 $T-R^3$이고;

T는 원자가 결합 또는 C_{1-4} 알킬리덴 쇄이고;

R^2 및 $R^{2'}$는 $-R$ 및 $-T-W-R^6$ 중에서 독립적으로 선택되거나 또는 R^2 및 $R^{2'}$는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 8원 환을 형성하며, R^2 및 $R^{2'}$에 의해 형성된 상기 융합된 환 상의 각각의 치환 가능한 탄소가 할로, 옥소, -CN, $-NO_2$, $-R^7$ 또는 $-V-R^6$에 의해 치환되고, R^2 및 $R^{2'}$에 의해 형성된 상기 환 상의 치환 가능한 모든 질소가 R^4에 의해 치환되며;

R^3은 $-R$, -할로, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, -COCOR, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^7)_2$ 중에서 선택되고;

R은 각각, 수소, 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 또는 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^4는 각각, $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-CON(R^7)_2$ 및 $-SO_2R^7$ 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 상의 2개의 R^4가 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^5는 각각, -R, -할로, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^5 및 이와 인접한 치환체는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 환 C에 융합된 환을 형성하며;

V는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, 또는 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$이고;

W는 $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 또는 $-CON(R^6)-$이며;

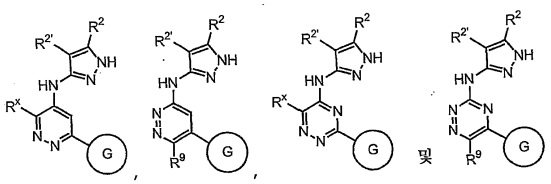
R^6은 각각, 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^6 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^7은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^7 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하며;

R^8은 각각, 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, -CN, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$ 및 $-CO_2R^6$ 중에서 독립적으로 선택되고;

R^9는 -R, 할로, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 선택된다.

따라서, 본 발명은 다음에 제시된 바와 같은 식 VIIIa, VIIIb, VIIIc 및 VIIId의 화합물에 관한 것이다:

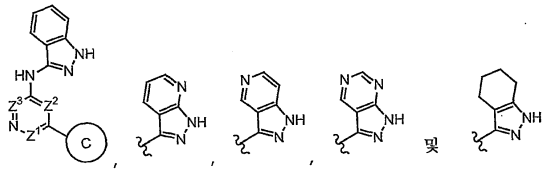


VIIIa VIIIb VIIIc 및 VIIId

화학식 VIII의 바람직한 R^x 그룹에는 T-R^3 [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고 R^3은 CN, -R 또는 -OR이다]이 포함된다. R^3이 -R인 경우, 바람직한 R^3 그룹에는 C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이 포함된다. R^3이 -OR인 경우, 바람직한 R 그룹에는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, 예를 들면, 알킬- 또는 디알킬아미노알킬 및 아미노알킬이 포함된다. 바람직한 R^x의 예에는 아세트아미도, CN, 피페리디닐, 피페라지닐, 페닐, 피리디닐, 이미다졸-1-일, 이미다졸-2-일, 사이클로헥실, 사이클로프로필, 메틸, 에틸, 이소프로필, t-부틸, $NH_2CH_2CH_2NH$ 및 $NH_2CH_2CH_2O$가 포함된다.

화학식 VIII의 바람직한 R^9 그룹에는, 존재하는 경우, R, OR 및 $N(R^4)_2$이 포함된다. 바람직한 R^9의 예에는 메틸, 에틸, NH_2, $NH_2CH_2CH_2NH$, $N(CH_3)_2CH_2CH_2NH$, $N(CH_3)_2CH_2CH_2O$, (피페리딘-1-일)CH_2CH_2O 및 $NH_2CH_2CH_2O$가 포함된다.

화학식 VIII의 R^2 및 $R^{2'}$ 그룹은 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 VIII 화합물로 예시된다:



화학식 VIII의 $R^2/R^{2'}$ 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음들 중의 하나 이상이 포함된다: -할로, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), -CN, $-SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)NH_2$ 및 $-CO(C_{1-4}$ 알킬)[여기서, (C_{1-4} 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기 (C_{1-4} 알킬) 그룹이 메틸이다.

상기 화학식 VIII의 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한 R^2 그룹에는 수소, C_{1-4} 지방족 그룹, 알콕시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노카보닐, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 페닐아미노카보닐 및 (N-헤테로사이클릴)카보닐이 포함된다. 이러한 바람직한 R^2 치환체의 예로는 메틸, 사이클로프로필, 에틸, 이소프로필, 프로필, t-부틸, 사이클로펜틸, 페닐, CO_2H, CO_2CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$, $CONHCH(CH_3)_2$, $CONHCH_2CH=CH_2$, $CONHCH_2CH_2OCH_3$, $CONHCH_2Ph$, CONH(사이클로헥실), $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n-C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n-C_3H_7)_2$, CO(3-메톡시메틸피롤리딘-1-일), CONH(3-톨릴), CONH(4-톨릴), $CONHCH_3$, CO(모르폴린-1-일), CO(4-메틸피페라진-1-일), $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$ 및 CO(피페리딘-1-일)이 있다. 바람직한 $R^{2'}$ 그룹은 수소이다.

G가 환 C인 경우, 바람직한 화학식 VIII에서의 환 C 그룹은 페닐 및 피리디닐이다. 환 C 상의 2개의 인접한 치환체가 함께 융합된 환을 형성하는 경우, 환 C가 바이사이클릭 환 시스템에 함유된다. 바람직한 융합 환에는 벤조 또는 피리도 환이 포함된다. 이러한 환은 바람직하게는, 환 C의 오르토 및 메타 위치에서 융합된다. 바람직한 바이사이클릭 환 C 시스템의 예에는 나프틸 및 이소퀴놀리닐이 포함된다. 바람직한 R^1 그룹에는 -할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$ 또는 $-NHSO_2R^6$이 포함된다. R^1이 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹인 경우, 가장 바람직한 임의의 치환체는 할로겐이다. 바람직한 R^1 그룹의 예로는 $-CF_3$, -Cl, -F, -CN, $-COCH_3$, $-OCH_3$, -OH, $-CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CF_2CH_3$, 사이클로헥실, t-부틸, 이소프로필, 사이클로프로필, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-OC(O)NH_2$, $-NHSO_2CH_3$ 및 $-OCF_3$가 있다.

환 C 상의 바람직한 R^5 치환체에는 존재하는 경우, -할로, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ 및 $-N(R^4)SO_2R$이 포함된다. 보다 바람직한 R^5 치환체에는 -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 지방족 그룹), $-N(C_{1-4}$ 지방족$)_2$, $-O(C_{1-4}$ 지방족 그룹), C_{1-4} 지방족 및 $-CO_2(C_{1-4}$ 지방족)이 포함된다. 이러한 바람직한 R^5 치환체의 예로는 -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, -OEt, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸 및 $-CO_2$Et이 있다.

G가 환 D인 경우, 바람직한 화학식 VIII에서의 환 D 모노사이클릭 환에는 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 티에닐, 아제파닐 및 모르폴리닐 환이 포함된다. 환 D 상의 2개의 인접한 치환체가 함께 융합된 환을 형성하는 경우, 이러한 환 D 시스템은 바이사이클릭이다. 바람직한 화학식 VIII에서의 환 D 바이사이클릭 환에는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸이 포함된다. 보다 바람직한 바이사이클릭 환 D 시스템에는 나프틸 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

화학식 VIII의 환 D 상의 바람직한 치환체에는 할로, 옥소, CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, -C(O)R, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 보다 바람직한 환 R^5 치환체에는 -할로, -CN, -옥소, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, -C(O)R, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 또는 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 환 D 치환체의 예로는 -OH, 페닐, 메틸, CH_2OH, CH_2CH_2OH, 피롤리디닐, OPh, CF_3, C≡CH, Cl, Br, F, I, NH_2, $C(O)CH_3$, i-프로필, 3급-부틸, SEt, OMe, $N(Me)_2$, 메틸렌 디옥시 및 에틸렌 디옥시가 있다.

바람직한 화학식 VIII 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 C가 $-R^5$에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸, 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐 환 중에서 선택되고, R^1이 -할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$ 또는 $-NHSO_2R^6$이거나; 또는 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 티에닐, 아제파닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^x이 $T-R^3$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이다]이며;

(c) $R^{2'}$가 수소이고 R^2가 수소, 또는 아릴, 헤테로아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이거나, 또는 R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성한다.

보다 바람직한 화학식 VIII 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 C가 $-R^5$에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸 환이고, R^1이 -할로, C_{1-6}할로지방족 그룹, C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐 또는 -CN이거나; 또는 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^x이 T-R^3 [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고, R^3은 CN, -R 또는 -OR이다]이며;

(c) $R^{2'}$가 수소이고 R^2가 수소, 또는 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이거나, 또는 R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성하며;

(d) R^5가 각각, -할로, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, $-CO_2R$, -CONH(R^4), $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ 및 $-N(R^4)SO_2R$ 중에서 독립적으로 선택된다.

보다 더 바람직한 화학식 VIII 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) R^x이 T-R^3 [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고, R^3은 -R 또는 -OR이며 R은 C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이다]이고;

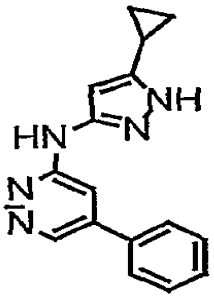
(b) 환 C가 $-R^5$에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸 환이고, R^1이 -할로, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹, 또는 -CN이거나; 또는 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(c) R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, -할로, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), -CN, $-SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)NH_2$ 또는 $-CO(C_{1-4}$ 알킬) [여기서, (C_{1-4} 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 알킬 그룹이다]에 의해 임의로 치환된 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성하며;

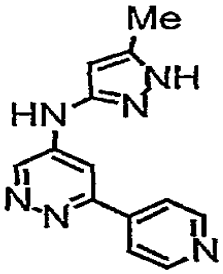
(d) R^5가 각각, -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 지방족 그룹), $-N(C_{1-4}$ 지방족$)_2$, $-O(C_{1-4}$ 지방족 그룹), C_{1-4} 지방족 및 $-CO_2(C_{1-4}$ 지방족) 중에서 독립적으로 선택되고;

(e) R^9가 R, OR 또는 $N(R^4)_2$이다.

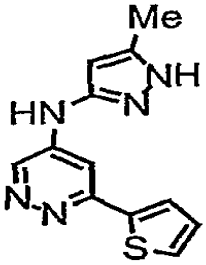
대표적인 화학식 VIII의 화합물이 다음 표 7에 제시되어 있다:



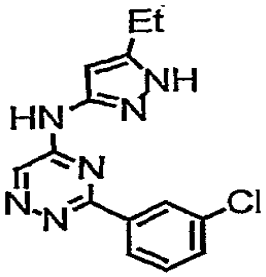
VIII-1



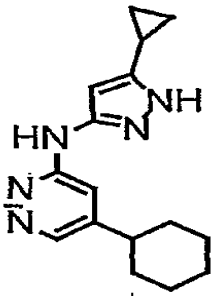
VIII-2



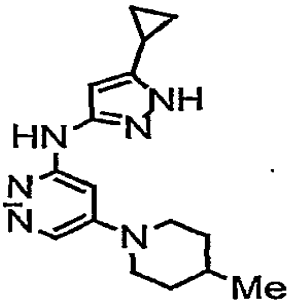
VIII-3



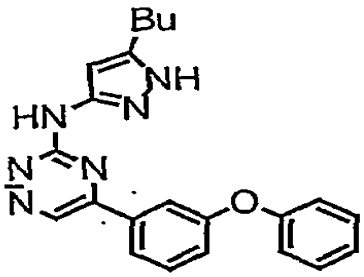
VIII-4



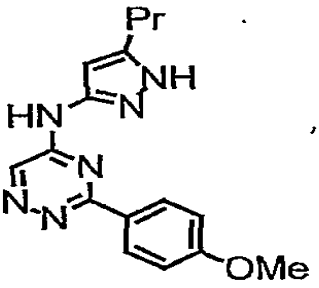
VIII-5



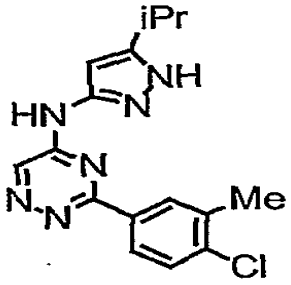
VIII-6



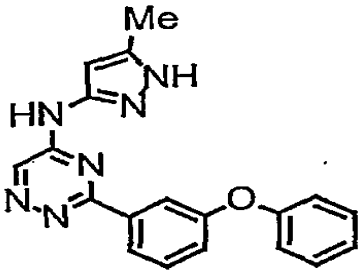
VIII-7



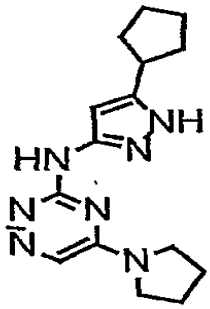
VIII-8



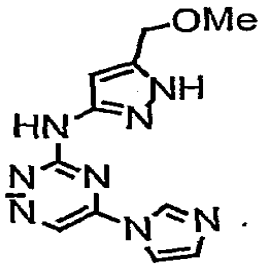
VIII-9



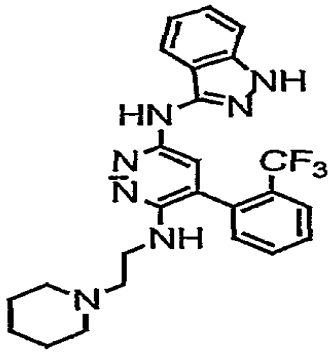
VIII-10



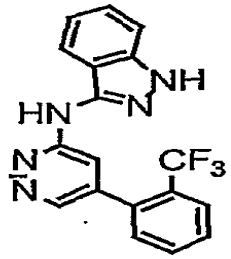
VIII-11



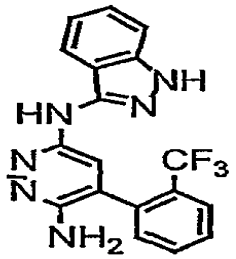
VIII-12



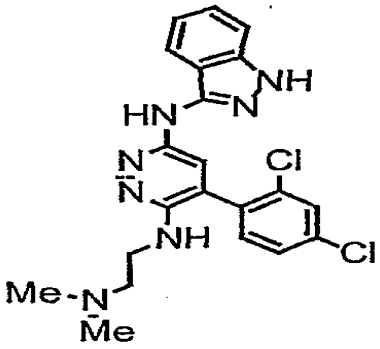
VIII-13



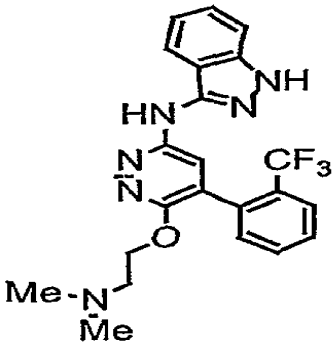
VIII-14



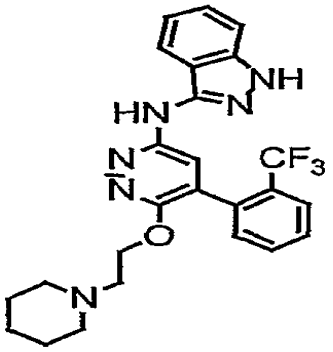
VIII-15



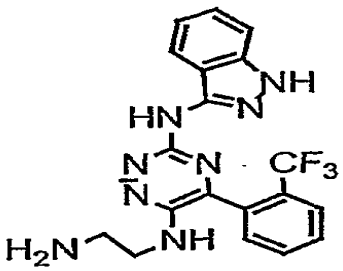
VIII-16



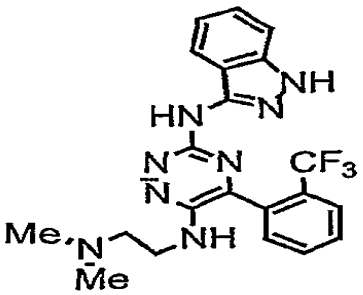
VIII-17



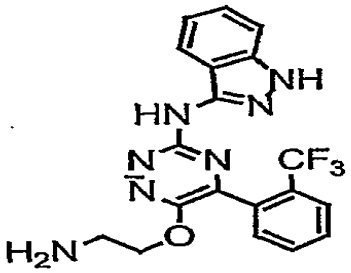
VIII-18



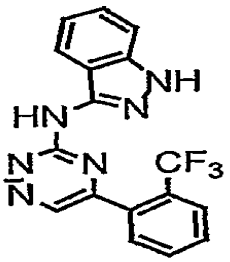
VIII-19



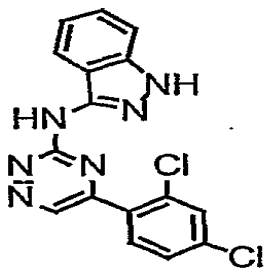
VIII-20



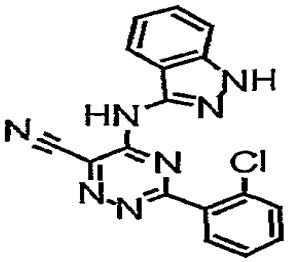
VIII-21



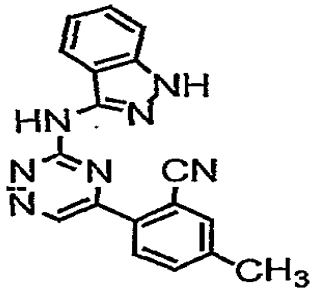
VIII-22



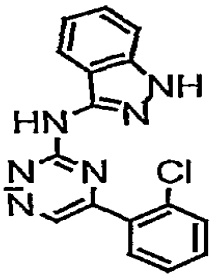
VIII-23



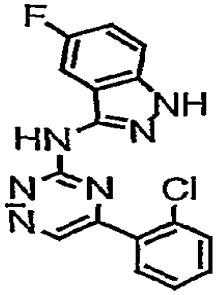
VIII-24



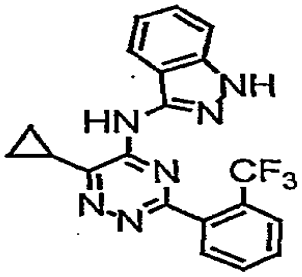
VIII-25



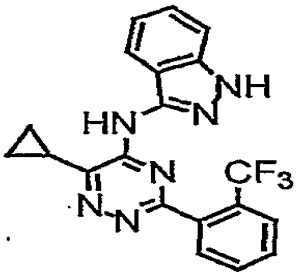
VIII-26



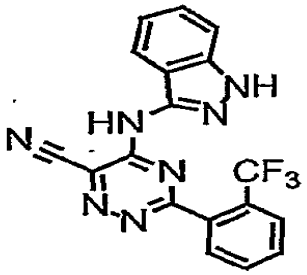
VIII-27



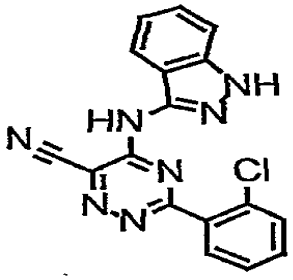
VIII-28



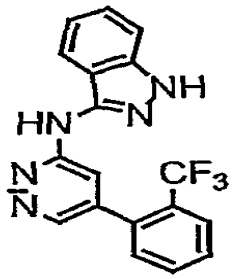
VIII-29



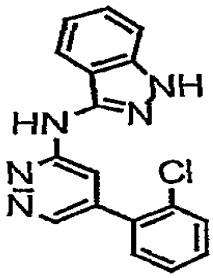
VIII-30



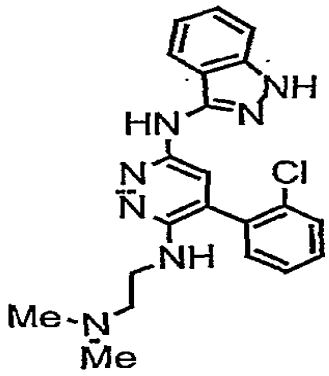
VIII-31



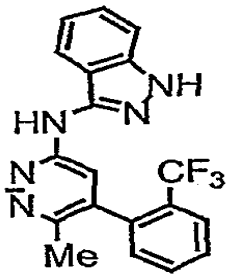
VIII-32



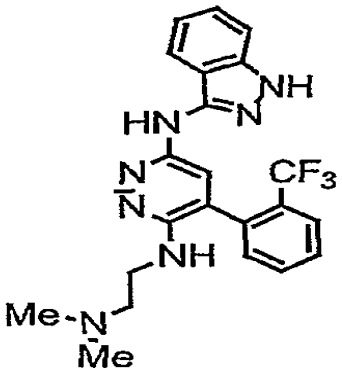
VIII-33



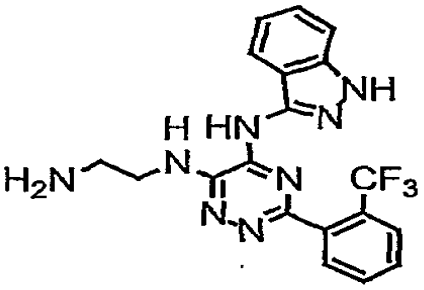
VIII-34



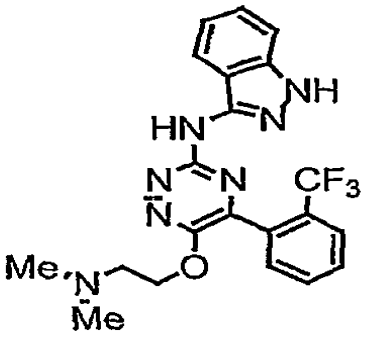
VIII-35



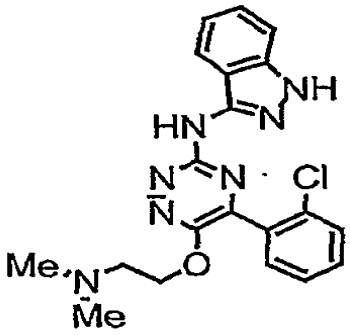
VIII-36



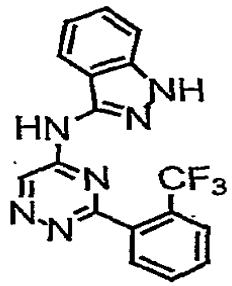
VIII-37



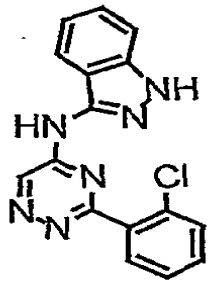
VIII-38



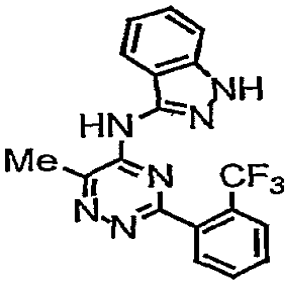
VIII-39



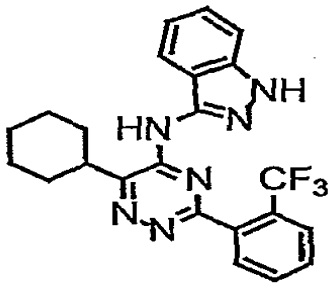
VIII-40



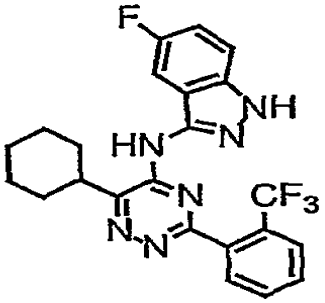
VIII-41



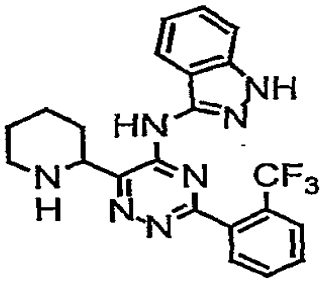
VIII-42



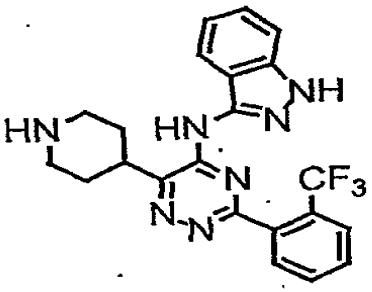
VIII-43



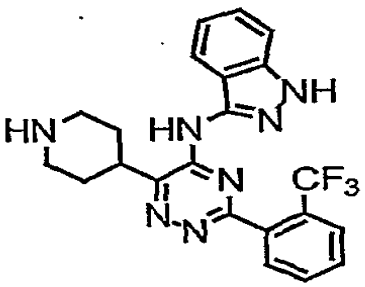
VIII-44



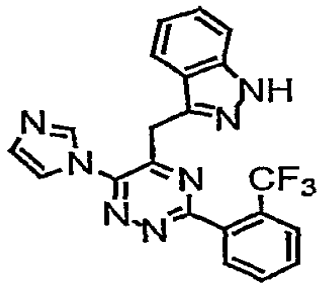
VIII-45



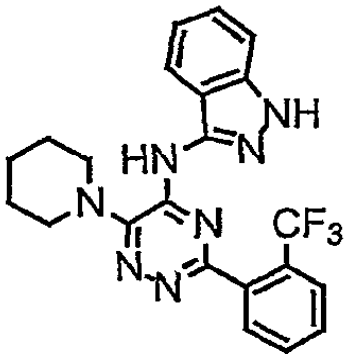
VIII-46



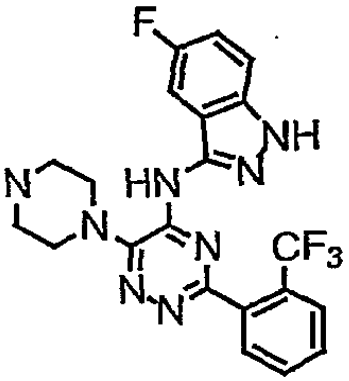
VIII-47



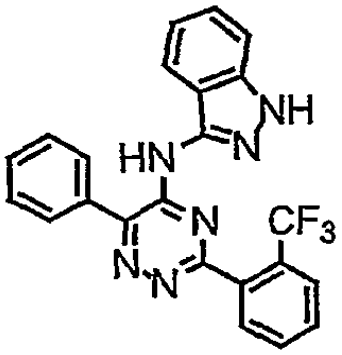
VIII-48



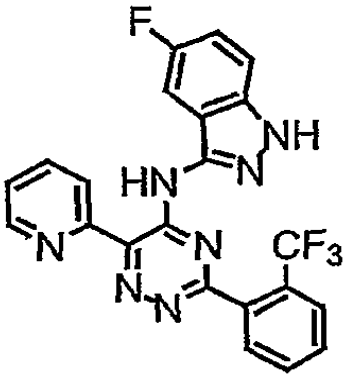
VIII-49



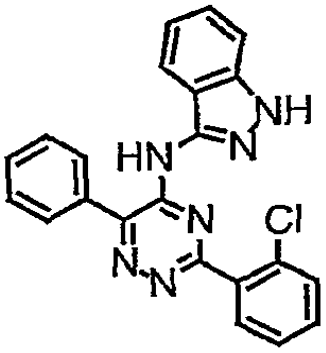
VIII-50



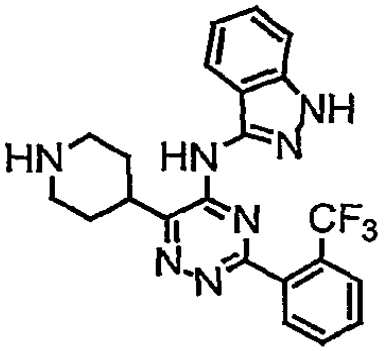
VIII-51



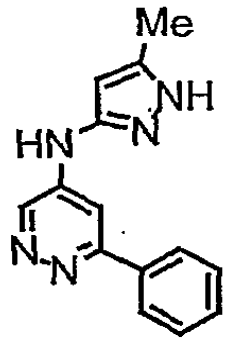
VIII-52



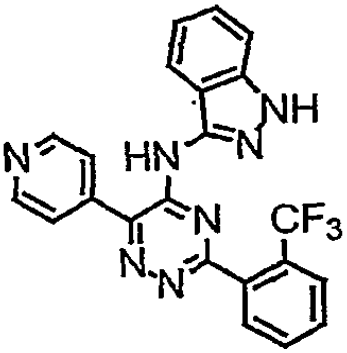
VIII-53



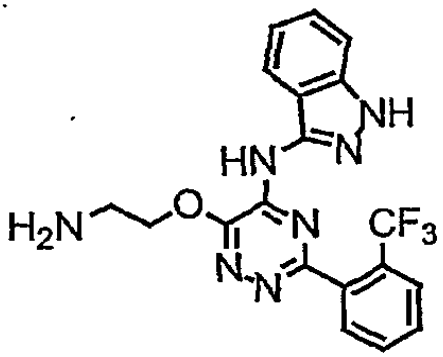
VIII-54



VIII-55



VIII-56



VIII-57

또 다른 양태에서는, 본 발명이 화학식 VIII의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

본 발명의 한 국면은 화학식 VIII의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 VIII의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 VIII의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코겐 합성을 증강시키고/시키거나 혈중 글루코즈 농도를 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다.

또 다른 국면은 화학식 VIII의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다.

또 다른 국면은 화학식 VIII의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 β-카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 정신분열증을 치료하는데 특히 유용하다.

본 발명의 한 국면은 화학식 VIII의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 국면은 화학식 VIII의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 암, 예를 들면, 결장암, 난소암 및 유방암을 치료하는데 특히 유용하다.

본 발명의 한 국면은 화학식 VIII의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 CDK-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

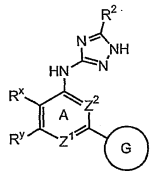
또 다른 국면은 화학식 VIII의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, CDK-2 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 암, 알츠하이머병, 재협착증, 혈관형성 과정, 사구체신염, 사이토메갈로바이러스, HIV, 헤르페스, 건선, 아테롬성 동맥경화증, 탈모증 및 자가면역 질병, 예를 들면, 류마티스성 관절염을 치료하는데 특히 유용하다.

또 다른 방법은 생물학적 샘플을, GSK-3, 오로라 또는 CDK-2를 억제시키는데 유효한 양의 화학식 VIII의 GSK-2 또는 오로라 억제제, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플 중에서 GSK-3, 오로라 또는 CDK-2 활성을 억제시키는 것에 관한 것이다.

GSK-3, 오로라 또는 CDK-2의 억제에 관해 전술된 방법, 또는 이로 인해 완화된 질병의 치료 방법 각각은 상기 언급된 바와 같은 화학식 VIII의 바람직한 화합물을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.

상기 화학식 I의 화합물은 R^2 및 $R^{2'}$ 치환체를 보유하는 피라졸 환을 함유한다. 단백질 키나제 GSK 및 오로라에 대한 추가의 억제제를 연구 조사하는 중에, 본 출원인은 화학식 I의 피라졸 잔기를 기타 헤테로 방향족 환으로 대체시켰다. 보다 유효한 피라졸 환 대체안 중의 하나가 트리아졸 환인 것으로 밝혀졌다. 이러한 트리아졸 환을 갖는 억제제는 화학식 I의 화합물과 구조적으로 유사하고, 이는 다음 화학식 IX의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭으로써 제시된다:

화학식 IX



상기 화학식 IX에서,

Z^1 은 질소 또는 CR^9 이고 Z^2 는 질소 또는 CH인데, 단 Z^1 및 Z^2 중의 하나는 질소이고;

G는 환 C 또는 환 D이고;

환 C는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 및 1,2,4-트리아지닐 환 중에서 선택되는데, 이러한 환 C는 $-R^1$ 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 오르토 치환체를 가지며, 환 C 상의 모든 치환 가능한 비-오르토 탄소 위치가 $-R^5$ 에 의해 독립적으로 치환되고, 환 C 상의 2개의 인접한 치환체는 임의로 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 또는 6원 환을 형성하며, 이러한 융합된 환은 할로, 옥소 또는 $-R^8$ 에 의해 임의로 치환되고;

환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5원 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환상 헤테로원자를 갖는다]인데, 이러한 환 D는 치환 가능한 모든 환상 탄소에서 옥소 또는 $-R^5$ 에 의해 치환되고 치환 가능한 모든 환상 질소에서 $-R^4$ 에 의해 치환되는데, 단 환 D가 6원 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, $-R^5$ 는 환 D의 각 오르토 탄소 위치에서 수소이며;

R^1 은 -할로, -CN, $-NO_2$, $T-V-R^6$, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 환, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 환 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택되는데, 이러한 페닐, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 환은 각각, 할로, 옥소 및 $-R^8$ 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹에 의해 임의로 치환되고, 상기 C_{1-6} 지방족 그룹은 할로, 시아노, 니트로 또는 산소에 의해 임의로 치환되거나 또는 R^1 및 이와 인접한 치환체는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 환 C에 융합된 환을 형성하며;

R^x 및 R^y 는 $T-R^3$ 중에서 독립적으로 선택되거나 또는 R^x 및 R^y 는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 8원 환을 형성하며, R^x 및 R^y 에 의해 형성된 상기 융합된 환 상의 치환 가능한 모든 탄소가 옥소 또는 $T-R^3$ 에 의해 치환되고, R^x 및 R^y 에 의해 형성된 상기 환 상의 치환 가능한 모든 질소가 R^4 에 의해 치환되며;

T는 원자가 결합 또는 C_{1-4} 알킬리덴 쇄이고;

R^2 는 -R 또는 $T-W-R^6$ 이며;

R^3 은 -R, -할로, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, -COCOR, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^7)_2$ 중에서 선택되고;

R은 각각, 수소, 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 또는 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^4는 각각, $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-CON(R^7)_2$ 및 $-SO_2R^7$ 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 상의 2개의 R^4가 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^5는 각각, -R, -할로, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^5 및 이와 인접한 치환체는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 환 C에 융합된 환을 형성하며;

V는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, 또는 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$이고;

W는 $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 또는 $-CON(R^6)-$이며;

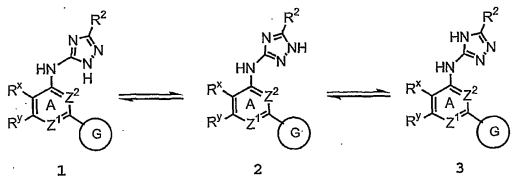
R^6은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^6 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^7은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^7 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하며;

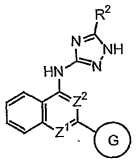
R^8은 각각, 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, -CN, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$ 및 $-CO_2R^6$ 중에서 독립적으로 선택되고;

R^9는 -R, 할로, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 선택된다.

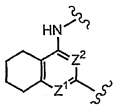
화학식 IX의 화합물은 다음에 제시된 호변이성체 1 내지 3에서와 같이, 대체되는 호변이성체 형태로 존재할 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 이들 중의 어느 하나의 호변이성체로 나타낸 것은 다른 2개의 호변이성체도 포함하는 것으로 이해되어야 한다:



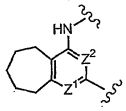
화학식 IX의 R^x 및 R^y 그룹은 함께, 융합된 환을 형성함으로써, 환 A를 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 R^x/R^y 환에는 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5, 6, 7 또는 8원 불포화 또는 부분 불포화 환이 포함되는데, 이러한 R^x/R^y 환은 임의로 치환된다. 환 A 시스템의 예가 화합물 IX-A 내지 IX-DD로써 다음에 제시되는데, 여기서 Z^1은 질소 또는 $C(R^9)$이고 Z^2는 질소 또는 C(H)이다:



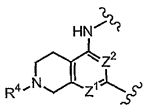
IX-A



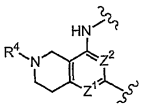
IX-B



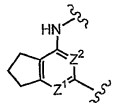
IX-C



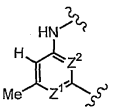
IX-D



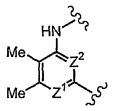
IX-E



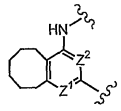
IX-F



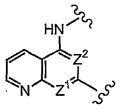
IX-G



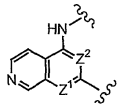
IX-H



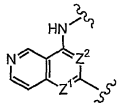
IX-I



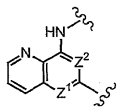
IX-J



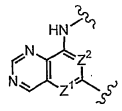
IX-K



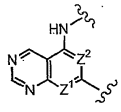
IX-L



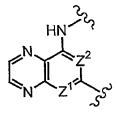
IX-M



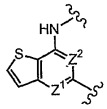
IX-N



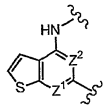
IX-O



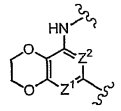
IX-P



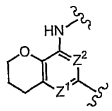
IX-Q



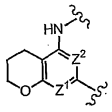
IX-R



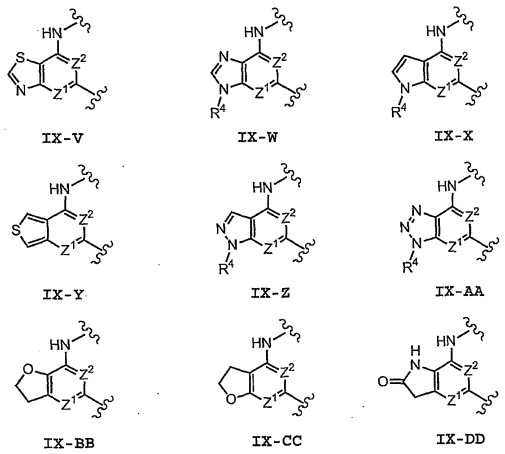
IX-S



IX-T



IX-U



바람직한 바이사이클릭 환 A 시스템에는 IX-A, IX-B, IX-C, IX-D, IX-E, IX-F, IX-G, IX-H, IX-I, IX-J, IX-K, IX-L 및 IX-M, 보다 바람직하게는 IX-A, IX-B, IX-C, IX-F 및 IX-H, 가장 바람직하게는 IX-A, IX-B 및 IX-H가 포함된다.

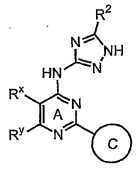
화학식 IX의 모노사이클릭 환 A 시스템에서, 바람직한 R^x 그룹에는 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는 C_{1-4} 지방족 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필 또는 t-부틸이 포함된다. 존재하는 경우, 바람직한 R^y 그룹에는 T-R^3 [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고 R^3은 -R, -$N(R^4)_2$ 또는 -OR이다]이 포함된다. 바람직한 R^y의 예에는 2-피리딜, 4-피리딜, 피페리디닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 임의로 치환된 페닐, 예를 들면, 페닐 또는 할로 치환된 페닐, 및 메톡시메틸이 포함된다.

화학식 IX의 바이사이클릭 환 A 시스템에서, R^x 및 R^y가 함께 형성시킨 환은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 적합한 치환체에는 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, -CO_2R, -COCOR, -NO_2, -CN, -S(O)R, -SO_2R, -SR, -$N(R^4)_2$, -$CON(R^4)_2$, -$SO_2N(R^4)_2$, -OC(=O)R, -$N(R^4)$COR, -$N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -$N(R^4)N(R^4)_2$, -$C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, -$N(R^4)CON(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2$R 또는 -$OC(=O)N(R^4)_2$ [여기서, R 및 R^4는 상기 정의된 바와 같다]가 포함된다. 바람직한 R^x/R^y 환 치환체에는 -할로, -R, -OR, -COR, -CO_2R, -$CON(R^4)_2$, -CN 또는 -$N(R^4)_2$ [여기서, R은 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹이다]이 포함된다.

화학식 IX의 바람직한 R^2 그룹에는 수소, C_{1-4} 지방족 그룹, 알콕시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노카보닐, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 페닐아미노카보닐 및 (N-헤테로사이클릴)카보닐이 포함된다. 이러한 바람직한 R^2 치환체의 예로는 메틸, 사이클로프로필, 에틸, 이소프로필, 프로필, t-부틸, 사이클로펜틸, 페닐, CO_2H, CO_2CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$, $CONHCH(CH_3)_2$, $CONHCH_2CH=CH_2$, $CONHCH_2CH_2OCH_3$, $CONHCH_2Ph$, CONH(사이클로헥실), $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, CONH(n-C_3H_7), CON(Et)$CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n-C_3H_7)_2$, CO(3-메톡시메틸피롤리딘-1-일), CONH(3-톨릴), CONH(4-톨릴), $CONHCH_3$, CO(모르폴린-1-일), CO(4-메틸피페라진-1-일), $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$ 및 CO(피페리딘-1-일)이 있다. 화학식 IX 화합물에 대한 보다 바람직한 R^2 그룹은 수소이다.

GSK-3 매개된 질병을 치료하는데 특히 유용한 양태는 환 A가 피리미딘 환인 다음 화학식 X의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭에 관한 것이다:

화학식 X



상기 화학식 X에서,

환 C는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 및 1,2,4-트리아지닐 환 중에서 선택되는데, 이러한 환 C는 -R^1 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 오르토 치환체를 가지며, 환 C 상의 모든 치환 가능한 비-오르토 탄소 위치가 -R^5에 의해 독립적으로 치환되고, 환 C 상의 2개의 인접한 치환체는 임의로 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 또는 6원 환을 형성하며, 이러한 융합된 환은 할로, 옥소 또는 -R^8에 의해 임의로 치환되고;

R^1은 -할로, -CN, -NO_2, T-V-R^6, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 환, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 환 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택되는데, 이러한 페닐, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 환은 각각, 할로, 옥소 및 -R^8 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹에 의해 임의로 치환되고, 상기 C_{1-6} 지방족 그룹은 할로, 시아노, 니트로 또는 산소에 의해 임의로 치환되거나 또는 R^1 및 이와 인접한 치환체는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 환 C에 융합된 환을 형성하며;

R^x 및 R^y는 T-R^3 중에서 독립적으로 선택되거나 또는 R^x 및 R^y는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 8원 환을 형성하며, R^x 및 R^y에 의해 형성된 상기 융합된 환 상의 치환 가능한 모든 탄소가 옥소 또는 T-R^3에 의해 치환되고, R^x 및 R^y에 의해 형성된 상기 환 상의 치환 가능한 모든 질소가 R^4에 의해 치환되며;

T는 원자가 결합 또는 C_{1-4} 알킬리덴 쇄이고;

R^2는 -R 또는 T-W-R^6이며;

R^3은 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, -CO_2R, -COCOR, -$COCH_2COR$, -NO_2, -CN, -S(O)R, -S(O)$_2$R, -SR, -$N(R^4)_2$, -$CON(R^7)_2$, -$SO_2N(R^7)_2$, -OC(=O)R, -$N(R^7)COR$, -$N(R^7)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -$N(R^4)N(R^4)_2$, -C=$NN(R^4)_2$, -C=N-OR, -$N(R^7)CON(R^7)_2$, -$N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, -$N(R^4)SO_2R$ 및 -$OC(=O)N(R^7)_2$ 중에서 선택되고;

R은 각각, 수소, 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 또는 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^4는 각각, -R^7, -COR^7, -CO_2(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -$CON(R^7)_2$ 및 -SO_2R^7 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 상의 2개의 R^4가 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^5는 각각, -R, -할로, -OR, -C(=O)R, -CO_2R, -COCOR, -NO_2, -CN, -S(O)R, -SO_2R, -SR, -$N(R^4)_2$, -$CON(R^4)_2$, -$SO_2N(R^4)_2$, -OC(=O)R, -$N(R^4)COR$, -$N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -$N(R^4)N(R^4)_2$, -C=$NN(R^4)_2$, -C=N-OR, -$N(R^4)CON(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2R$ 및 -$OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 선택되거나, 또는 R^5 및 이와 인접한 치환체는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 환 C에 융합된 환을 형성하며;

V는 -O-, -S-, -SO-, -SO$_2$-, -N(R^6)SO$_2$-, -SO$_2$N(R^6)-, -N(R^6)-, -CO-, -CO$_2$-, -N(R^6)CO-, -N(R^6)C(O)O-, -N(R^6)CON(R^6)-, -N(R^6)SO$_2$N(R^6)-, -N(R^6)N(R^6)-, -C(O)N(R^6)-, -OC(O)N(R^6)-, -C(R^6)$_2$O-, -C(R^6)$_2$S-, -C(R^6)$_2$SO-, -C(R^6)$_2$SO$_2$-, -C(R^6)$_2$SO$_2$N(R^6)-, -C(R^6)$_2$N(R^6)-, -C(R^6)$_2$N(R^6)C(O)-, -C(R^6)$_2$N(R^6)C(O)O-, -C(R^6)=NN(R^6)-, -C(R^6)=N-O-, -C(R^6)$_2$N(R^6)N(R^6)-, -C(R^6)$_2$N(R^6)SO$_2$N(R^6)-, 또는 -C(R^6)$_2$N(R^6)CON(R^6)-이고;

W는 -C(R^6)$_2$O-, -C(R^6)$_2$S-, -C(R^6)$_2$SO-, -C(R^6)$_2$SO$_2$-, -C(R^6)$_2$SO$_2$N(R^6)-, -C(R^6)$_2$N(R^6)-, -CO-, -CO$_2$-, -C(R^6)OC(O)-, -C(R^6)OC(O)N(R^6)-, -C(R^6)$_2$N(R^6)CO-, -C(R^6)$_2$N(R^6)C(O)O-, -C(R^6)=NN(R^6)-, -C(R^6)=N-O-, -C(R^6)$_2$N(R^6)N(R^6)-, -C(R^6)$_2$N(R^6)SO$_2$N(R^6)-, -C(R^6)$_2$N(R^6)CON(R^6)- 또는 -CON(R^6)-이며;

R^6은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^6 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^7은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^7 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하며;

R^8은 각각, 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹, -OR^6, -SR^6, -COR^6, -SO$_2$$R^6$, -N($R^6$)$_2$, -N($R^6$)N($R^6$)$_2$, -CN, -NO$_2$, -CON($R^6$)$_2$ 및 -CO$_2$$R^6$ 중에서 독립적으로 선택된다.

화학식 X의 화합물은 피라졸 환 잔기가 트리아졸 환 잔기로 대체되는 것을 제외하고는 화학식 II의 화합물과 구조적으로 유사하다. 화학식 X의 바람직한 R^2, R^x, R^y 및 환 C 그룹은 화학식 II 화합물에 대해 상기 정의한 바와 같다. 바람직한 화학식 X의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 C가 -R^5에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸, 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐 환 중에서 선택되고;

(b) R^x가 수소 또는 C_{1-4} 지방족이고 R^y가 T-R^3이거나, 또는 R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 0 내지 2개의 환 질소를 갖는, 임의로 치환된 5원 내지 7원 불포화 또는 부분 불포화 환을 형성하며;

(c) R^1이 -할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐, -COR^6, -OR^6, -CN, -SO$_2$$R^6$, -SO$_2NH_2$, -N($R^6$)$_2$, -CO$_2$$R^6$, -CONH$_2$, -NHCO$R^6$, -OC(O)NH$_2$ 또는 -NHSO$_2$$R^6$이고;

(d) R^2가 수소, 또는 아릴, 헤테로아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이다.

보다 바람직한 화학식 X 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 C가 -R^5에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸 환이고;

(b) R^x가 수소 또는 메틸이고 R^y가 -R, -N(R^4)$_2$ 또는 -OR이거나, 또는 R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 벤조 환 또는 5원 내지 7원 카보사이클로 환을 형성하는데, R^x 및 R^y에 의해 형성된 상기 환이 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, -CO$_2$R, -COCOR, -NO$_2$, -CN, -S(O)R, -SO$_2$R, -SR, -N(R^4)$_2$, -CON(R^4)$_2$, -SO$_2$N(R^4)$_2$, -OC(=O)R, -N(R^4)COR, -N(R^4)CO$_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -N(R^4)N(R^4)$_2$, -C=NN(R^4)$_2$, -C=N-OR, -N(R^4)CON(R^4)$_2$, -N(R^4)SO$_2$N(R^4)$_2$, -N(R^4)SO$_2$R 또는 -OC(=O)N(R^4)$_2$에 의해 임의로 치환되며;

(c) R^1이 -할로, C_{1-6} 할로지방족 그룹, C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐 또는 -CN이고;

(d) R^2가 수소, 또는 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이며;

(e) R^5가 각각, -할로, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, $-CO_2R$, -CONH(R^4), $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ 및 $-N(R^4)SO_2R$ 중에서 독립적으로 선택된다.

보다 더 바람직한 화학식 X 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 C가 $-R^5$에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸 환이고;

(b) R^x가 수소 또는 메틸이고 R^y가 메틸, 메톡시메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸, 알킬-, 또는 2-피리딜, 4-피리딜, 피페리디닐 및 페닐 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이거나, 또는 R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 임의로 치환된 벤조 환 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성하며;

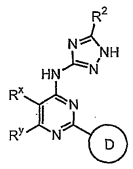
(c) R^1이 -할로, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹, 또는 -CN이고;

(d) R^2가 수소 또는 C_{1-6} 지방족 그룹이며;

(e) R^5가 각각, -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 지방족 그룹), $-N(C_{1-4}$ 지방족$)_2$, $-O(C_{1-4}$ 지방족 그룹), C_{1-4} 지방족 및 $-CO_2$(C_{1-4} 지방족) 중에서 독립적으로 선택된다.

본 발명의 또 다른 양태는 다음 화학식 XI의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭에 관한 것이다:

화학식 XI



상기 화학식 XI에서,

환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5원 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는다]인데, 이러한 환 D는 치환 가능한 모든 환상 탄소에서 옥소 또는 $-R^5$에 의해 치환되고 치환 가능한 모든 환상 질소에서 $-R^4$에 의해 치환되는데, 단 환 D가 6원 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, $-R^5$는 환 D의 각 오르토 탄소 위치에서 수소이고;

R^x 및 R^y는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 융합된 벤조 환 또는 5원 내지 8원 카보사이클로 환을 형성하며, R^x 및 R^y에 의해 형성된 상기 융합된 환 상의 치환 가능한 모든 탄소가 옥소 또는 T-R^3에 의해 치환되고;

T는 원자가 결합 또는 C_{1-4} 알킬리덴 쇄이고;

R^2는 -R 또는 T-W-R^6이며;

R^3은 -R, -할로, =O, -OR, -C(=O)R, -CO_2R, -COCOR, -$COCH_2$COR, -NO_2, -CN, -S(O)R, -$S(O)_2$R, -SR, -$N(R^4)_2$, -$CON(R^4)_2$, -$SO_2N(R^4)_2$, -$OC(=O)R$, -$N(R^4)COR$, -$N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -$N(R^4)N(R^4)_2$, -$C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, -$N(R^4)CON(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2R$ 및 -$OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 선택되고;

R은 각각, 수소, 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 또는 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^4는 각각, -R^7, -COR^7, -CO_2(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -$CON(R^7)_2$ 및 -SO_2R^7 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 상의 2개의 R^4가 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^5는 각각, -R, -할로, -OR, -C(=O)R, -CO_2R, -COCOR, -NO_2, -CN, -S(O)R, -SO_2R, -SR, -$N(R^4)_2$, -$CON(R^4)_2$, -$SO_2N(R^4)_2$, -$OC(=O)R$, -$N(R^4)COR$, -$N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -$N(R^4)N(R^4)_2$, -$C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, -$N(R^4)CON(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2R$ 및 -$OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 선택되며;

V는 -O-, -S-, -SO-, -SO_2-, -$N(R^6)SO_2$-, -$SO_2N(R^6)$-, -$N(R^6)$-, -CO-, -CO_2-, -$N(R^6)CO$-, -$N(R^6)C(O)O$-, -$N(R^6)CON(R^6)$-, -$N(R^6)SO_2N(R^6)$-, -$N(R^6)N(R^6)$-, -$C(O)N(R^6)$-, -$OC(O)N(R^6)$-, -$C(R^6)_2O$-, -$C(R^6)_2S$-, -$C(R^6)_2SO$-, -$C(R^6)_2SO_2$-, -$C(R^6)_2SO_2N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)C(O)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)C(O)O$-, -$C(R^6)=NN(R^6)$-, -$C(R^6)=N-O$-, -$C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$-, 또는 -$C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)$- 이고;

W는 -$C(R^6)_2O$-, -$C(R^6)_2S$-, -$C(R^6)_2SO$-, -$C(R^6)_2SO_2$-, -$C(R^6)_2SO_2N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)$-, -CO-, -CO_2-, -$C(R^6)OC(O)$-, -$C(R^6)OC(O)N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)CO$-, -$C(R^6)_2N(R^6)C(O)O$-, -$C(R^6)=NN(R^6)$-, -$C(R^6)=N-O$-, -$C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)$- 또는 -$CON(R^6)$- 이며;

R^6은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^6 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^7은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^7 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성한다.

화학식 XI의 화합물은 피라졸 환 잔기가 트리아졸 환 잔기로 대체되는 것을 제외하고는 화학식 III의 화합물과 구조적으로 유사하다. 화학식 XI의 바람직한 R^2, R^x, R^y 및 환 D 그룹은 화학식 III의 화합물에 대해 상기 정의한 바와 같다. 바람직한 화학식 XI의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 티에닐, 아제파닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 환 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 임의로 치환된 벤조 환 또는 5원 내지 7원 카보사이클로 환을 형성하며;

(c) R^2가 수소, 또는 아릴, 헤테로아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이다.

보다 바람직한 화학식 XI 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 벤조 환 또는 5원 내지 7원 카보사이클로 환을 형성하는데, R^x 및 R^y에 의해 형성된 상기 환이 -R, 옥소, -할로, -OR, -C(=O)R, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, -S(O)R, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 또는 $-OC(=O)N(R^4)_2$에 의해 임의로 치환되며;

(c) R^2가 수소, 또는 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이고;

(d) R^5가 각각, 할로, 옥소, CN, NO_2, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, -C(O)R, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

보다 더 바람직한 화학식 XI 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

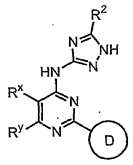
(a) R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 벤조 환 또는 6원 카보사이클로 환을 형성하는데, R^x 및 R^y에 의해 형성된 상기 환이 할로, CN, 옥소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, (C_{1-6} 알킬)카보닐, (C_{1-6} 알킬)설포닐, 모노- 또는 디알킬아미노, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐옥시, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴에 의해 임의로 치환되고;

(b) R^5가 각각, -할로, -CN, -옥소, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, -C(O)R, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

(c) R^2가 수소 또는 C_{1-6} 지방족 그룹이다.

본 발명의 또 다른 양태는 다음 화학식 XII의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭에 관한 것이다:

화학식 XII



상기 화학식 XII에서,

환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5원 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환상 헤테로원자를 갖는다]인데, 이러한 환 D는 치환 가능한 모든 환상 탄소에서 옥소 또는 $-R^5$에 의해 치환되고 치환 가능한 모든 환상 질소에서 $-R^4$에 의해 치환되는데, 단 환 D가 6원 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, $-R^5$는 환 D의 각 오르토 탄소 위치에서 수소이고;

R^x 및 R^y 는 T-R^3 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^x 및 R^y 는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 1 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 8원 환을 형성하며, 상기 융합된 환 상의 치환 가능한 모든 탄소가 T-R^3 에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되고, 상기 환 상의 치환 가능한 모든 질소가 R^4 에 의해 치환되며;

T는 원자가 결합 또는 C_{1-4} 알킬리덴 쇄이고;

R^2 는 -R 또는 T-W-R^6 이며;

R^3 은 -R, -할로, =O, -OR, -C(=O)R, -CO_2R, -COCOR, -$COCH_2$COR, -NO_2, -CN, -S(O)R, -$S(O)_2$R, -SR, -$N(R^4)_2$, -$CON(R^4)_2$, -$SO_2N(R^4)_2$, -$OC(=O)R$, -$N(R^4)COR$, -$N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -$N(R^4)N(R^4)_2$, -$C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, -$N(R^4)CON(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2R$ 및 -$OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 선택되고;

R은 각각, 수소, 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 또는 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^4 는 각각, -R^7, -COR^7, -CO_2 (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -$CON(R^7)_2$ 및 -SO_2R^7 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 상의 2개의 R^4 가 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^5 는 각각, -R, -할로, -OR, -C(=O)R, -CO_2R, -COCOR, -NO_2, -CN, -S(O)R, -SO_2R, -SR, -$N(R^4)_2$, -$CON(R^4)_2$, -$SO_2N(R^4)_2$, -$OC(=O)R$, -$N(R^4)COR$, -$N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -$N(R^4)N(R^4)_2$, -$C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, -$N(R^4)CON(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2R$ 및 -$OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 독립적으로 선택되며;

V는 -O-, -S-, -SO-, -SO_2-, -$N(R^6)SO_2$-, -$SO_2N(R^6)$-, -$N(R^6)$-, -CO-, -CO_2-, -$N(R^6)CO$-, -$N(R^6)C(O)O$-, -$N(R^6)CON(R^6)$-, -$N(R^6)SO_2N(R^6)$-, -$N(R^6)N(R^6)$-, -$C(O)N(R^6)$-, -$OC(O)N(R^6)$-, -$C(R^6)_2O$-, -$C(R^6)_2S$-, -$C(R^6)_2SO$-, -$C(R^6)_2SO_2$-, -$C(R^6)_2SO_2N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)C(O)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)C(O)O$-, -$C(R^6)=NN(R^6)$-, -$C(R^6)=N-O$-, -$C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$-, 또는 -$C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)$- 이고;

W는 -$C(R^6)_2O$-, -$C(R^6)_2S$-, -$C(R^6)_2SO$-, -$C(R^6)_2SO_2$-, -$C(R^6)_2SO_2N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)$-, -CO-, -CO_2-, -$C(R^6)OC(O)$-, -$C(R^6)OC(O)N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)CO$-, -$C(R^6)_2N(R^6)C(O)O$-, -$C(R^6)=NN(R^6)$-, -$C(R^6)=N-O$-, -$C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)$- 또는 -$CON(R^6)$- 이며;

R^6 은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^6 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^7 은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^7 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성한다.

화학식 XII의 화합물은 피라졸 환 잔기가 트리아졸 환 잔기로 대체되는 것을 제외하고는 화학식 IV의 화합물과 구조적으로 유사하다. 화학식 XII의 바람직한 R^2, R^x, R^y 및 환 D 그룹은 화학식 IV 화합물에 대해 상기 정의한 바와 같다. 바람직한 화학식 XII의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 티에닐, 아제파닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 환 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^x가 수소 또는 C_{1-4} 지방족이고 R^y가 $T-R^3$이거나, 또는 R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 1개 내지 2개의 환상 헤테로원자를 갖는, 임의로 치환된 5원 내지 7원 불포화 또는 부분 불포화 환을 형성하며;

(c) R^2가 수소, 또는 아릴, 헤테로아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이다.

보다 바람직한 화학식 XII의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^x가 수소 또는 메틸이고 R^y가 -R, $-N(R^4)_2$ 또는 -OR이거나, 또는 R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 1개 내지 2개의 환 질소를 갖는 5원 내지 7원 불포화 또는 부분 불포화 환을 형성하는데, 이러한 환이 -R, 할로, 옥소, -OR, -C(=O)R, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, -S(O)R, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 또는 $-OC(=O)N(R^4)_2$에 의해 임의로 치환되며;

(c) R^2가 수소, 또는 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이고;

(d) R^5가 각각, 할로, 옥소, CN, NO_2, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, -C(O)R, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

보다 더 바람직한 화학식 XII의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

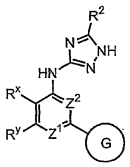
(a) R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 할로, CN, 옥소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $(C_{1-6}$ 알킬)카보닐, $(C_{1-6}$ 알킬)설포닐, 모노- 또는 디알킬아미노, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐옥시, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴에 의해 임의로 치환된, 1개 내지 2개의 환 질소를 갖는 불포화 또는 부분 불포화 6원 환을 형성하며;

(b) R^5가 각각, -할로, -CN, -옥소, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, -C(O)R, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

(c) R^2가 수소 또는 C_{1-6} 지방족 그룹이다.

본 발명의 또 다른 양태는 다음 화학식 XIII의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭에 관한 것이다:

화학식 XIII



상기 화학식 XIII에서,

Z^1은 N, CR^a 또는 CH이고 Z^2는 질소 또는 CH인데, 단 Z^1 및 Z^2 중의 하나는 질소이고;

G는 환 C 또는 환 D이고;

환 C는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 및 1,2,4-트리아지닐 환 중에서 선택되는데, 이러한 환 C는 $-R^1$ 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 오르토 치환체를 가지며, 환 C 상의 모든 치환 가능한 비-오르토 탄소 위치가 $-R^5$에 의해 독립적으로 치환되고, 환 C 상의 2개의 인접한 치환체는 임의로 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 또는 6원 환을 형성하며, 이러한 융합된 환은 할로, 옥소 또는 $-R^8$에 의해 임의로 치환되고;

환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5원 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환상 헤테로원자를 갖는다]인데, 이러한 환 D는 치환 가능한 모든 환상 탄소에서 옥소 또는 $-R^5$에 의해 치환되고 치환 가능한 모든 환상 질소에서 $-R^4$에 의해 치환되는데, 단 환 D가 6원 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, $-R^5$는 환 D의 각 오르토 탄소 위치에서 수소이며;

R^1은 -할로, -CN, $-NO_2$, T-V-R^6, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 환, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 환 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택되는데, 이러한 페닐, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 환은 각각, 할로, 옥소 및 $-R^8$ 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹에 의해 임의로 치환되고, 상기 C_{1-6} 지방족 그룹은 할로, 시아노, 니트로 또는 산소에 의해 임의로 치환되거나 또는 R^1 및 이와 인접한 치환체는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 환 C에 융합된 환을 형성하며;

R^x 및 R^y는 T-R^3 중에서 독립적으로 선택되거나 또는 R^x 및 R^y는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 8원 환을 형성하며, R^x 및 R^y에 의해 형성된 상기 융합된 환 상의 치환 가능한 모든 탄소가 옥소 또는 T-R^3에 의해 치환되고, R^x 및 R^y에 의해 형성된 상기 환 상의 치환 가능한 모든 질소가 R^4에 의해 치환되며;

T는 원자가 결합 또는 C_{1-4} 알킬리덴 쇄이고;

R^2는 -R 또는 T-W-R^6이며;

R^3은 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, $-CO_2R$, -COCOR, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, -CN, -S(O)R, $-S(O)_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, -OC(=O)R, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^7)_2$ 중에서 선택되고;

R은 각각, 수소, 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 또는 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^4는 각각, $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-CON(R^7)_2$ 및 $-SO_2R^7$ 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 상의 2개의 R^4가 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^5는 각각, -R, -할로, -OR, -C(=O)R, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, -S(O)R, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, -OC(=O)R, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^5 및 이와 인접한 치환체는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 환 C에 융합된 환을 형성하며;

V는 -O-, -S-, -SO-, -SO_2-, -$N(R^6)SO_2$-, -$SO_2N(R^6)$-, -$N(R^6)$-, -CO-, -CO_2-, -$N(R^6)CO$-, -$N(R^6)C(O)O$-, -$N(R^6)CON(R^6)$-, -$N(R^6)SO_2N(R^6)$-, -$N(R^6)N(R^6)$-, -$C(O)N(R^6)$-, -$OC(O)N(R^6)$-, -$C(R^6)_2O$-, -$C(R^6)_2S$-, -$C(R^6)_2SO$-, -$C(R^6)_2SO_2$-, -$C(R^6)_2SO_2N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)C(O)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)C(O)O$-, -$C(R^6)=NN(R^6)$-, -$C(R^6)=N-O$-, -$C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$-, 또는 -$C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)$-이고;

W는 -$C(R^6)_2O$-, -$C(R^6)_2S$-, -$C(R^6)_2SO$-, -$C(R^6)_2SO_2$-, -$C(R^6)_2SO_2N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)$-, -CO-, -CO_2-, -$C(R^6)OC(O)$-, -$C(R^6)OC(O)N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)CO$-, -$C(R^6)_2N(R^6)C(O)O$-, -$C(R^6)=NN(R^6)$-, -$C(R^6)=N-O$-, -$C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)$- 또는 -$CON(R^6)$-이며;

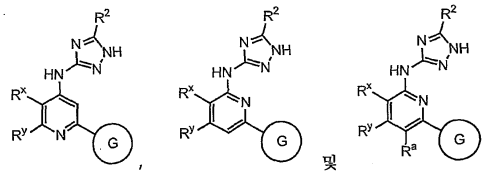
R^6은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^6 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^7은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^7 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하며;

R^8은 각각, 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹, -OR^6, -SR^6, -COR^6, -SO_2R^6, -$N(R^6)_2$, -$N(R^6)N(R^6)_2$, -CN, -NO_2, -$CON(R^6)_2$ 및 -CO_2R^6 중에서 독립적으로 선택되고;

R^a는 할로, -OR, -C(=O)R, -CO_2R, -COCOR, -NO_2, -CN, -S(O)R, -SO_2R, -SR, -$N(R^4)_2$, -$CON(R^4)_2$, -$SO_2N(R^4)_2$, -$OC(=O)R$, -$N(R^4)COR$, -$N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -$N(R^4)N(R^4)_2$, -$C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, -$N(R^4)CON(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2R$, -$OC(=O)N(R^4)_2$, 및 C_{1-6} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 선택된다.

화학식 XIII의 화합물은 다음에 제시된 바와 같은 Z^1 및 Z^2를 구체화함으로써 나타낼 수 있다:



XIIIa, XIIIb 및 XIIIc

화학식 XIII의 화합물은 피라졸 환 잔기가 트리아졸 환 잔기로 대체되는 것을 제외하고는 화학식 V의 화합물과 구조적으로 유사하다. 화학식 XIII의 바람직한 R^2, R^x, R^y, R^a 및 환 G 그룹은 화학식 V의 화합물에 대해 상기 정의한 바와 같다. 바람직한 화학식 XIII의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 C가 -R^5에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸, 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐 환 중에서 선택되고, R^1이 -할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐, -COR^6, -OR^6, -CN, -SO_2R^6, -SO_2NH_2, -$N(R^6)_2$, -CO_2R^6, -$CONH_2$, -$NHCOR^6$, -$OC(O)NH_2$ 또는 -$NHSO_2R^6$이거나; 또는 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 티에닐, 아제파닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^x가 수소 또는 C_{1-4} 지방족이고 R^y가 $T-R^3$이거나, 또는 R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 0 내지 2개의 환 질소를 갖는, 임의로 치환된 5원 내지 7원 불포화 또는 부분 불포화 환을 형성하며;

(c) R^2가 수소, 또는 아릴, 헤테로아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이다.

보다 바람직한 화학식 XIII 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

(a) 환 C가 $-R^5$에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸 환이고, R^1이 -할로, C_{1-6}할로지방족 그룹, C_{1-6} 지방족 그룹, 페닐 또는 -CN이거나; 또는 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

(b) R^x가 수소 또는 메틸이고 R^y가 $-R$, $-N(R^4)_2$또는 -OR이거나, 또는 R^x및R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 벤조 환 또는 5원 내지 7원 카보사이클로 환을 형성하는데, R^x및 R^y에 의해 형성된 상기 환이 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, -S(O)R, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, -OC(=O)R, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^4)_2$에 의해 임의로 치환되며;

(c) R^2가 수소, 또는 아릴 또는 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이고;

(d) R^5가 각각, -할로, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, $-CO_2R$, -CONH(R^4), $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$및 $-N(R^4)SO_2R$ 중에서 독립적으로 선택되며, 환 G가 환 D인 경우, 환 D는 옥소 또는 R^5에 의해 치환된다.

보다 더 바람직한 화학식 XIII의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

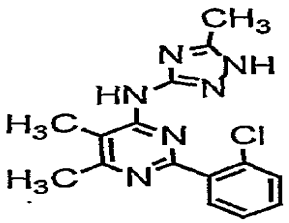
(a) R^x이 수소 또는 메틸이고 R^y가 메틸, 메톡시메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸, 알킬-, 또는 2-피리딜, 4-피리딜, 피페리디닐 및 페닐 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이거나, 또는 R^x및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 벤조 환 또는 6원 카보사이클로 환을 형성하는데, R^x및 R^y에 의해 형성된 상기 환이 할로, CN, 옥소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, (C_{1-6} 알킬)카보닐, (C_{1-6} 알킬)설포닐, 모노- 또는 디알킬아미노, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐옥시, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴에 의해 임의로 치환되고;

(b) 환 C가 $-R^5$에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 환인데, 여기서 환 C와 그 위에 존재하는 2개의 인접한 치환체가 바이사이클릭 환 시스템을 형성하는 경우, 이러한 바이사이클릭 환 시스템은 나프틸 환이고, R^1이 -할로, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹, 또는 -CN이거나; 또는 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환이고;

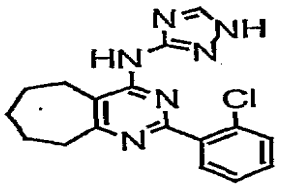
(c) R^2가 수소 또는 C_{1-6} 지방족 그룹이며;

(d) R^5가 각각, -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 지방족 그룹), $-N(C_{1-4}$ 지방족$)_2$, $-O(C_{1-4}$ 지방족 그룹), C_{1-4} 지방족 및 $-CO_2(C_{1-4}$ 지방족) 중에서 독립적으로 선택되고, 환 G가 환 D인 경우, 환 D는 옥소 또는 R^5에 의해 치환된다.

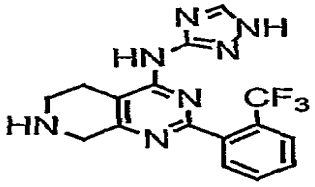
대표적인 화학식 IX의 화합물이 다음 표 8에 제시되어 있다:



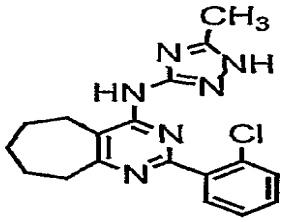
IX-1



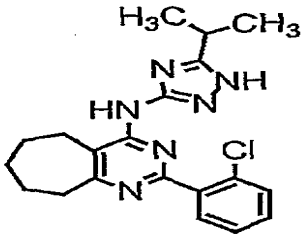
IX-2



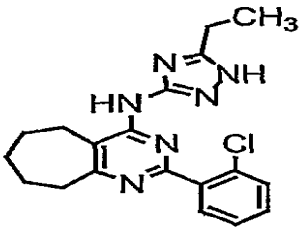
IX-3



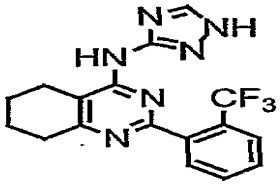
IX-4



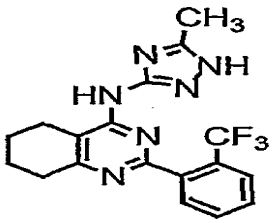
IX-5



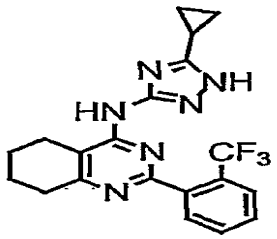
IX-6



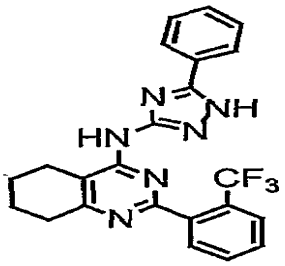
IX-7



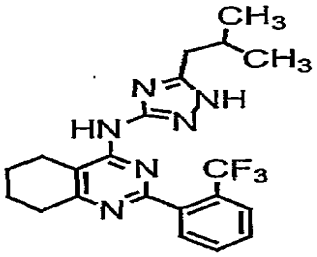
IX-8



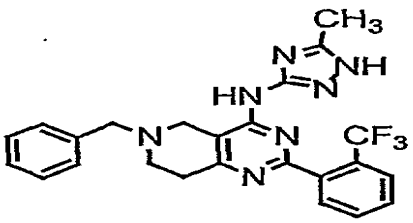
IX-9



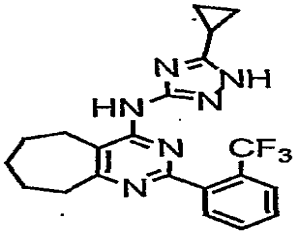
IX-10



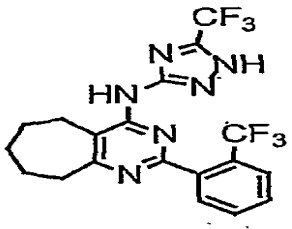
IX-11



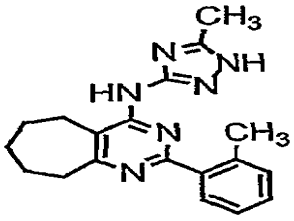
IX-12



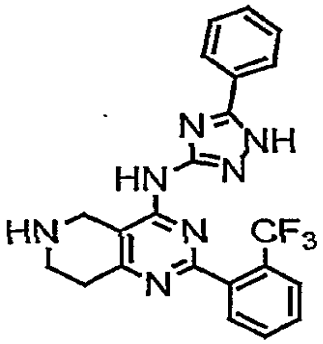
IX-13



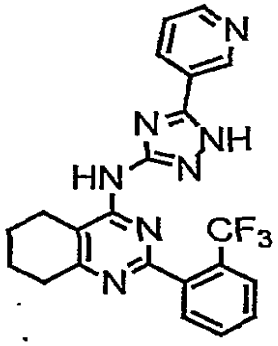
IX-14



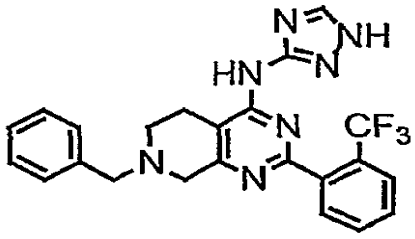
IX-15



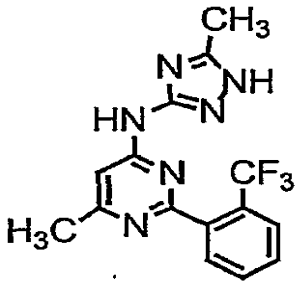
IX-16



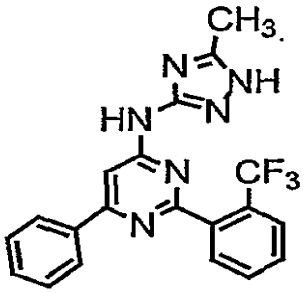
IX-17



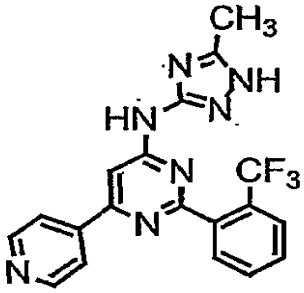
IX-18



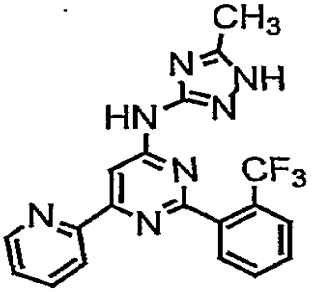
IX-19



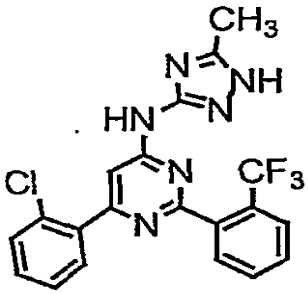
IX-20



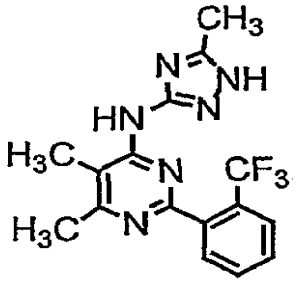
IX-21



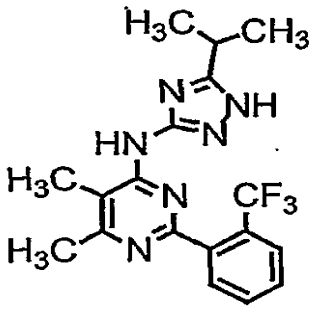
IX-22



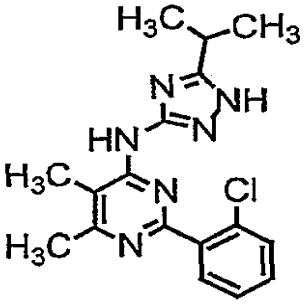
IX-23



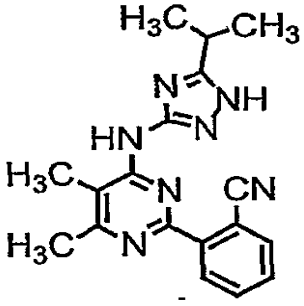
IX-24



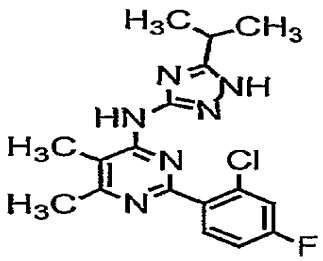
IX-25



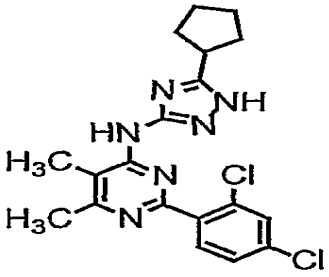
IX-26



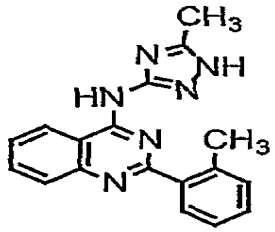
IX-27



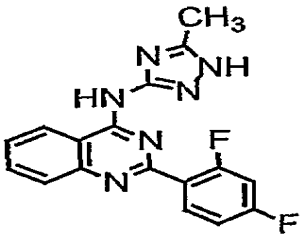
IX-28



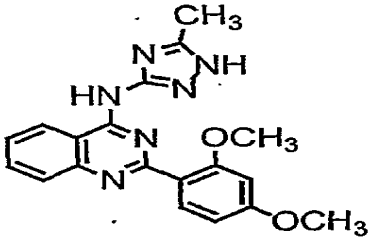
IX-29



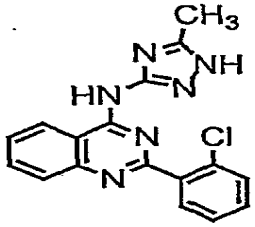
IX-30



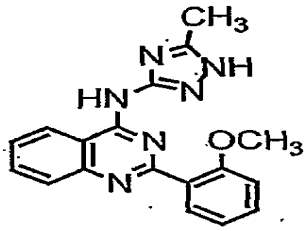
IX-31



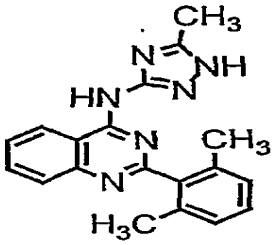
IX-32



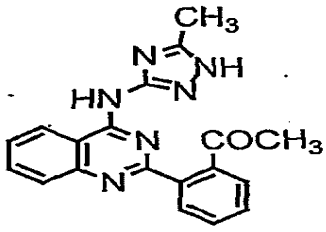
IX-33



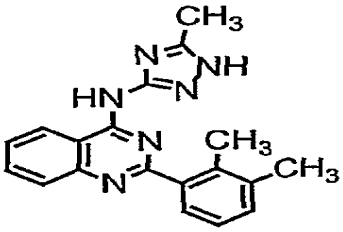
IX-34



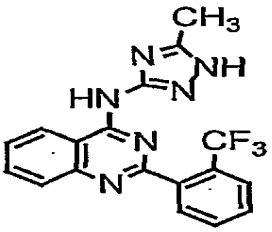
IX-35



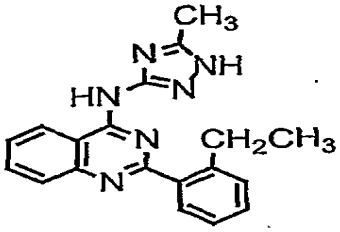
IX-36



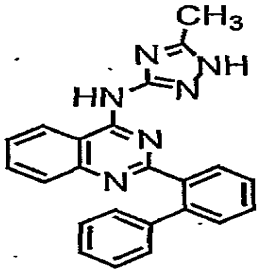
IX-37



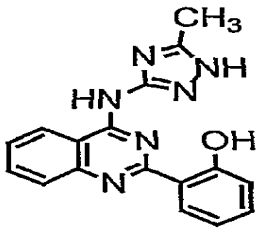
IX-38



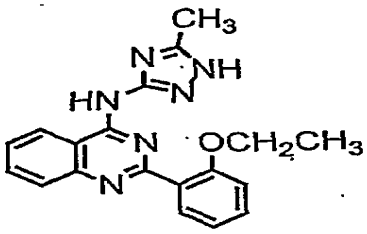
IX-39



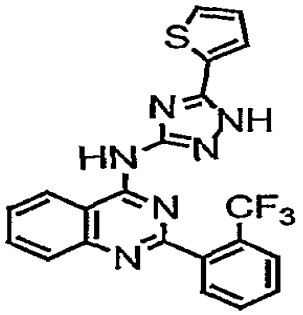
IX-40



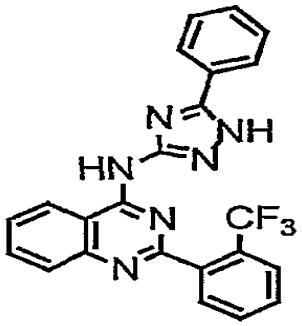
IX-41



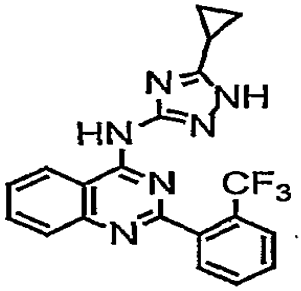
IX-42



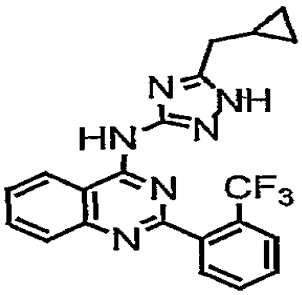
IX-43



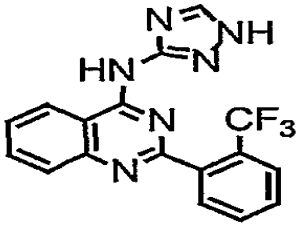
IX-44



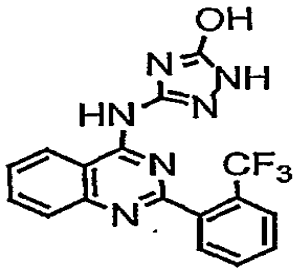
IX-45



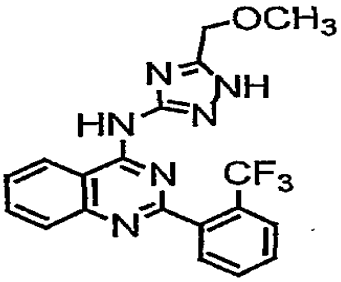
IX-46



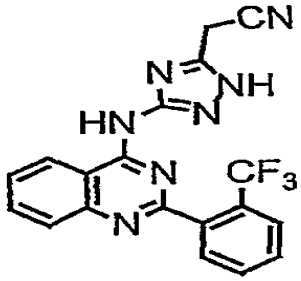
IX-47



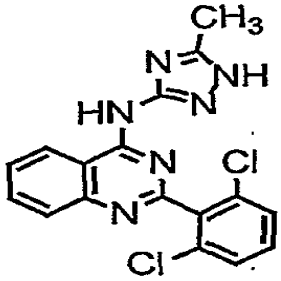
IX-48



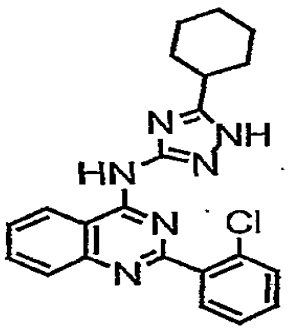
IX-49



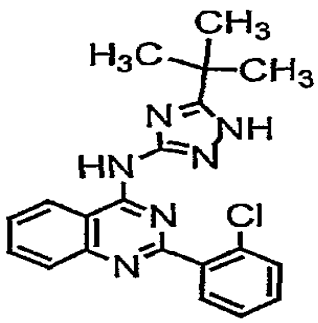
IX-50



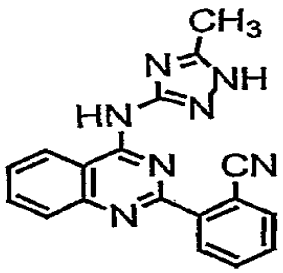
IX-51



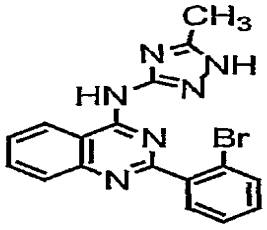
IX-52



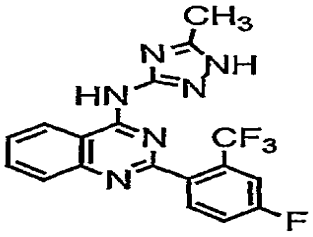
IX-53



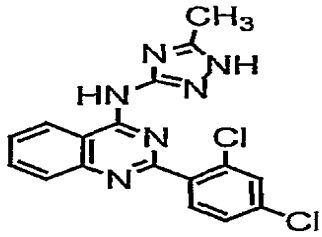
IX-54



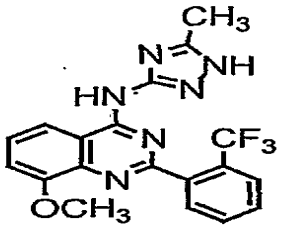
IX-55



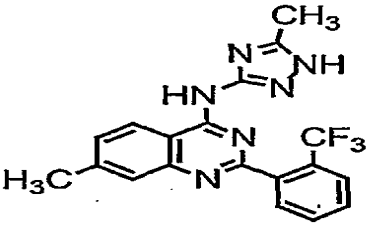
IX-56



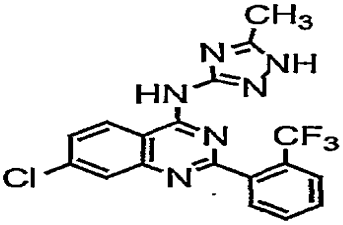
IX-57



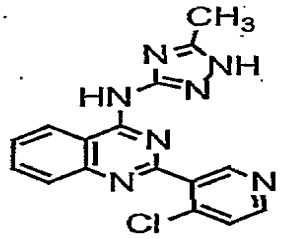
IX-58



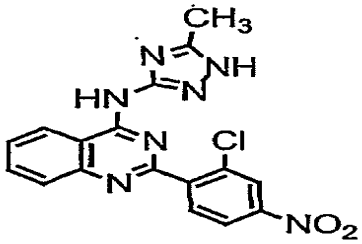
IX-59



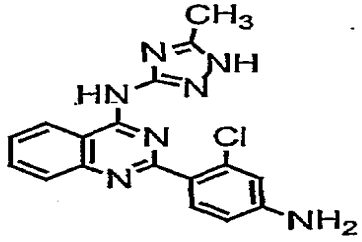
IX-60



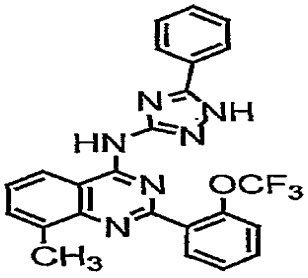
IX-61



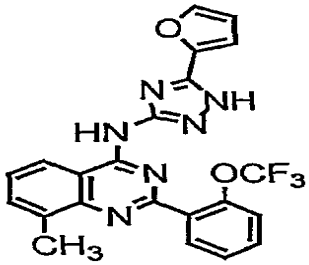
IX-62



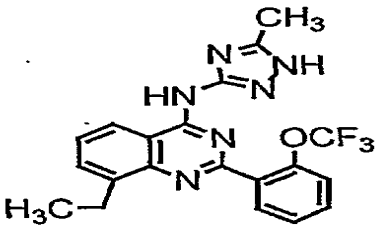
IX-63



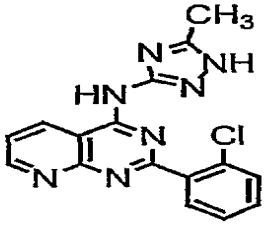
IX-64



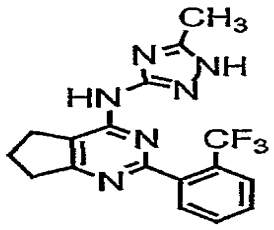
IX-65



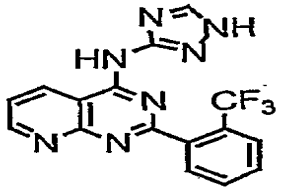
IX-66



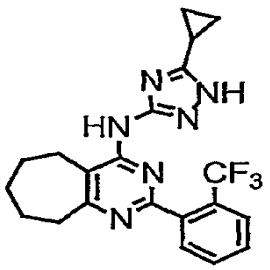
IX-67



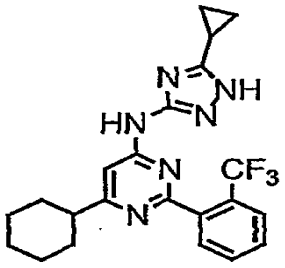
IX-68



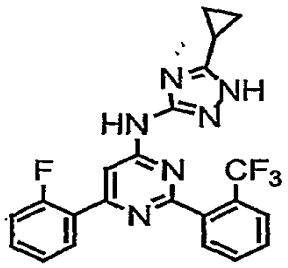
IX-69



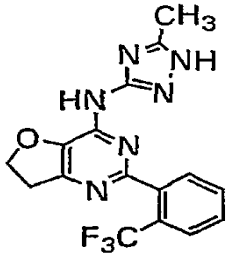
IX-70



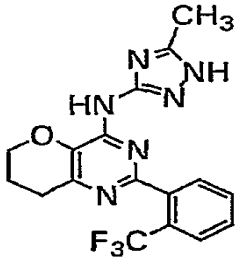
IX-71



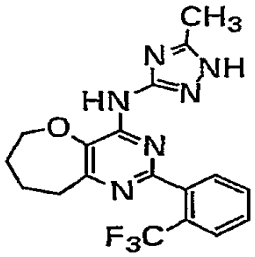
IX-72



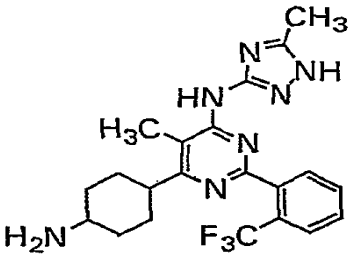
IX-73



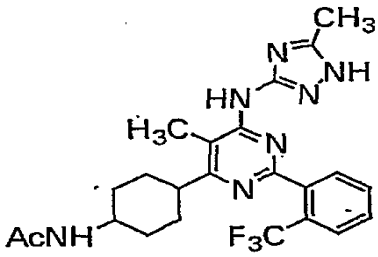
IX-74



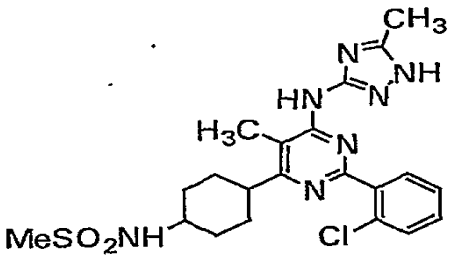
IX-75



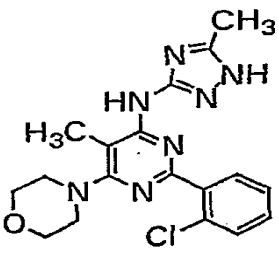
IX-76



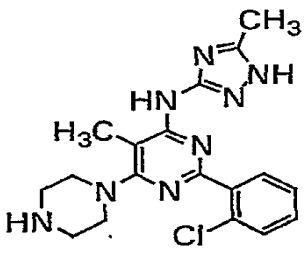
IX-77



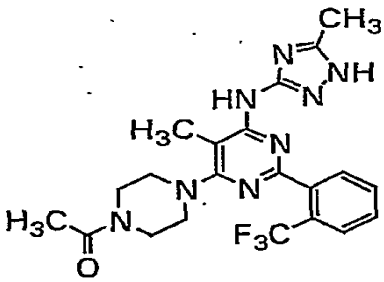
IX-78



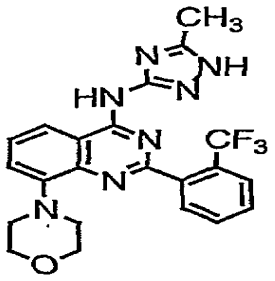
IX-79



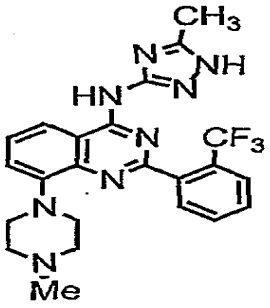
IX-80



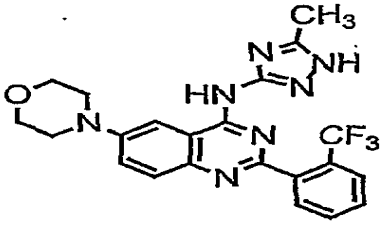
IX-81



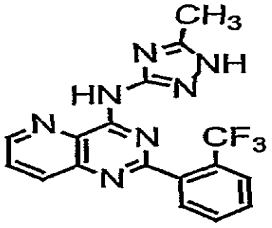
IX-82



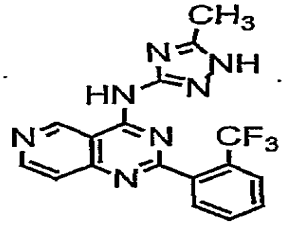
IX-83



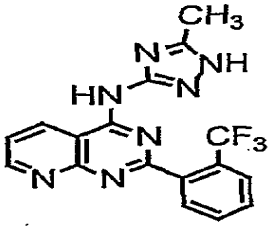
IX-84



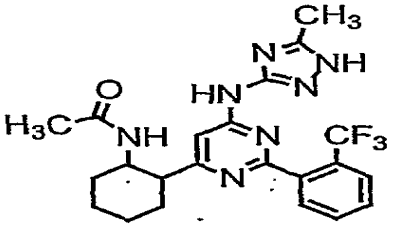
IX-85



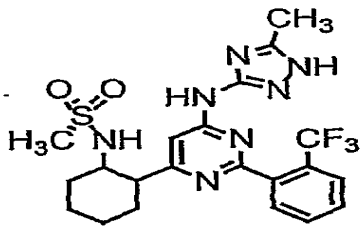
IX-86



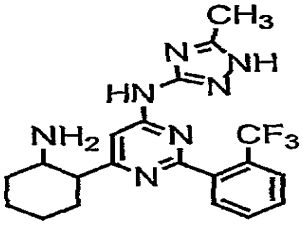
IX-87



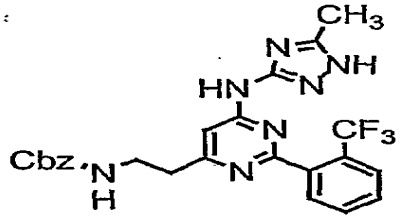
IX-88



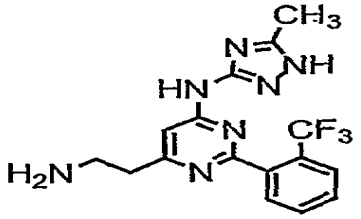
IX-89



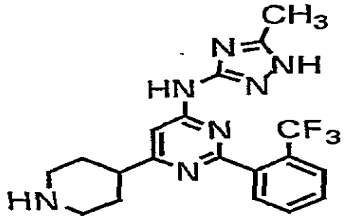
IX-90



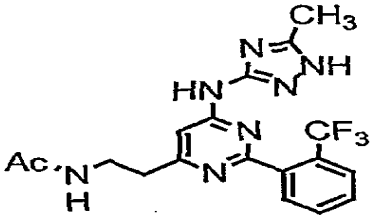
IX-91



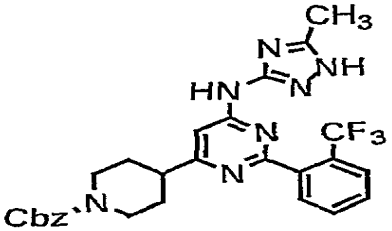
IX-92



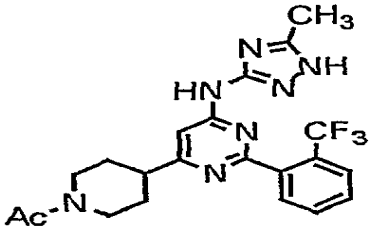
IX-93



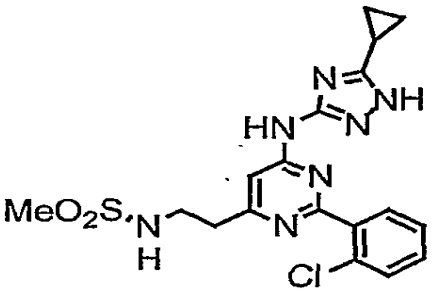
IX-94



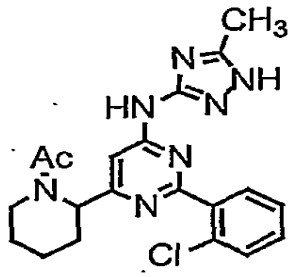
IX-95



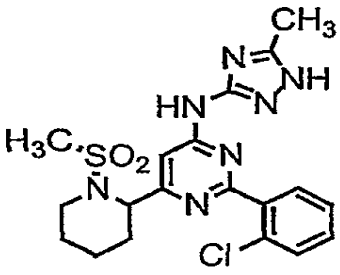
IX-96



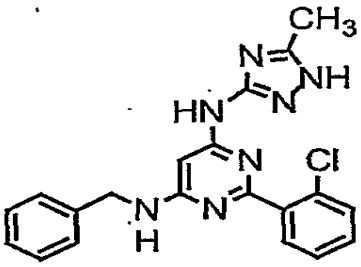
IX-97



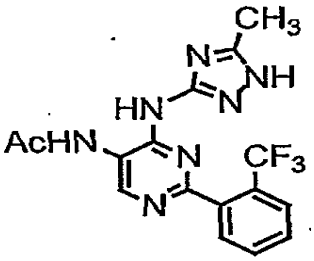
IX-98



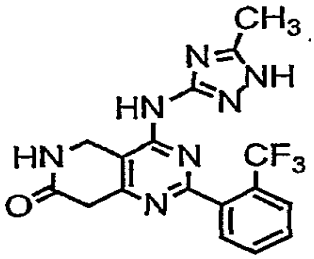
IX-99



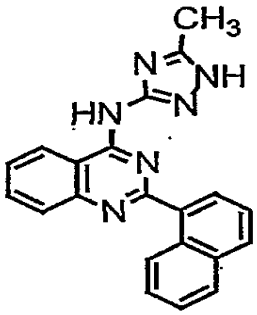
IX-100



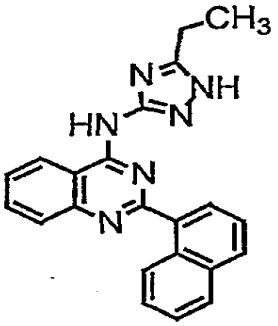
IX-101



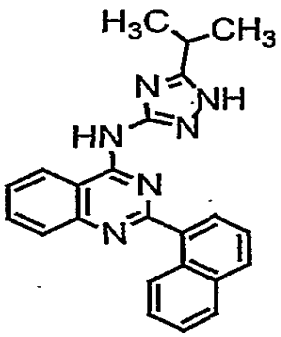
IX-102



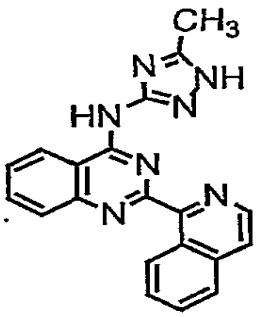
IX-103



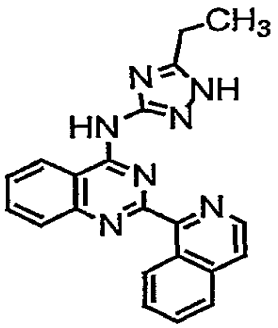
IX-104



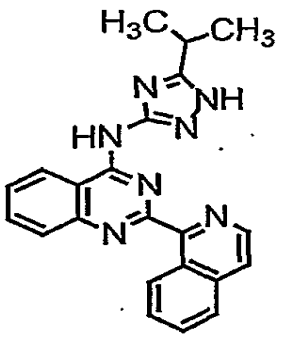
IX-105



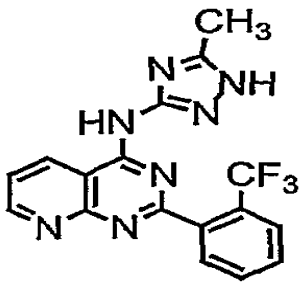
IX-106



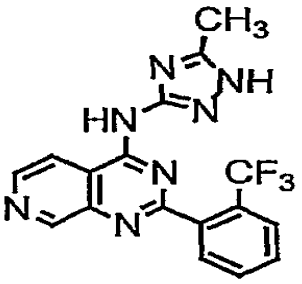
IX-107



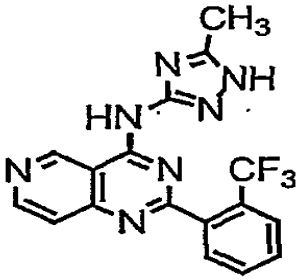
IX-108



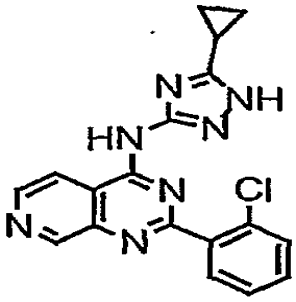
IX-109



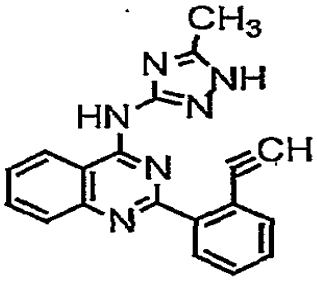
IX-110



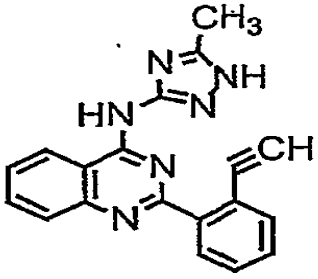
IX-111



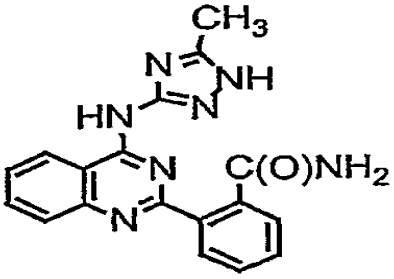
IX-112



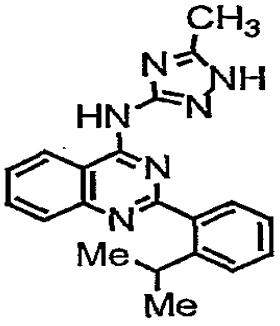
IX-113



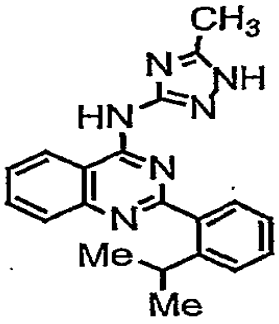
IX-114



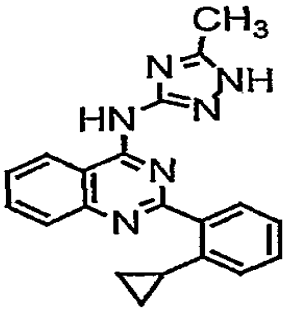
IX-115



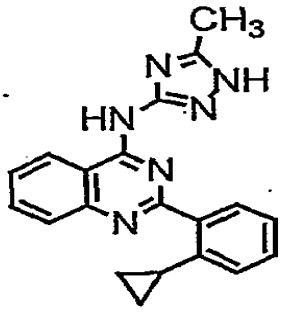
IX-116



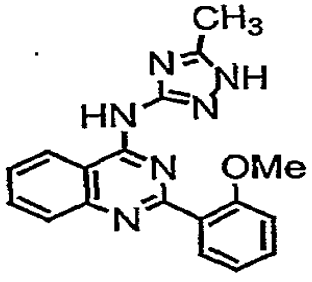
IX-117



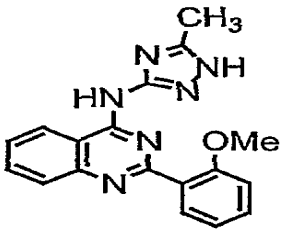
IX-118



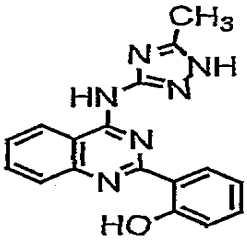
IX-119



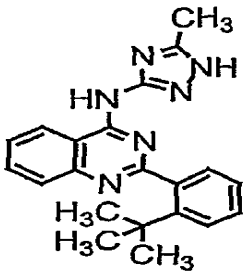
IX-120



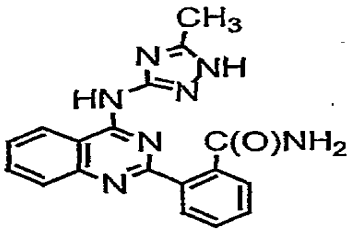
IX-121



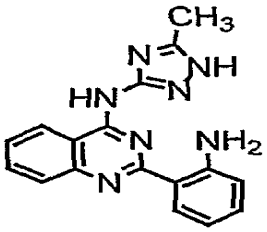
IX-122



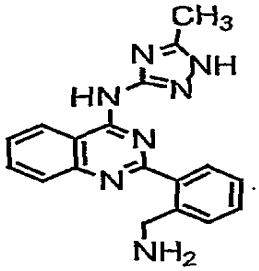
IX-123



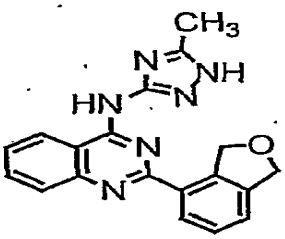
IX-124



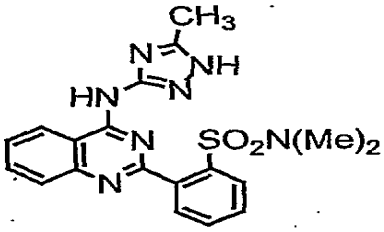
IX-125



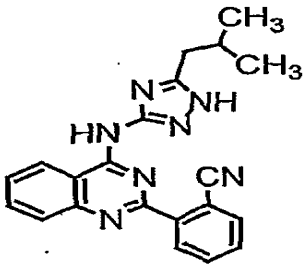
IX-126



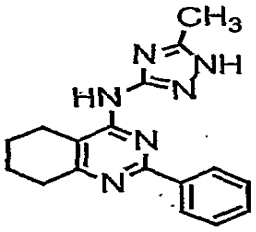
IX-127



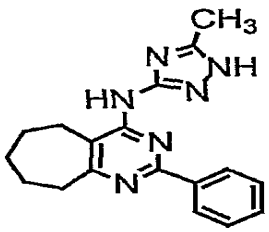
IX-128



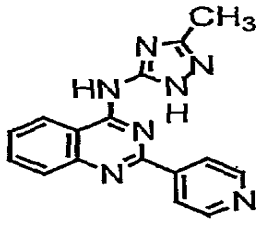
IX-129



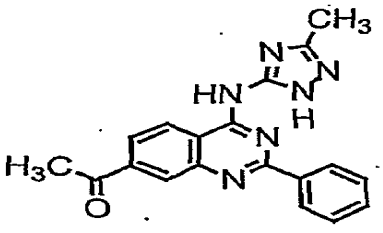
IX-130



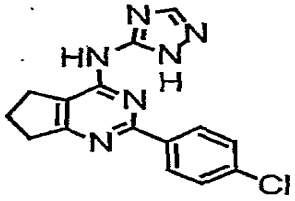
IX-131



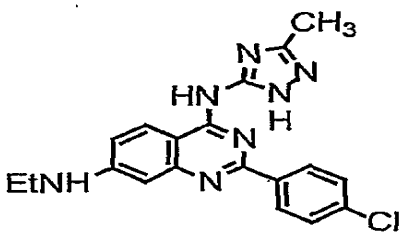
IX-132



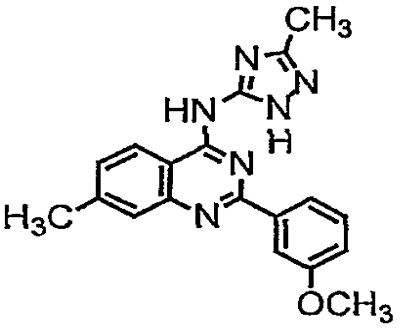
IX-133



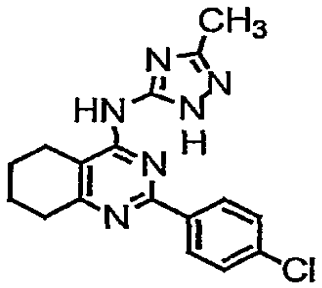
IX-134



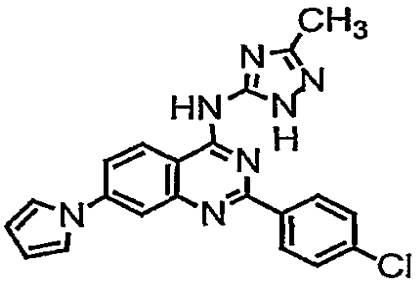
IX-135



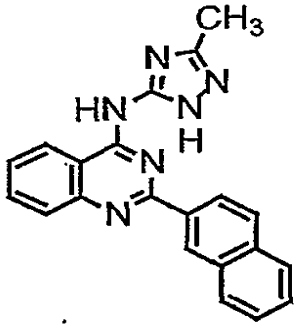
IX-136



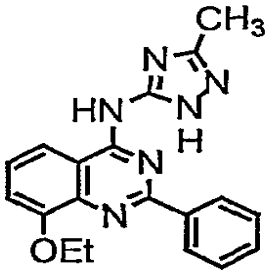
IX-137



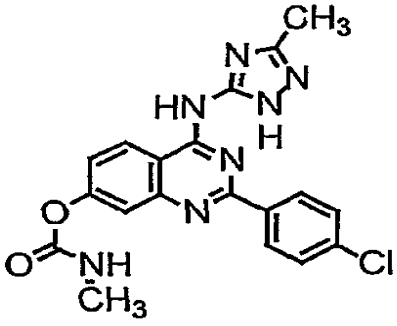
IX-138



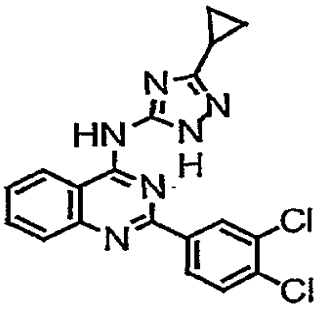
IX-139



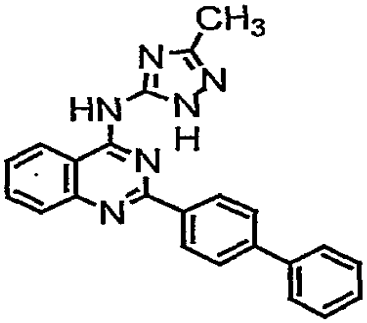
IX-140



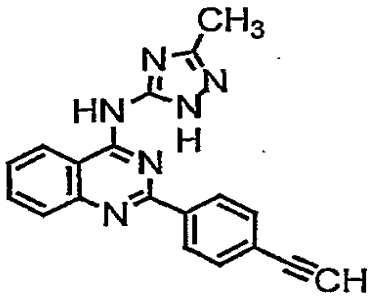
IX-141



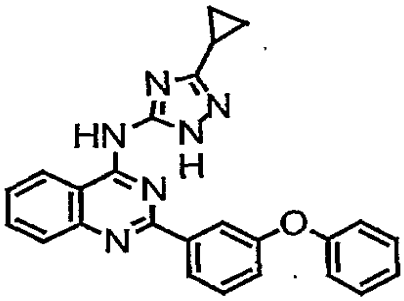
IX-142



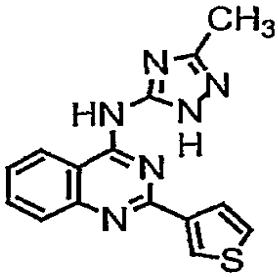
IX-143



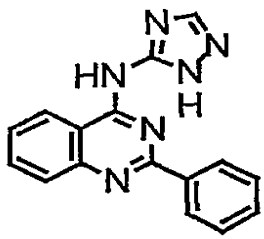
IX-144



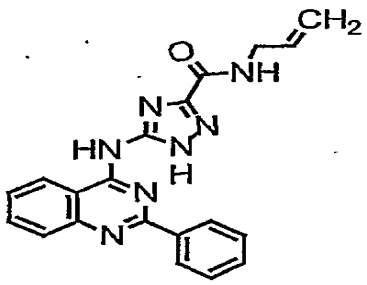
IX-145



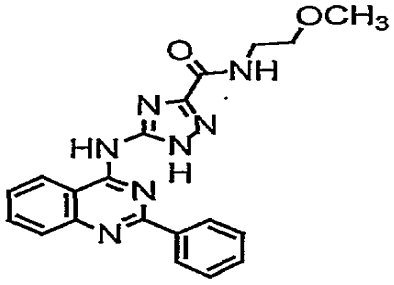
IX-146



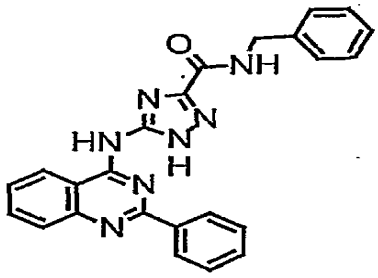
IX-147



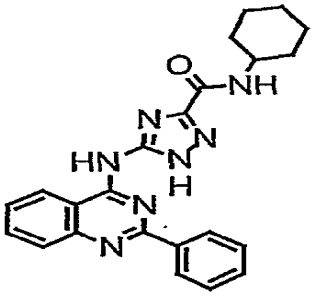
IX-148



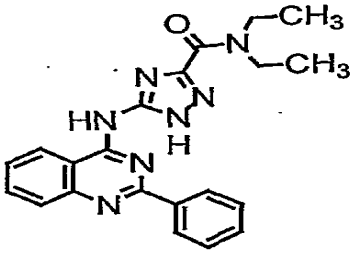
IX-149



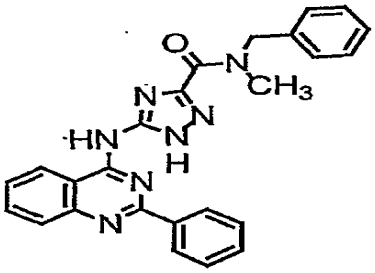
IX-150



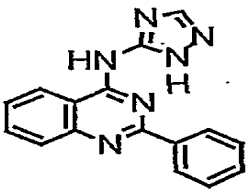
IX-151



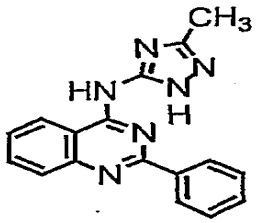
IX-152



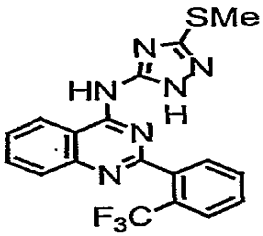
IX-153



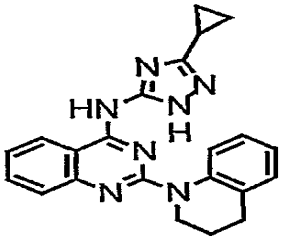
IX-154



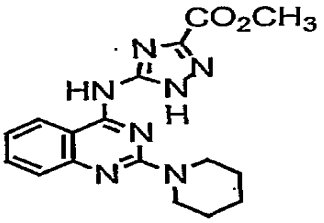
IX-155



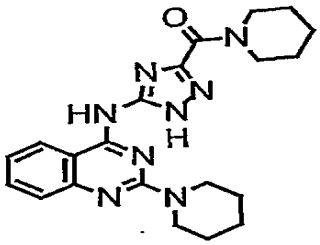
IX-156



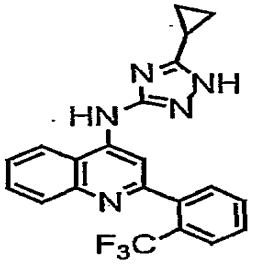
IX-157



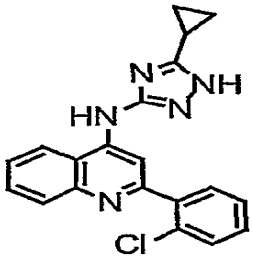
IX-158



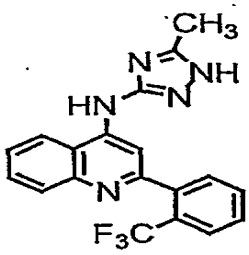
IX-159



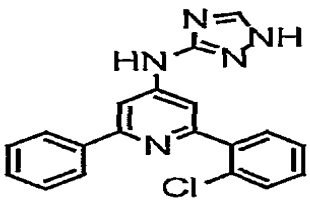
IX-160



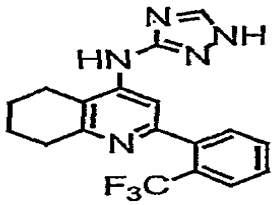
IX-161



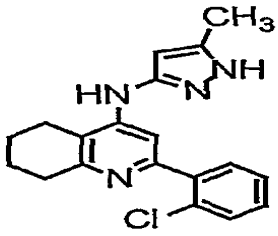
IX-162



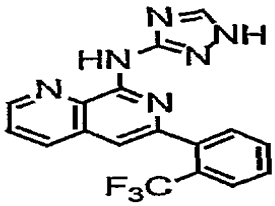
IX-163



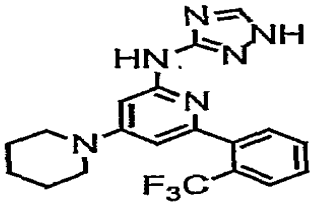
IX-164



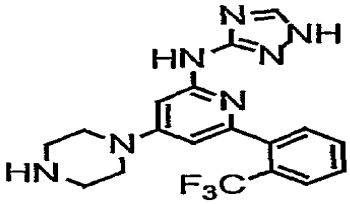
IX-165



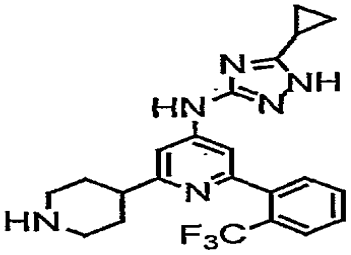
IX-166



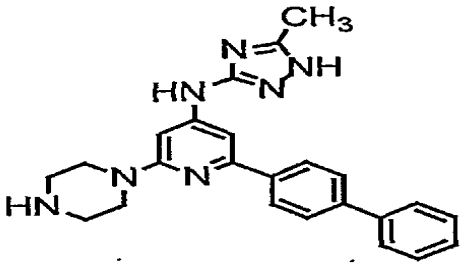
IX-167



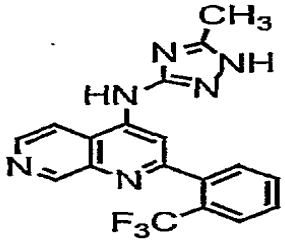
IX-168



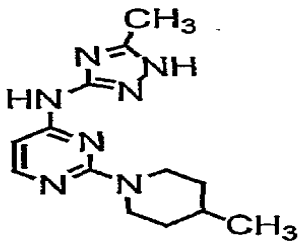
IX-169



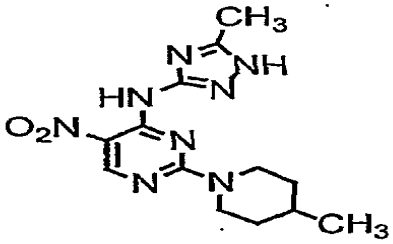
IX-170



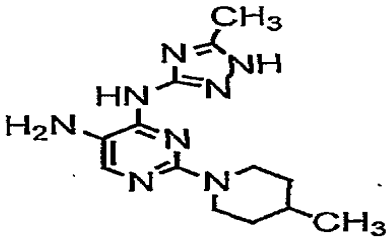
IX-171



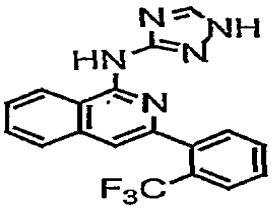
IX-172



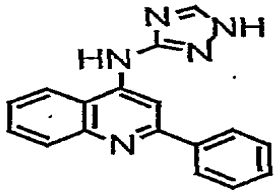
IX-173



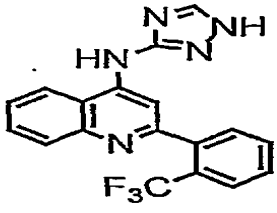
IX-174



IX-175



IX-176



IX-177

또 다른 양태에서는, 본 발명은 화학식 IX의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

본 발명의 한 국면은 화학식 IX의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IX의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IX의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코겐 합성을 증강시키고/시키거나 혈중 글루코즈 농도를 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다.

또 다른 국면은 화학식 IX의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다.

또 다른 방법은 화학식 IX의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 β-카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 정신분열증을 치료하는데 특히 유용하다.

본 발명의 한 국면은 화학식 IX의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 국면은 화학식 IX의 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 암, 예를 들면, 결장암, 난소암 및 유방암을 치료하는데 특히 유용하다.

또 다른 방법은 특정 생물학적 샘플을, GSK-3 또는 오로라를 억제시키는데 유효한 양의 화학식 IX의 GSK-2 또는 오로라 억제제, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플 중에서 GSK-3 또는 오로라 활성을 억제시키는 것에 관한 것이다.

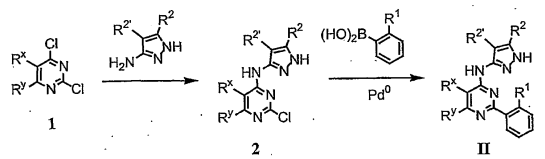
GSK-3 또는 오로라의 억제에 관해 전술된 방법, 또는 이로 인해 완화된 질병의 치료 방법 각각은 상기 언급된 바와 같은 화학식 IX의 바람직한 화합물을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.

본 발명의 화합물은 다음의 합성 방법, 본원에 기재된 합성 실시예 및 당업자에게 공지된 일반적인 방법에 의해 예시되는 바와 같이 제조할 수 있다.

일반적인 합성 방법

다음의 일반적인 합성 방법은 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용된 일련의 일반적인 반응 경로를 제공해준다. 다음 방법 A 내지 F는 화학식 II의 화합물을 제조하는데 특히 유용하다. 대부분의 경우, 환 C는 오르토 R^1 치환체를 갖는 페닐 환으로서 제시된다. 그러나, 당업자는 기타 환 C 그룹을 갖는 화합물이 유사한 방식으로 수득될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 방법 A 내지 F와 유사한 방법이 또한, 본 발명의 기타 화합물을 제조하는데 유용하다. 다음 방법 F 내지 I는 화학식 III 또는 IV의 화합물을 제조하는데 유용하다.

방법 A



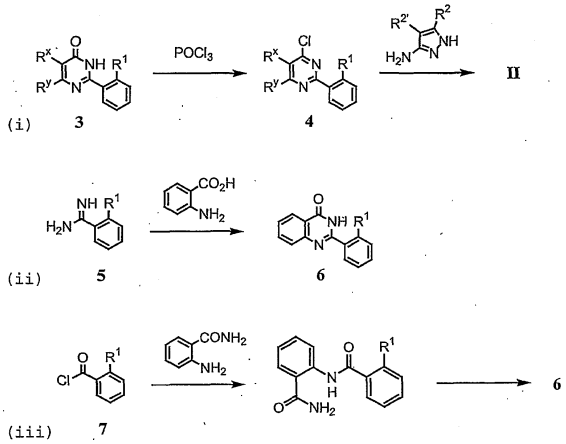
방법 A는 환 C가 아릴 또는 헤테로아릴 환인 화합물을 제조하기 위한 일반적인 경로이다. 출발 디클로로피리미딘(1)의 제조는 문헌[참조: Chem. Pharm. Bull., 30, 9, 1982, 3121-3124]에 기재된 바와 유사한 방식으로 달성할 수 있다. 중간체 1의 위치 4에서의 염소를, 문헌[참조: J. Med. Chem., 38, 3547-3557 (1995)]에 기재된 바와 유사한 방식으로, 아미노피라졸 또는 아미노인다졸로 대체시켜 중간체(2)를 제공할 수 있다. 이어서, 팔라듐 촉매 작용하에 보론산 에스테르를 사용하여 환 C를 도입한다[참조: Tetrahedron, 48, 37, 1992, 8117-8126]. 이러한 방법이 다음 과정으로써 예시된다.

$POCl_3$ (60ml, 644mmol) 중의 1H-퀴나졸린-2,4-디온(10.0g, 61.7mmol) 및 N,N-디메틸아닐린(8ml, 63.1mmol)의 현탁액을 2시간 동안 환류 가열한다. 과량의 $POCl_3$을 진공하에 증발시키고, 잔사를 얼음에 따라 부으며 침전물을 여과 수집한다. 조 고체 2,4-디클로로퀴나졸린 생성물을 추가의 정제없이 사용할 수 있다.

무수 에탄올(150ml) 중의 2,4-디클로로-퀴나졸린(3.3g, 16.6mmol)의 용액에 5-메틸-1H-피라졸-3-일 아민(3.2g, 32.9mmol)을 가한다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시키고, 이로써 생성된 침전물을 여과시켜 수집하며, 에탄올로 세척하고, 진공하에 건조시켜 (2-클로로-퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

DMF(1.0ml) 중의 (2-클로로-퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-아민(50mg, 0.19mmol)의 용액에 목적하는 아릴붕소산(0.38mmol), 2M Na_2CO_3 (0.96mmol) 및 트리-t-부틸포스핀(0.19mmol)을 가한다. 질소하에, $PdCl_2$ (dppf)(0.011mmol)를 한 분획으로 가한다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 80℃에서 5 내지 10시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키며, 물(2ml)에 따라 붓는다. 이로써 생성된 침전물을 여과시켜 수집하고, 물로 세척한 다음, HPLC에 의해 정제한다.

방법 B



방법 B 내지 F는 피라졸 환 시스템을 환 C 다음에 도입하고 피리미딘 환 부분이 처음으로 작제되는 경로를 서술하고 있다. 다양한 중간체는 4-클로로피리미딘(4)이고, 이는 방법 B(i)에 제시된 바와 같이 피리미딘온 3으로부터 용이하게 수득된다. 이러한 반응 순서는 일반적으로, 지방족 그룹, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴을 포함한 각종 환 C 그룹에 대해 적용될 수 있다[참조: J. Med. Chem., 38, 3547-3557 (1995)].

퀴나졸린 환 시스템(여기서, R^x 및 R^y 는 함께, 벤조 환을 형성한다)의 경우, 안트라닐산 또는 이의 유도체를 방법 B(ii)에 제시된 바와 같이 벤즈아미딘과 축합시키거나 또는 벤조일클로라이드를 방법 B(iii)에 제시된 바와 같이 안트라닐아미드와 축합시킴으로써, 유용한 중간체(6)를 수득할 수 있다. 많은 치환된 안트라닐산, 안트라닐아미드, 벤즈아미딘 및 벤조일클로라이드 출발 물질은 공지된 방법에 의해 수득할 수 있다[참조: Aust. J. Chem., 38, 467-474 and J. Med. Chem., 38, 3547-3557 (1995)]. 방법 B(iii)는 다음 과정으로써 예시된다.

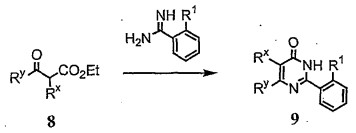
THF 및 CH_2Cl_2 (1:1, 70ml) 중의 안트라닐아미드(33mmol)의 용액에 목적하는 벤조일클로라이드(33mmol) 및 트리에틸아민(99mmol)을 실온에서 가한다. 이 혼합물을 약 14시간 동안 교반시킨다. 이로써 생성된 침전물을 여과시켜 수집하고, CH_2Cl_2 및 물로 세척하며, 진공하에 건조시킨다. 조 2-벤조일아미노벤즈아미드를 추가의 정제없이 다음 단계에 직접 사용할 수 있다.

에탄올(50ml) 중의 상기 조 생성물(13mmol)의 용액에 NaOEt(26mmol)를 실온에서 가한다. 이 혼합물을 환류하에 48 내지 96시간 동안 가열한다. 용매를 증발시키고, 진한 HCl를 사용하여 상기 잔사를 pH 7로 중화시킨다. 이어서, 상기 생성물을 여과시켜 수집하고, 진공하에 건조시켜 2-페닐-3H-퀴나졸린-4-온을 수득하며, 이를 추가의 정제없이 사용할 수 있다.

$POCl_3$ (120mmol) 중의 상기 생성물(12mmol)의 현탁액에 트리-n-프로필아민(24mmol)을 가한다. 이 혼합물을 환류하에 1시간 동안 가열한다. 증발시킴으로써 과량의 $POCl_3$ 를 제거한 후, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 1N NaOH(1회) 및 물(2회)로 세척한다. 유기 층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 용매를 진공하에 증발시키며, 조 생성물을 섬광 크로마토그래피(헥산 중의 10% 에틸 아세테이트로 용출시킴)함으로써 정제하여 4-클로로-2-아릴 퀴나졸린을 수득한다.

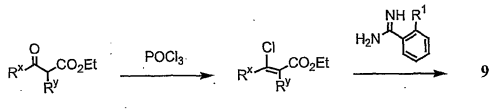
DMF(또는 THF, 에탄올)(1ml) 중의 4-클로로-2-아릴 퀴나졸린(0.16mmol)의 용액에 목적하는 아미노피라졸 또는 아미노인다졸(0.32mmol)을 가한다. 이 혼합물을 DMF(또는 환류 하 THF)에서 100 내지 110℃하에 16시간 동안 가열한다(또는 에탄올에서 130 내지 160℃하에 16시간 동안 가열한다). 이어서, 이를 물(2ml)에 따라 붓는다. 침전물을 여과시켜 수집한 다음, HPLC에 의해 정제한다.

방법 C



8 9

방법 D(i)

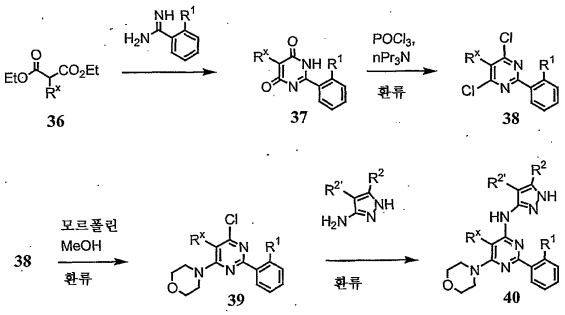


10 11

상기 방법 C 및 D(i)는 피리미딘온 전구체로서 β-케토에스테르(8 및 10)를 각각 이용한다. 상응하는 β-케토에스테르(10) 대신 클로로크로토네이트(11)[참조: Synth. Comm., (1986), 997-1002]를 목적하는 벤즈아미딘과 축합시키는 경우에는, 피리미딘온 환 상의 R^x 및 R^y 그룹의 치환 패턴이 역전될 것이다. 이들 방법이 다음의 일반적인 과정으로써 예시된다.

에탄올(5ml) 중의 β-케토에스테르(5.2mmol) 및 아미디늄 클로라이드(5.7mmol)의 용액에 나트륨 에톡사이드(7.8 mmol)를 가한다. 이 혼합물을 7 내지 14시간 동안 환류하에 가열한다. 증발시킨 후, 생성된 잔사를 물에 용해시키고, 진한 HCl를 사용하여 pH 6으로 산성화시킨 다음 여과시켜 고체 생성물 2-아릴-3H-피리미딘-4-온(수율 75 내지 87%)을 수득하고, 이를 필요에 따라, 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제할 수 있다. 이러한 피리미딘온(3.7mmol)에 $POCl_3$ (4ml) 및 n-Pr_3N(1.4ml)을 가한다. 이 혼합물을 환류하에 1시간 동안 가열한다. 과량의 $POCl_3$을 증발시킨 후, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 1N NaOH 용액(3회) 및 $NaHCO_3$(1회)로 세척한 다음, $MgSO_4$로 건조시킨다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트로 용출시키면서 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 2-아릴-4-클로로-피리미딘을 담황색 시럽으로서 수득한다. 이러한 조 생성물을 상기 언급된 바와 같이 3-아미노피라졸 또는 3-아미노인다졸로 처리할 수 있다.

방법 D(ii)



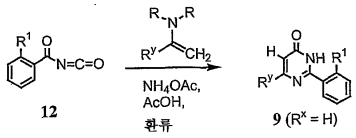
상기 방법 D(ii)는 R^y가 $N(R^4)_2$인 본 발명의 화합물, 예를 들면, 화합물(40)을 제조하기 위한 일반적인 경로를 나타낸다[참조: Il Farmaco, 52(1) 61-65 (1997)]. 6-클로로 그룹의 전위는 모르폴린을 사용하여 본 반응에서 예시된다. 이러한 방법은 다음 과정으로써 예시된다.

2-메틸말론산 디에틸 에스테르(5mmol) 및 나트륨 에톡사이드(15mmol)의 용액에 에탄올(10ml) 중의 적당한 아미딘 염(5mmol)을 가하고, 이 반응물을 환류하에 2 내지 24시간 동안 가열한다. 잔사를 물에 용해시키고, 2N HCl로 산성화시킨다. 이로써 생성된 침전물을 여과 제거하고, 섬광 크로마토그래피함으로써 추가로 정제시켜 피리미딘디온(37)을 수득한다(수율 5 내지 35%). 피리미딘티온(37)에 $POCl_3$ (32mmol) 및 트리-n-프로필아민(6.4mmol)을 가하고, 반응물을 1시간 동안 환류시킨다. 과량의 $POCl_3$을 증발시킨 후, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 1N NaOH로 염기성화한 다음, 분리시키고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출한다. 합한 유기물을 건조시키고(황산나트륨) 증발시킨다. 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 디클로로피리미딘(38)을 황색 오일로서 23% 수율로 제공한다.

메탄올(5ml) 중의 디클로로피리미딘(38)(0.33mmol)의 용액을, 본 반응에서 모르폴린(0.64mmol)을 사용하여 예시된 아민으로 처리하고, 1시간 동안 환류시킨다. 용매를 증발시킨 후, 잔사를 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 모노-클로로피리미딘(39)을 무색 오일로서 75% 수율로 제공한다.

상기 모노-클로로피리미딘(39)(0.19mmol)을 상기 방법 A 및 B에 기재된 바와 실질적으로 유사한 방식으로 3-아미노피라졸 또는 3-아미노인다졸 화합물로 처리할 수 있다.

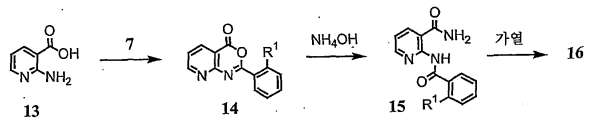
방법 E



방법 E로써 제시된 바와 같이, 아실 이소시아네이트(12)를 엔아민과 축합시켜 피리미딘온(9)을 제공할 수 있다[참조 : J. Org. Chem (1993), 58, 414-418; J. Med. Chem., (1992), 35, 1515-1520; J. Org. Chem., 91967, 32, 313-214]. 이러한 방법은 다음의 일반적인 과정에 의해 예시된다.

상기 엔아민을 문헌[참조: W. White, et al, J. Org Chem. (1967), 32, 213-214]에 따라서 제조한다. 아실 이소시아네이트는 문헌[참조: G Bradley, et al, J Med. Chem. (1992), 35, 1515-1520]에 따라서 제조한다. 이어서, 문헌[참조: S Kawamura, et al, J. Org. Chem, (1993), 58, 414-418]의 과정에 따라서 커플링 반응을 수행한다. 질소 하 0℃에서 테트라하이드로푸란(30ml) 중의 엔아민(10mmol)에 테트라하이드로푸란(5ml) 중의 아실 이소시아네이트(10mmol)의 용액을 5분에 걸쳐 적가한다. 0.5시간 동안 교반시킨 후, 아세트산(30ml)을 가한 후, 암모늄 아세테이트를 가한다. 테트라하이드로푸란을 연속적으로 제거하면서 상기 혼합물을 2시간 동안 환류시킨다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물(100ml)에 따라 붓는다. 침전물을 여과시키고, 물 및 에테르로 세척하며 건조시켜 2-아릴-3H-피리미딘-4-온을 제공한다.

방법 F



방법 F는 R^x 및 R^y가 함께, 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 8원 부분 불포화 또는 불포화 환을 형성하는 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 경로를 나타낸다. 2-아미노-카복실산, 예를 들면, 2-아미노-니코틴산 13과 산 클로라이드(7)를 축합시켜 옥사진온(14)을 제공한다. 옥사진온(14)을 수산화암모늄으로 처리하면 벤즈아미드(15)가 제공될 것이며, 이를 2-(치환된)-피리도[2,3-d][1,3]피리미딘-4-온(16)으로 폐환시킬 수 있다. 이 방법이 다음 과정으로써 예시된다.

2-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드(4.2ml, 29.2mmol)를 피리딘 20ml 중의 2-아미노니코틴산(2.04g, 14.76mmol)의 용액에 적가한다. 반응 혼합물을 158℃에서 30분 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시킨다. 이 반응물을 물 200ml에 따라 부으면, 오일이 형성되고, 이는 교반시 고형화된다. 이 고체를 진공 여과시켜 수집하고, 물 및 디에틸 에테르로 세척한다. 생성물을 건조시켜 2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리도[2,3-d][1,3]옥사진-4-온(2.56g, 60% 수율)을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에 사용할 수 있다.

2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리도[2,3-d][1,3]옥사진-4-온(2.51g)을 30% 수산화암모늄(25ml)에서 실온하에 밤새 교반시킨다. 이로써 생성된 침전물을 여과시키고, 물 및 디에틸 에테르로 세정한다. 침전물을 진공하 50℃에서 밤새 건조시켜 2-(2-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-니코틴아미드(850mg, 33% 수율)를 수득한다.

2-(2-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-니코틴아미드(800mg, 2.6mmol)를 에탄올 10ml에 용해시킨다. 칼륨 에톡사이드(435mg, 5.2mmol)를 상기 용액에 가하고 이를 환류하에 16시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 진공하에 증발시켜 검상 잔사를 수득하고, 이를 물에 용해시키며 10% 황산수소나트륨을 사용하여 pH 7로 산성화시킨다. 이로써 생성된 침전물을 여과시키고 진공 하 50℃에서 건조시켜 2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-3H-피리도[2,3-d]피리미딘-4-온을 수득한다.

방법 G

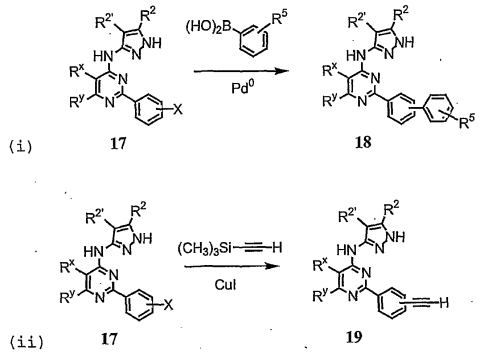
방법 G는 상기 방법 B(i)과 유사하다. 이 방법은 다음의 일반적인 과정으로써 예시된다.

2-(3,4-디클로로-페닐)-3H-퀴나졸린-4-온(1g, 3.43mmol)을 옥시염화인(4ml)에 현탁시키고, 반응 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 교반시킨다. 이어서, 용매를 증발시키고, 잔사를 $NaHCO_3$의 빙냉 수성 포화 용액으로 조심스럽게 처리한다. 고체를 여과시켜 수집하고, 이를 에테르로 세척하여 4-클로로-2-(3,5-디클로로-페닐)-퀴나졸린을 백색 고체(993mg, 93%)로서 수득한다.

THF(30ml) 중의 4-클로로-2-(3,5-디클로로-페닐)-퀴나졸린(400mg, 1.29mmol)에 3-아미노-5-메틸 피라졸(396mg, 2.58mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 65℃에서 밤새 가열한다. 이어서, 용매를 증발시키고 잔사를 에틸 아세테이트로 연마하며, 여과시킨 다음, 최소량의 에탄올로 세척하여 [2-(3,4-디클로로페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민을 백색 고체(311mg, 65%)로서 수득한다: mp 274℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ2.34 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.60 (1H, m), 7.84 (1H, d), 7.96 (2H, d), 8.39 (1H, dd), 8.60 (1H, d), 8.65 (1H, d), 10.51 (1H, s), 12.30 (lH, s); IR (고체) 1619, 1600, 1559, 1528, 1476, 1449, 1376, 1352, 797, 764, 738; MS 370.5 $(M+H)^+$.

전 단계에서 사용된 THF 용매를 기타 유기 용매, 예를 들면, 에탄올, N,N-디메틸포름아미드 또는 디옥산으로 대체시킬 수 있다.

방법 H



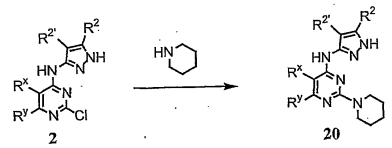
방법 H는 할로겐을 갖는 환 D 아릴 그룹(X는 Br 또는 I이다)을 기타 화학식 III의 화합물로 전환시킬 수 있는 경로를 나타낸다. 방법 H(i)는 환 D에 페닐붕소산을 커플링시켜 화합물(18)을 제공하는 경로를 나타내고, 방법 H(ii)는 아세틸렌을 커플링시켜 화합물(19)을 제공하는 경로를 나타낸다. 화합물(17)에서의 치환체 X는 브롬 또는 요오드일 수 있다. 이들 방법은 다음 과정으로써 예시된다.

방법 H(i): THF/물(1/1, 4ml) 중의 [2-(4-브로모-페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(196mg, 0.51mmol)과 페닐붕소산(75mg, 0.62mmol)의 혼합물에, Na_2CO_3 (219mg, 2.06mmol), 트리페닐포스핀(9mg, 1/15 몰%) 및 팔라듐 아세테이트(1mg, 1/135 몰%)를 가한다. 이 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하고, 용매를 증발시킨 다음, 잔사를 섬광 크로마토그래피(CH_2Cl_2/MeOH 구배)함으로써 정제하여 (2-비페닐-4-일-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민을 황색 고체(99mg, 51%)로서 수득한다: ^{1}H NMR (DMSO) δ2.37 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.39-7.57 (4H, m), 7.73-7.87 (6H, m), 8.57 (2H, d), 8.67 (1H, d), 10.42 (1H, s), 12.27 (1H, s); MS 378.2 $(M+H)^+$.

방법 H(i): DMF(2ml) 중의 [2-(4-브로모-페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(114mg, 0.3mmol)과 트리메틸실릴아세틸렌(147mg, 1.5mmol)의 혼합물에 CuI(1.1mg, 1/50 몰%), Pd(PPh$_3$)$_2$Cl$_2$(4.2mg, 1/50 몰%) 및 트리에틸아민(121mg, 0.36mmol)을 가한다. 이 혼합물을 120℃에서 밤새 가열하고, 용매를 증발시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트로 연마하고, 침전물을 여과시켜 수집한다.

THF(3ml)에 현탁된 상기 침전물에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중의 1M, 1.1당량)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 용매를 증발시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(CH_2Cl_2/MeOH 구배)함으로써 정제하여 [2-(4-에티닐페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민을 백색 고체(68mg, 70%)로서 수득한다: ^{1}H NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 4.36 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.55 (1H, m), 7.65 (2H, d), 7.84 (2H, m), 8.47 (2H, d), 8.65 (1H, d), 10.43 (1H, s), 12.24 (1H, s); MS 326.1 (M+H)$^+$.

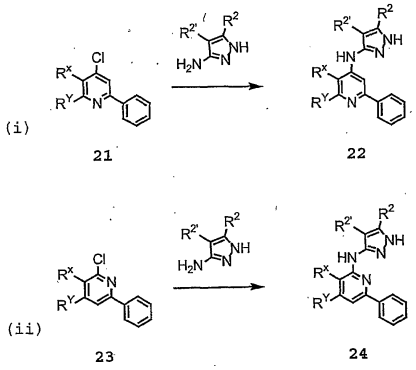
방법 I



상기 방법 I는 환 D가 질소 원자를 통하여 피리미딘 2-위치에 직접적으로 부착된 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환인 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 경로를 나타낸다. 피페리딘을 사용하여 본 반응에서 예시된, 2-클로로 그룹의 전위는 문헌[참조: J. Med. Chem., 38, 2763-2773 (1995) and J. Chem. Soc., 1766-1771 (1948)]에 기재된 바와 유사한 방식으로 수행할 수 있다. 이러한 방법은 다음 과정으로써 예시된다.

N,N-디메틸아세트아미드(1ml) 중의 (2-클로로-퀴나졸린-4-일)-(1H-인다졸-3-일)-아민(1당량, 0.1 내지 0.2mmol)의 용액에 목적하는 아민(3당량)을 가한다. 이로써 생성된 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 유지시킨 다음, 역상 HPLC에 의해 정제한다.

방법 J



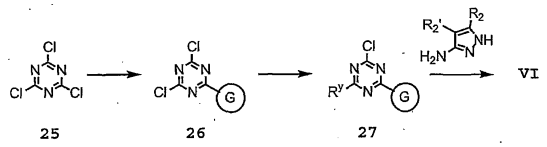
상기 방법 J는 적당하게 치환된 피리딜 환으로부터 클로로 그룹을 전위시킴으로써 화학식 V의 화합물을 제조하는 것을 나타낸다. 방법 J(i)는 화학식 Va의 화합물을 제조하는 경로이다[참조: Indian J. Chem. Sect. B, 35, 8, 1996, 871

-873]. 방법 J(ii)는 화학식 Vb의 화합물을 제조하는 경로이다[참조: Bioorg. Med. Chem., 6, 12, 1998, 2449-2458]. 편의상, 화학식 V의 환 D에 상응하는 페닐 치환체를 갖는 클로로피리딘(21 및 23)이 제시된다. 방법 J가 또한, 환 D가 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 카보사이클릴 또는 기타 아릴 환인 화학식 V의 화합물을 제조하는데 유용하다는 것이 당업자에게는 명백할 것이다. 방법 J는 다음 과정으로써 예시된다.

방법 J(i): (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴놀린-4-일)-아민. 디페닐에테르(5ml) 중의 4-클로로-2-페닐퀴놀린[참조: J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128](0.53g, 2.21mmol)에 3-아미노-5-메틸피라졸(0.43g, 4.42mmol)을 가하고, 혼합물을 교반시키면서 200℃에서 밤새 가열한다. 냉각시킨 혼합물에 석유 에테르(20ml)를 가하고, 이로써 생성된 조 침전물을 여과시키며 석유 에테르로 추가로 세척한다. 조 고체를 섬광 크로마토그래피(SiO_2, 구배 DCM-MeOH)함으로써 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다: mp 242-244℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ2.27 (3H, s), 6.02 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.53- 7.40 (2H, br m), 7.67 (1H, m), 7.92 (1H, m), 8.09 (2H, d), 8.48 (2H, m), 9.20 (1H, s), 12.17 [(1H, br s); IR (고체) 1584, 1559, 1554, 1483, 1447, 1430, 1389; MS 301.2 $(M+H)^+$.

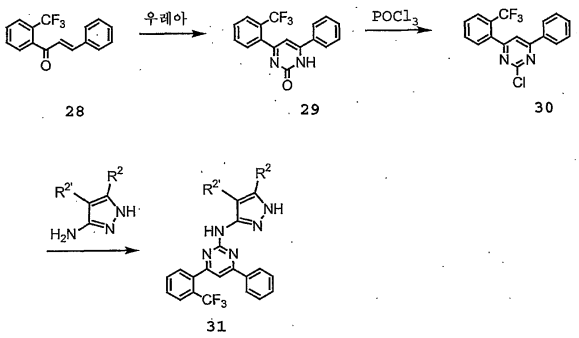
방법 J(ii): (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(3-페닐-이소퀴놀린-1-일)-아민. 무수 DMF(5ml) 중의 1-클로로-3-페닐이소퀴놀린[참조: J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128](0.33g, 1.37mmol)에 3-아미노-5-메틸피라졸(0.27g, 2.74mmol) 및 탄산칼륨(0.57g, 4.13mmol)을 가하고, 혼합물을 환류하에 6시간 동안 가열한다. 이 혼합물을 냉각시키고, DMF 벌크를 증발시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하며, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시킨 다음, 농축시킨다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피(SiO_2, 구배 DCM-MeOH)함으로써 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득한다:^{1}H NMR (MeOD) δ2.23 (3H, s), 5.61 (1H, s), 7.41 (lH, m), 7.52 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.81 (1H, m), 8.07 (1H, d), 8.19 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.54 (1H, d); MS 301.2 $(M+H)^+$.

방법 K



방법 K는 화학식 VI의 화합물을 제조하기 위한 경로를 나타낸다. 다양한 출발 물질은 2,4,6-트리클로로-[1,3,5]트리아진(25)인데, 여기서 염소 치환체를 순차적으로 전위시킬 수 있다. 염소들 중의 하나를 아릴 그리나드 시약 또는 아릴 붕소산으로 전위시키는 것이 문헌[참조: PCT 공개공보 WO 01/25220 및 Helv. Chim. Acta, 33, 1365 (1950)]에 기재되어 있다. 염소들 중의 하나를 헤테로아릴 환으로 전위시키는 것이 문헌[참조: WO 01/25220; J. Het. Chem., 11, 417 (1974) and Tetrahedron 31, 1879 (1975)]에 기재되어 있다. 이들 반응은 2,4-디클로로-(6-치환된)[1,3,5]트리아진(26)을 제공해주는데, 이는 화학식 VI의 화합물을 제조하는데 유용한 중간체이다. 또 다른 한편, 공지된 방법에 의해 트리아진을 작제함으로써 중간체(26)를 수득할 수 있다[참조: US 특허 2,832,779; 및 US 특허 2,691,020 및 J. Am. Chem. Soc. 60, 1656 (1938)]. 결국에는, 중간체(26)의 염소들 중의 하나를 상기 언급된 바와 같이 전위시켜 2-클로로-(4,6-이치환된)[1,3,5]트리아진(27)을 제공할 수 있다. 생성물(27)을 적당한 아미노피라졸로 처리하면, 목적하는 화학식 VI의 화합물이 제공된다.

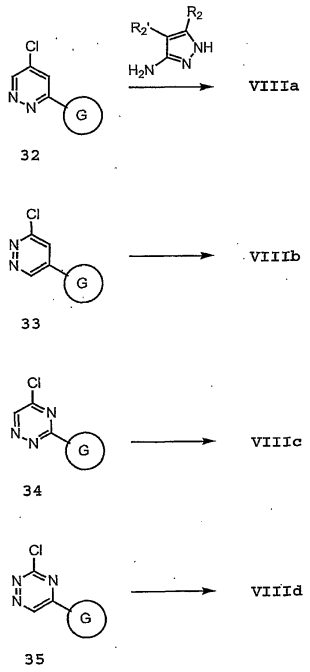
방법 L



방법 L은 화학식 VII의 화합물을 제조하는 경로를 나타낸다. 예시 목적상, 트리플루오로메틸칼콘(28)이 출발 물질로서 사용되긴 하지만, 화합물(28)의 트리플루오로메틸페닐 및 페닐 환 대신 기타 환을 사용할 수 있다는 것이 당업자에게는 명백할 것이다. 치환된 칼콘은 공지된 방법, 예를 들면, 문헌[참조: Indian J. Chemistry, 32B, 449 (1993)]에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 칼콘을 우레아와 축합시키면, 피리미딘온(29)이 제공되는데, 이를 $POCl_3$로 처리하여 클로로피리미딘(30)을 제공할 수 있다[참조: J. Chem. Eng. Data, 30(4) 512 (1985) and Egypt. J. Chem., 37 (3), 283 (1994)]. 화합물(30)에 대한 또 다른 접근법에서는, 문헌[참조: Bioorg. Med. Lett., 9(7), 1057 (1999)]에 기재된 바와 같이 탄산나트륨 등의 염기의 존재하에 팔라듐 촉매, 예를 들면, $(Ph_3P)_4Pd$를 사용하여 2,4-디클로로-(6-아릴)-피리미딘의 4-클로로 그룹을 아릴 붕소산으로 전위시킴으로써, 피리미딘에 부착된 아릴 환 하나를 도입한다. 화합물(30)의 염소를 적당한 아미노피라졸로 전위시켜 본 발명의 화합물, 예를 들면, 화합물(31)을 제공한다. 이 방법의 마지막 단계가 다음 과정으로써 예시된다.

[4-(4-메틸피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민. BuOH(5ml) 중의 2-클로로-4-(4-메틸피페리딘-1-일)-피리미딘[문헌(참조: Eur. J. Med. Chem., 26(7) 729(1991))에 보고된 바와 유사한 과정을 사용하여 제조됨](222mg, 1.05mmol)의 용액에 3-아미노-5-메틸-2H-피라졸(305mg, 3.15mmol)을 가한 다음, 반응 혼합물을 환류하에 밤새 가열한다. 용매를 증발시키고, 잔사를 에탄올/물 혼합물(1/3, 4ml)에 용해시킨다. 탄산칼륨(57mg, 0.41mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 이로써 생성된 현탁액을 여과시키고, 물로 2회 세척하며, 에테르로 2회 세정하여 표제 화합물을 백색 고체(143mg, 50%)로서 수득한다: mp 193-195℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 0.91 (3H, d), 1.04 (2H, m), 1.67 (3H, m), 2.16 (3H, s), 2.83 (2H, t), 4.31 (2H, m), 6.19 (2H, m), 7.87 (1H, d), 8.80 (1H, br s), 11.71 (1H, s); IR (고체) 1627, 1579, 1541, 1498, 1417, 1388, 1322, 1246; MS 273.3 $(M+H)^+$.

방법 M

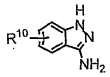


방법 M은 화학식 VIII의 화합물을 수득하기 위한 과정을 제공해준다. 적당하게 치환된 피라졸을 사용하여 4-클로로-6-치환된-피리다진(32)의 염소를 전위시켜 화학식 VIIIa의 화합물을 제공하기 위한 일반적인 과정이 문헌[참조: J. Het. Chem., 20, 1473 (1983)]에 기재되어 있다. 유사한 반응을 다음과 같이 수행할 수 있다: (a) 화학식 VIIIb의 화합물을 제공하기 위한 3-클로로-5-치환된-피리다진(33)의 경우가 문헌[참조: J. Med. Chem., 41 (3), 311 (1998)]에 기재되어 있고; (b) 화학식 VIIIc의 화합물을 제공하기 위한 5-클로로-3-치환된-[1,2,4]트리아진(34)의 경우가 문헌[참조: Heterocycles, 26 (12), 3259 (1987)]에 기재되어 있으며; (c) 화학식 VIIId의 화합물을 제공하기 위한 3-클로로-5-치환된-[1,2,4]트리아진(35)의 경우가 문헌[참조: Pol. J. Chem., 57, 7, (1983); Indian J. Chem. Sect. B, 26, 496 (1987); and Agric. Biol. Chem., 54 (12), 3367 (1990)]에 기재되어 있다. 화학식 VIIIc의 화합물에 대한 또 다른 과정이 문헌[참조: Indian J. Chem. Sect. B, 29(5), 435 (1990)]에 기재되어 있다.

화학식 IX의 화합물은 화학식 I의 피라졸 함유 화합물에 대해 상기 언급된 바와 실질적으로 유사한 방법에 의해 제조한다. 방법 A 내지 J를 사용하여, 아미노-피라졸 화합물을 아미노-트리아졸 화합물로 대체함으로써 화학식 IX의 트리아졸 함유 화합물을 제조할 수 있다. 이러한 방법은 다음에 제시된 합성 실시예 415 내지 422로써 구체적으로 예시된다. 상기 아미노-트리아졸 중간체는 문헌[참조: J. Org. Chem. USSR, 27, 952-957 (1991)]에 기재된 방법에 의해 수득할 수 있다.

본 발명의 단백질 키나제 억제제를 제조하는데 유용한 특정의 합성 중간체는 신규하다. 따라서, 본 발명의 또 다른 국면은 다음 화학식 A의 3-아미노인다졸 화합물에 관한 것이다:

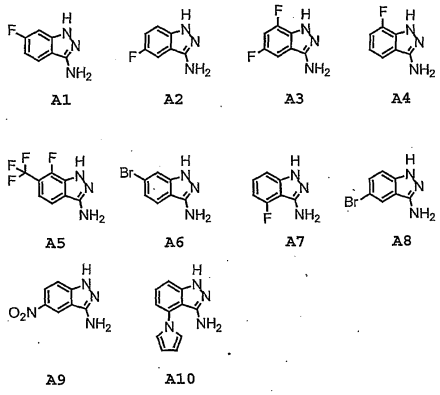
화학식 A



상기 화학식 A에서,

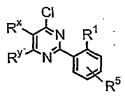
R^{10} 은 플루오로, 브로모, C_{1-6} 할로알킬, 니트로 및 1-피롤릴 중에서 각각 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체이다.

이러한 화합물의 예에는 다음이 포함된다:



본 발명의 또 다른 국면은 다음 화학식 B의 4-클로로피리미딘 화합물에 관한 것이다:

화학식 B



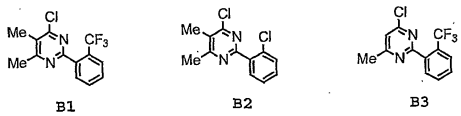
상기 화학식 B에서,

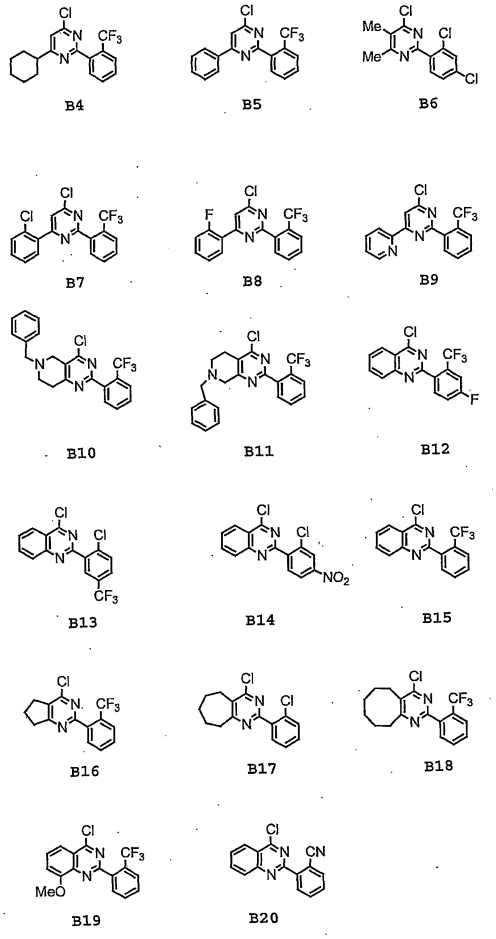
R^x 및 R^y 는 상기 정의된 바와 같고;

R^1 은 Cl, F, CF_3, CN 및 NO_2 중에서 선택되며;

R^5 는 H, Cl, F, CF_3, NO_2 및 CN 중에서 각각 독립적으로 선택되는데, 단 R^1 및 R^5 는 동시에 Cl이 아니다.

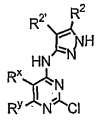
화학식 B의 화합물의 예가 다음에 제시된다:





본 발명의 또 다른 국면은 다음 화학식 C의 화합물에 관한 것이다:

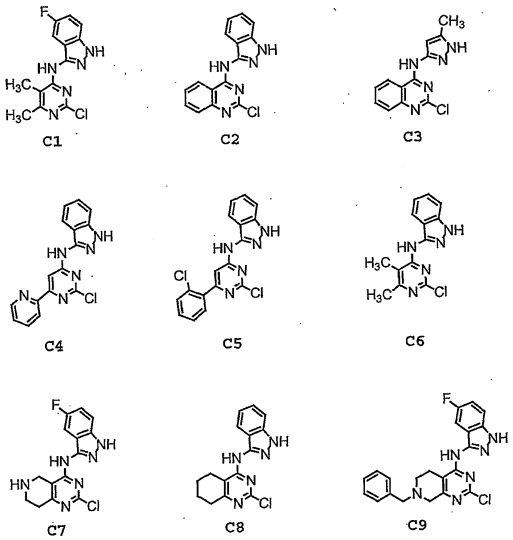
화학식 C

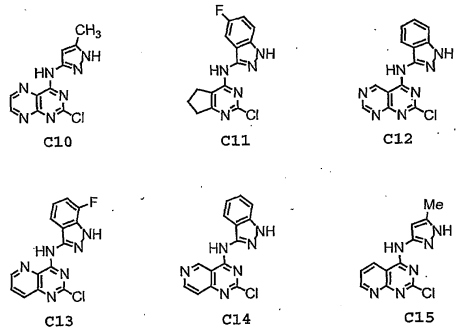


상기 화학식 C에서,

R^x, R^y, R^2 및 $R^{2'}$ 는 상기 정의된 바와 같다.

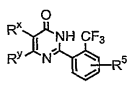
화학식 C의 화합물의 예가 다음에 제시된다:





본 발명의 또 다른 국면은 다음 화학식 D의 화합물에 관한 것이다:

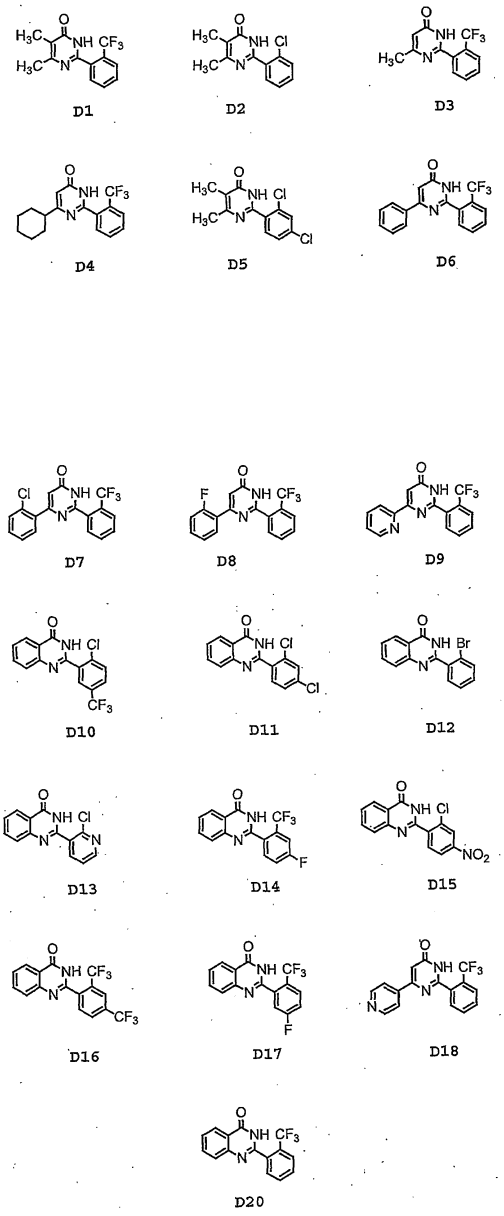
화학식 D



상기 화학식 D에서,

R^5, R^x 및 R^y 는 상기 정의된 바와 같다.

화학식 D의 화합물 및 기타 유용한 피리미딘온 중간체의 예가 다음에 제시된다:



본원에 기재된 본 발명을 보다 잘 이해하기 위해, 다음의 실시예가 제시된다. 이들 실시예는 단지 예시 목적이며, 이로써 본 발명이 어떠한 방식으로든 제한되지 않는다.

합성 실시예

다음 HPLC 방법이 다음에 제시된 합성 실시예에 구체화된 바와 같은 화합물의 분석에 사용된다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "R_t" 는 언급한 HPLC 방법을 사용하여 당해 화합물에 대해 관찰된 체류 시간을 지칭한다.

HPLC - 방법 A:

칼럼: C18, 3㎛, 2.1 X 50mm, 존스 크로마토그래피(Jones Chromatography)에 의한 " Lighting" .

구배: 4.0분에 걸쳐 100% 물(1% 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유) 내지 100% 아세토니트릴(0.1% TFA 함유)로 용출시키고, 1.4분 동안 100% 아세토니트릴로 유지시킨 다음, 초기 조건으로 복귀시킨다. 총 수행 시간 7.0분. 유속: 0.8ml/min.

HPLC - 방법 B:

칼럼: C18, 5㎛, 4.6 X 150mm, 라이닌(Rainin)에 의한 " Dynamax" .

구배: 20분에 걸쳐 100% 물(1% 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유) 내지 100% 아세토니트릴(0.1% TFA 함유)로 용출시키고, 7.0분 동안 100% 아세토니트릴로 유지시킨 다음, 초기 조건으로 복귀시킨다. 총 수행 시간 31.5분. 유속: 1.0ml/min.

HPLC - 방법 C:

칼럼: Cyano, 5㎛, 4.6 X 150mm, 바리안(Varian)에 의한 " Microsorb" .

구배: 20분에 걸쳐 99% 물(0.1% TFA), 1% 아세토니트릴(0.1% TFA 함유) 내지 50% 물(0.1% TFA), 50% 아세토니트릴(0.1% TFA 함유)로 용출시키고, 8.0분 동안 유지시킨 다음, 초기 조건으로 복귀시킨다. 총 수행 시간 30분. 유속: 1.0ml/min.

HPLC - 방법 D:

칼럼: Waters(YMC) ODS - AQ 2.0x50mm, S5, 120A.

구배: 5.0분에 걸쳐 90% 물(0.2% 포름산), 10% 아세토니트릴(0.1% 포름산 함유) 내지 10% 물(0.1% 포름산), 90% 아세토니트릴(0.1% 포름산 함유)로 용출시키고, 0.8분 동안 유지시킨 다음, 초기 조건으로 복귀시킨다. 총 수행 시간 7.0분. 유속: 1.0ml/min.

HPLC - 방법 E:

칼럼: 50x2.0mm Hypersil C18 BDS; 5㎛.

구배: 2.1분에 걸쳐 100% 물(0.1% TFA) 내지 5% 물(0.1% TFA), 95% 아세토니트릴(0.1% TFA 함유)로 용출시키고, 2.3분 후에 초기 조건으로 복귀시킨다. 유속: 1ml/min.

실시예 1

[2 - (2 - 클로로페닐) - 5,6 - 디메틸피리미딘 - 4 - 일] - (5 - 메틸 - 2H - 피라졸 - 3 - 일) - 아민 (II - 1):

^{1}HNMR (500 MHz, DMSO - d6) δ 10.4 (s, br, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); MS 314.1 (M+H).

실시예 2

[2 - (2 - 클로로 - 페닐) - 6,7,8,9 - 테트라하이드로 - 5H - 사이클로헵타피리미딘 - 4 - 일] - (1H - 인다졸 - 3 - 일) - 아민(II - 2):

30% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.72 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 7.05 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 10.4 (m, 1H), 13.11 (br. s, 1H); EI-MS 390.2 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.99 min.

실시예 3

(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민 (II-3):

화합물(II-18)(90 mg, 0.17 mmol)을 실온에서 MeOH 중의 4.4% 포름산 중의 등중량의 Pd/C(10%)로 14시간 동안 처리한다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 여액을 증발시키며, 조 생성물을 HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물 18mg(24%)을 담황색 고체로서 수득한다. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.9 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.21 (td, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.95 (m, 2H) ppm. MS (ES+): m/e= 429.22 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.88 min.

실시예 4

[2-(2-클로로-페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타피리미딘-4-일]-(7-플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민 (II-4):

52% 수율로 제조되어 백색 고체를 수득한다. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.72 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 7.02 (td, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.52 (m, 3H), 10.5 (m, 1H), 13.50 (br. s, 1H); EI-MS 408.2 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.00 min.

실시예 5

[2-(2-클로로-페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타피리미딘-4-일]-(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민 (II-5):

51% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.71 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 7.24 (td, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.54 (m, 4H), 10.5 (m, 1H), 13.1 (br. s, 1H); EI-MS 408.2 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.05 min.

실시예 6

[2-(2-클로로-페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타피리미딘-4-일]-(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민 (II-6):

방법 C에 따라서 72% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.72 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 10.5 (m, 1H), 13.6 (br. s, 1H); EI-MS 426.2 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.21 min.

실시예 7

(7-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일]-아민(II-7):

62% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.5 (s, br, 1H), 10.1 (s, br, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.00 (td, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.89 (br, 4H) ppm; LC-MS (ES+) 428.44 (M+H), (ES-) 426.43 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.02 min.

실시예 8

(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일]-아민 (II-8):

53% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.1 (s, 1H), 10.2 (s, br, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.50 (d d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.21 (td, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.88 (m, 4H) ppm; MS (ES+) 428.43 (M+H), (ES-) 426.43 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.01 min.

실시예 9

(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일]-아민(II-9):

37% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.7 (s, 1H), 10.2 (s, br, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 2.81 (t, br, 2H), 2.72 (t, br, 2H), 1.90 (m, 4H) ppm; MS (ES+) 446.42 (M+H), (ES-) 444.37 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.09 min.

실시예 10

(5-트리플루오로메틸-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일]-아민 (II-10):

에탄올 중에서 방법 C에 의해 35% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.2 (s, 1H), 10.1 (s, br, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.57 (d, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.89 (m, 4H) ppm. MS (ES+) 478.45 (M+H), (ES-) 476.42 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.21 min.

실시예 11

(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타피리미딘-4-일]-아민(II-11):

60% 수율로 제조됨. 백색 고체. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.72 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 7.15 (dd, 1H), 7.30 (td, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 10.2 (m, 1H), 13.5 (br. s, 1H); EI-MS 460.2 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.13 min.

실시예 12

(6-벤질-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민(II-12):

49% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.8 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.37 (t, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.19 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.81 (s, br, 4H) ppm; LC-MS (ES+) 519.24 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.11 min.

실시예 13

(1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타피리미딘-4-일]-아민(II-13):

40% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 7.01 (t, 1H), 7.30 (td, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 10.01 (m, 1H), 12.83 (s, 1H); EI-MS 424.2 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.17 min.

실시예 14

(7-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타피리미딘-4-일]-아민 (II-14):

78% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.71 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 6.98 (td, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 10.25 (m, 1H), 13.40 (br. s, 1H); EI-MS 442.2 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.12 min.

실시예 15

(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타피리미딘-4-일]-아민 (II-15):

63% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.71 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 7.20 (td, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.69 (br. t, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 10.35 (m, 1H), 13.00 (br. s, 1H); EI-MS 442.2 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.21 min.

실시예 16

(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-아민(II-16):

메탄올(4.4% HCOOH) 중의 화합물 II-12(45mg, 0.087 mmol)의 용액을 실온에서 등중량의 Pd/C(10%)로 14시간 동안 처리한다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 여액을 증발시키며, 조 생성물을 분취용(preparative) HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물 15mg(41%)을 황색 고체로서 수득한다. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.9 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.32 (s, 2H, TFA-OH), 7.72 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.00 (m, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 429.20 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.79 min.

실시예 17

(1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일]-아민(II-17):

58% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.0 (s, 1H), 10.3 (s, br, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.51 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.90 (m, 4H) ppm; LC-MS (ES+) 410.21 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.99 min.

실시예 18

(7-벤질-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민(II-18):

화합물(B11)로부터 92% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.9 (s, 1H), 10.5 (s, br, 1H), 9.58 (s, 1H, TFA-OH), 7.71 (d, 1H), 7.52 (m, 9H), 7.19 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.00 (m, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 519.23 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.23 min.

실시예 19

(1H-인다졸-3-일)-[6-메틸-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘-4-일]-아민(II-19):

42% 수율로 제조됨. 융점 235-237℃; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.44 (3H, s), 7.09 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.40 (1H, J=7.1 Hz, t), 7.49 (1H, J=8.3 Hz, d), 7.70 (3H, m), 7.79 (1H, J=7.3 Hz, t), 7.87 (1H, J=8.3 Hz, d), 8.03 (1H, J=7.7 Hz, d), 10.3 (1H, s), 12.6 (1H, s) ppm; HPLC-방법 A, R_t 2.958 min; MS (FIA) 370.2 $(M+H)^+$.

실시예 20

(1H-인다졸-3-일)-[6-페닐-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘-4-일]-아민(II-20):

32% 수율로 제조됨.^{1}HNMR (500 MHz, DMSO) δ 6.94 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.24 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.33 (1H, J=8.4 Hz, d), 7.42 (3H, m), 7.57 (1H, J=7.3 Hz, t), 7.68 (2H, m), 7.75 (1H, J=7.9 Hz, d), 7.93 (3H, m), 8.18 (1H, br s), 10.45 (1H, br s), 12.5 (1H, br s) ppm; HPLC-방법 A, R_t 4.0 min; MS (FIA) 432.2 $(M+H)^+$.

실시예 21

(1H-인다졸-3-일)-[6-(피리딘-4-일)-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘-4-일]-아민(II-21):

12% 수율로 제조됨.^{1}HNMR (500 MHz, DMSO) δ 7.16 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.46 (1H, J=7.6 Hz, t), 7.56 (1H, J=8.3 Hz, d), 7.80 (1H, J=7.2 Hz, t), 7.90 (2H, m), 7.97 (1H, J=7.8 Hz, d), 8.09 (1H, br), 8.22 (2H, J=4.9 Hz, d), 8.45 (1H, br s), 8.93 (2H, J=4.8 Hz, d), 10.9 (1H, br s), 12.8 (1H, br s) ppm; HPLC-방법 A, R_t 3.307 min; MS (FIA) 433.2 $(M+H)^+$

실시예 22

(1H-인다졸-3-일)-[6-(피리딘-2-일)-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘-4-일]-아민(II-22):

42% 수율로 제조됨.^{1}HNMR (500 MHz, DMSO) δ 7.07 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.36 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.46 (1H, J=7.4 Hz, d), 7.53 (1H, J=5.0 Hz, t), 7.70 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.79 (1H, J=7.1 Hz, t), 7.83 (1H, J=7.4 Hz, d), 7.88 (1H, J=7.8 Hz, d), 7.97 (1H, J=7.7 Hz, t), 8.02 (1H, J=5.5 Hz, br d), 8.36 (1H, J=7.8 Hz, d), 8.75 (2H, J=4.1 Hz, d), 10.5 (1H, br s), 12.7 (1H, br s) ppm; HPLC-방법 A, R_t 3.677 min; MS (FIA) 433.2 $(M+H)^+$.

실시예 23

[6-(2-클로로페닐)-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민 (II-23):

44% 수율로 제조됨;^{1}HNMR (500 MHz, DMSO) d 7.08 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.37 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.45 (1H, J=8.4 Hz, d), 7.51 (2H, m), 7.61 (1H, J=7.4, 1.9 Hz, dd), 7.69 (2H, m), 7.79 (2H, J=4.0 Hz, d), 7.86 (3H, J=7.8 Hz, d), 8.04 (2H, J=6.2 Hz, br d), 10.7 (1H, br s), 12.6 (1H, br s) ppm; HPLC-방법 A, R_t 3.552 min; MS (FIA) 466.2 $(M+H)^+$.

실시예 24

[5,6-디메틸-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민(II-24):

35% 수율로 제조됨; mp 183-186℃; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.14 (3H, s), 2.27 (3H, s), 6.85 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.15 (1H, J=7.6 Hz, t), 7.32 (3H, m), 7.38 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.42 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.53 (1H, J=7.6 Hz, d), 8.88 (1H, s), 12.5 (1H, s) ppm; HPLC-방법 A, R_t 2.889 min.; MS (FIA) 384.2 $(M+H)^+$.

실시예 25

[5,6-디메틸-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘-4-일]-(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민(II-25):

44% 수율로 제조됨. 융점 160-163℃; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.27 (3H, s), 2.40 (3H, s), 7.16 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.52 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.57 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.67 (1H, J=7.8 Hz, d), 9.03 (1H, s), 12.75 (1H, s) ppm; HPLC-방법 A, R_t 2.790 min; MS (FIA) 402.2 $(M+H)^+$.

실시예 26

[2-(2-클로로페닐)-5,6-디메틸-피리미딘-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민 (II-26):

30% 수율로 제조됨.^{1}HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.14 (3H, s), 2.33 (3H, s), 6.84 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.13 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.19 (1H, J=6.9 Hz, br t), 7.27 (1H, J=7.4 Hz, d), 7.32 (3H, br m), 7.37 (1H, J=7.1 Hz, d), 10.0 (1H, br), 12.8 (1H, br s) ppm; d 2.919 min; MS (FIA) 350.1 $(M+H)^+$.

실시예 27

[5,6-디메틸-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘-4-일]-(7-플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민(II-27):

92% 수율로 제조됨.^{1}HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.33 (3H, s), 2.50 (3H, s), 6.97 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.30 (1H, J=8.1 Hz, d), 7.65 (3H, m), 7.76 (1H, J=7.5 Hz, d), 10.0 (1H, s), 13.4 (1H, s) ppm; HPLC-방법 A, R_t 3.053 min; MS (FIA) 402.2 $(M+H)^+$.

실시예 28

(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-[5,6-디메틸-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘-4-일]-아민(II-28):

50% 수율로 제조됨.^{1}HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.42 (3H, s), 2.63 (3H, s), 7.22 (1H, J=7.6 Hz, d), 7.38 (1H, J=9.3, 1.7 Hz, dt), 7.71 (1H, m), 7.75 (1H, J=7.0 Hz, d), 7.79 (1H, J=6.7 Hz, d), 7.86 (1H, J=8.0 Hz, d), 10.0 (1H, s), 13.2 (1H, s) ppm; HPLC-방법 A, R_t 3.111 min; MS (FIA) 420.2 $(M+H)^+$.

실시예 29

[2-(2-클로로페닐)-5,6-디메틸-피리미딘-4-일]-(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민 (II-29):

58% 수율로 제조됨.^{1}HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.47 (3H, s), 2.66 (3H, s), 7.44 (2H, m), 7.53 (1H, m), 7.64 (3H, m), 10.4 (1H, br), 13.8 (1H, br s) ppm; HPLC-방법 A, R_t 2.921 min; MS (FIA) 386.1 $(M+H)^+$.

실시예 30

[2-(2-클로로페닐)-5,6-디메틸-피리미딘-4-일]-(7-플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민(II-30):

70% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.35 (3H, s), 2.51 (3H, s), 7.03 (1H, J=7.8, 4.4 Hz, dt), 7.22 (1H, m), 7.33 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.42 (1H, m), 9.19 (1H, s), 13.3 (1H, s) ppm; HPLC-방법 A, R_t 2.859 min; MS (FIA) 368.2 $(M+H)^+$.

실시예 31

[2-(2-클로로페닐)-5,6-디메틸-피리미딘-4-일]-(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민(II-31):

86% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.49 (3H, s), 2.68 (3H, s), 7.38 (1H, J=9.0 Hz, t), 7.54 (2H, m), 7.67 (4H, m), 10.5 (1H, br), 13.2 (1H, br s) ppm; HPLC-방법 A, R_t 2.850 min; MS (FIA) 368.1 $(M+H)^+$.

실시예 32

[2-(2,4-디클로로페닐)-5,6-디메틸-피리미딘-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민(II-32):

52% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.46 (3H, s), 2.64 (3H, s), 7.16 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.46 (1H, J=7.6 Hz, t), 7.61 (2H, m), 7.68 (2H, J=8.2 Hz, d), 7.82 (1H, m), 10.2 (1H, br), 13.0 (1H, br s) ppm; HPLC-방법 A, R_t 2.983 min; MS (FIA) 384.1 (M+H).

실시예 33

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(2-메틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-33):

^{1}HNMR (DMSO) δ 1.21 (3H,s), 2.25 (3H, s), 6.53 (1H, s), 7.38 (4H, m), 7.62 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.89 (1H, t), 8.70 (1H, s), 12.20 (1H, s); MS 316.3 $(M+H)^+$.

실시예 34

[2-(2,4-디플루오로페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(II-34):

^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.4 (br s, 1H), 10.8 (br s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.30 (s, 3H); MS 338.07 (M+H).

실시예 35

[2-(2,5-디메톡시페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(II-35):

^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.5 (br s, 1H), 8.68 (br, 1H), 7.92 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); MS 362.2 (M+H).

실시예 36

[2-(2-클로로페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(II-36):

^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.8 (br, 1H), 8.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.18 (s, 3H); MS 336.1 (M+H).

실시예 37

[2-(2-메톡시페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(II-37):

^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (s, br, 1H), 8.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.74 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.58 (s, br, 1H), 3.90 (s. 3H), 2.21 (s, 3H); MS 332.1 (M+H).

실시예 38

[2-(2,6-디메틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (II-38):

^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.2 (s, br, 2H), 8.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.15 (s, 6H); MS 330.1 (M+H).

실시예 39

[2-(2-아세틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(II-39):

^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, br, 1H), 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) MS 344.1 (M+H).

실시예 40

[2-(2,3-디메틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(II-40):

^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.6 (s, br, 1H), 12.1 (s, br, 1H), 8.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); MS 330.1 (M+H).

실시예 41

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-41):

^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.3 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.85 (m, 3H), 7.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.27 (s, 3H); MS 370.1 (M+H).

실시예 42

[2-(2-에틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(II-42):

^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.80 (m, 1H), 8.02 (s, br, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 2.75 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS 330.1 (M+H).

실시예 43

(2-비페닐-2-일-퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (II-43):

^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.75 (m, 6H), 7.30 (m, 5H), 5.34 (s, 1H), 2.14 (s, 3H); MS 378.2 (M+H).

실시예 44

[2-(2-하이드록시페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(II-44):

^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.9 (s, br, 1H), 8.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 2.27 (s, 3H); MS 318.1 (M+H).

실시예 45

[2-(2-에톡시페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (II-45):

^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.1 (s, br, 1H), 8.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.11 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 3H); MS 346.1 (M+H).

실시예 46

[5-(티오펜-2-일)-2H-피라졸-3-일]-[2-(2-트리플루오로메틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-46):

^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.3, 8.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.81 (m, 5H), 7.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.87 (s, 1H); MS 438.1 (M+H).

실시예 47

[4-(티오펜-2-일)-2H-피라졸-3-일]-[2-(2-트리플루오로메틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (II-47):

방법 B에 따라서 제조됨.^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 6.97 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.77 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 10.7 (br. s, 1H); EI-MS 438.1 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.97 min.

실시예 48

(4-페닐-2H-피라졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-48):

방법 B에 따라서 제조됨.^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.05 (br. s, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.12 (br. s, 1H), 8.60 (m, 1H), 10.6 (br. s, 1H); EI-MS 432.2 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.04 min.

실시예 49

(5-3급-부틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-49):

^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.79 (m, 4H), 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 1.16 (s, 9H); MS 412.2 (M+H).

실시예 50

(5-페닐-2H-피라졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-50):

^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.09 (s, 1H), 7.36 (td, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.65 (br. d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.90 (m, 4H), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 11.29 (br. s, 1H); EI-MS 432.1 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.24 min.

실시예 51

(4,5-디페닐-2H-피라졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-51):

^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.13 (m, 1H), 7.18 (m, 5H), 7.36 (m, 5H), 7.62 (m, 3H), 7.73 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 8.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 10.02 (s, 1H), 13.19 (s, 1H); EI-MS 508.2 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.39 min.

실시예 52

(4-카바모일-2H-피라졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-52):

40% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6): δ 12.85 (s, 1H), 12.77 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.35-7.42 (m, 9H); MS 399.13 (M+H) HPLC-방법 A, R_t 2.782 min.

실시예 53

(2H-피라졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-53):

38% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.91-7.68 (m, 8H), 6.87 (s, 1H). MS: (M+H) 356.17. HPLC-방법 A, R_t 2.798 min.

실시예 54

(5-하이드록시-2H-피라졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-54):

36% 수율로 제조됨; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.61 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.03-7.75 (m, 9H), 5.97 (s, 1H); MS 372.18 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.766 min.

실시예 55

(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-55):

30% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.21 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.89-7.45 (m, 8H), 6.48 (s, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.62 (s, 2H). MS 396.18 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.069 min.

실시예 56

(5-메톡시메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (II-56):

33% 수율로 제조됨;^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.51 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.81-7.55 (m, 7H), 6.71 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.18 (s, 3H). MS 400.19 (M+H): HPLC-방법 A, R_t 2.881 min.

실시예 57

(1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-57):

담황색 고체로서 51mg(78% 수율)을 수득하도록 제조됨.^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.7 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.91 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 406.16 (M+H), (ES-) 404.19 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.00 min.

실시예 58

(4-클로로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-58):

DMF에서 담황색 고체로서 제조됨(70% 수율).^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.3 (s, br, 1H), 10.9 (s, br, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 440.10 (M+H), (ES-) 438.12 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.08 min.

실시예 59

(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-59):

DMF에서 담황색 고체로서 제조됨(34% 수율).^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.56 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.28 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 424.12 (M+H), (ES-) m/e= 422.13 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.05 min.

실시예 60

(7-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-60):

DMF에서 황색 고체로서 제조됨(51% 수율).^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.4 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.00 (m, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 424.11 (M+H), (ES-) 422.15 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.06 min.

실시예 61

(5-메틸-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-61):

DMF에서 황색 고체로서 제조됨(81% 수율).^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.0 (s, br, 1H), 8.79 (br, 1H), 8.11 (br, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.82 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 2.33 (s, 3H) ppm; MS (ES+) 420.15 (M+H), (ES-) 418.17 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.07 min.

실시예 62

[2-(2,6-디클로로-페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민(II-62):

DMF에서 황색 고체로서 제조됨(37% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.0 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.43 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (t, 1H) ppm; LCMS (ES+) 424.08 (M+H), (ES-) 422.10 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.06 min.

실시예 63

[2-(2-클로로-페닐)-퀴나졸린-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민(II-63):

91% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.06 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.76 (d, 1H), 11.5 (m, 1H), 13.02 (s, 1H); EI-MS 372.1 (M+1); HPLC-방법 A, R_t 2.93 min.

실시예 64

(5-트리플루오로메틸-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-64):

DMF에서 황색 고체로서 제조됨(57% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.4 (s, br, 1H), 11.4 (br, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.52 (d, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 474.12 (M+H), (ES-) 472.17 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.25 min.

실시예 65

(4-트리플루오로메틸-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (II-65):

DMF에서 황색 고체로서 제조됨(8% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.7 (s, br, 1H), 11.2 (br, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.65 (m, 4H), 7.51 (m, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 474.13 (M+H), (ES-) 472.17 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.15 min.

실시예 66

[2-(2,6-디클로로-페닐)-퀴나졸린-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민 (II-66):

DMF에서 황색 고체로서 제조됨(30% 수율).. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.9 (s, 1H), 11.1 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.92 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 406.11 (M+H), (ES-) 404.12 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.00 min.

실시예 67

(1H-인다졸-3-일)-[2-(2-메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (II-67):

55% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.15 (s, 3H), 7.09 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.55 (d 1H), 7.64 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.81 (d, 1H), 12.0 (m, 1H), 13.18 (s, 1H); EI-MS 352.2 (M+1); HPLC-방법 A, R_t 2.93 min.

실시예 68

(7-트리플루오로메틸-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-68):

DMF에서 황색 고체로서 제조됨(75% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.5 (s, br, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.14 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 474.11 (M+H), (ES-) 472.14 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.24 min.

실시예 69

(6-트리플루오로메틸-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-69):

DMF에서 방법 B에 의해 황색 고체로서 제조됨(78% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.4 (s, br, 1H), 11.1 (s, br, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.23 (d, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 474.12 (M+H), (ES-) 472.15 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.28 min.

실시예 70

(5-니트로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-70):

DMF에서 황색 고체로서 제조됨(82% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.6 (s, br, 1H), 11.4 (s, br, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.61 (m, 3H) ppm; LC-MS (ES+) 451.14 (M+H), (ES-) 449.12 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.02 min.

실시예 71

(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (II-71):

DMF에서 황색 고체로서 제조됨(60% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.7 (s, br, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.32 (m, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 442.14 (M+H), (ES-) 440.14 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.11 min.

실시예 72

(4-피롤-1-일-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-72):

DMF에서 황색 고체로서 제조됨(33% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.4 (s, br, 1H), 11.0 (s, br, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.62 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.61 (s, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 471.18 (M+H), (ES-) 469.18 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.12 min.

실시예 73

(5-아미노-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-73):

MeOH(2 ml) 중의 화합물(II-70)(70 mg, 0.16 mmol)의 용액을, 이러한 용액이 무색이 될 때까지 라니 Ni로 처리한다(약 1.5g 라니 Ni를 가한다). 실온에서 40분 동안 교반시킨 후, 혼합물을 셀라이트롤 통해 여과시키고, 이로써 생성된 셀라이트를 MeOH로 세척하며(5회), 용매를 진공하에 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(10mg, 15%)로서 수득한다. m.p. 221-223℃; ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.2 (s, br, 1H), 10.7 (s, br, 1H), 9.80 (br, 2H), 8.68 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (m, 5H), 7.30 (d, 1H) ppm; MS (ES+) 421.16 (M+H), (ES-) 419.17 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 2.41 min.

실시예 74

[2-(2-클로로-페닐)-퀴나졸린-4-일]-(7-플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민(II-74):

DMF에서 황색 고체로서 제조됨(35% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.7 (s, 1H), 11.7 (s, br, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.15 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.04 (m, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 390.16 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.00 min.

실시예 75

[2-(2-클로로-페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민(II-75):

DMF에서 제조됨. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.2 (s, 1H), 11.7 (s, br, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.50 (t, 1H), 7.29 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 390.17 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.00 min.

실시예 76

[2-(2-클로로-페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민(II-76):

DMF에서 황색 고체로서 제조됨(55% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.8 (s, 1H), 11.5 (s, br, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.08 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 408.15 (M+H), (ES-) 406.17 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.08 min.

실시예 77

[2-(2-클로로-페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-트리플루오로메틸-1H-인다졸-3-일)-아민(II-77):

DMF에서 황색 고체로서 제조됨(66% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.5 (s, 1H), 11.4 (s, br, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.36 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+): m/e= 440.16 (M+H); (ES-): m/e= 438.18 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.22 min.

실시예 78

[2-(2-시아노-페닐)-퀴나졸린-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민(II-78):

13% 수율로 제조됨. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.9 (br, 1H), 10.8 (br, 1H), 8.73 (br s, 1H), 7.97 (m, 4H), 7.74 (m, 1H), 7.5 (m, 4H), 7.42 (m, 1H), 7.08 (m, 1H) ppm; MS (FIA) 363.2 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.971 min.

실시예 79

(5-브로모-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-79):

DMF에서 황색 고체로서 제조됨(64% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.4 (s, 1H), 11.6 (s, br, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (m, 4H), 7.86 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm; MS (ES+) 486.10 (M+H), (ES-) 484.09 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.22 min.

실시예 80

(6-클로로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (II-80):

DMF에서 황색 고체로서 제조됨(94% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.1 (s, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H) ppm. LC-MS (ES+) 440.14 (M+H), (ES-) 438.16 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.25 min.

실시예 81

(7-플루오로-6-트리플루오로메틸-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-81):

DMF에서 황색 고체로서 제조됨(30% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.9 (s, 1H), 11.0 (s, br, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.20 (dd, 1H) ppm. LC-MS (ES+) 492.18 (M+H), (ES-) 490.18 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.44 min.

실시예 82

(6-브로모-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-82):

DMF에서 황색 고체로서 제조됨(40% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.1 (s, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.73 (m, 3H), 7.67 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H) ppm; MS (ES+) 486.07 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.28 min.

실시예 83

[2-(2,4-비스-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민(II-83):

DMF에서 28% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, MeOH-d4) δ 8.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.35-8.20 (m, 3H), 8.19-7.96 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H); LC-MS (ES+) 510.14 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 8.29 min.

실시예 84

(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(4-플루오로-2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-84):

48% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, MeOH-d4) δ 8.74-8.63 (m, 1H), 8.23-8.10 (m, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.61-7.50 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.14-7.02 (m, 1H); LC-MS (ES+) 460.14 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 7.59 min.

실시예 85

[2-(2-브로모-페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민(II-85):

THF에서 제조됨(21% 수율). ^{1}HNMR (500MHz, MeOH-d4) δ 8.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.35-8.20 (m, 3H), 8.19-7.96 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H); LC-MS (ES+) 510.14 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 8.29 min.

실시예 86

(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(5-플루오로-2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (II-86):

THF에서 제조됨(26% 수율). ^{1}HNMR (500MHz, MeOH-d4) δ 8.62 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.16-8.02 (m, 1H), 7.96-7.73 (m, 3H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.48-7.35 (m, 1H), 7.21-7.09 (m, 1H), 7.09-6.89 (m, 1H); LC-MS (ES+) 460.16 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 7.28 min.

실시예 87

[2-(2,4-디클로로-페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민(II-87):

THF에서 제조됨(16% 수율). ^{1}HNMR (500MHz, MeOH-d4) δ 8.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.35-8.20 (m, 3H), 8.19-7.96 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H); LC-MS (ES+) 510.14 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 8.29 min.

실시예 88

[2-(2-클로로-5-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민(II-88):

THF에서 제조됨(33% 수율). ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 10.76 (s, 1H), 8.66 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.06-7.84 (m, 3H), 7.81-7.63 (m, 3H), 7.48-7.16 (m, 2H); LC-MS (ES+) 476.16 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 19.28 min.

실시예 89

(4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-89):

NMP에서 황색 고체로서 제조됨(79% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.2 (s, 1H), 10.8 (s, br, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 6.82 (m, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 424.17 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.14 min.

실시예 90

(1H-인다졸-3-일)-[8-메톡시-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-90):

용매로서 THF를 사용하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하도록 제조됨(23% 수율). HPLC-방법 A, R_t 2.97 min (95%); ^{1}HNMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ 12.9 (1H, bs), 11.0 - 10.7(1H, bs), 8.25 (1H, m), 7.75-7.50 (8H, s), 7.30 (1H, m), 6.90 (1H, m), 4.0 (3H, s); MS (m/z) 436.2 (M+H).

실시예 91

(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[8-메톡시-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-91):

용매로서 THF를 사용하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하도록 제조됨(23% 수율). HPLC-방법 A, R_t 3.10 min. (99%); ^{1}HNMR (DMSO-d6, 500 MHz): 13.0 (1H, bs), 11.0 - 10.7(1H, bs), 8.25 (1H, m), 7.75-7.50 (7H, m), 7.35 (1H, m), 7.25 (1H, m), 4.0 (3H, s); MS (m/z) 454.2 (M+H).

실시예 92

(7-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[8-메톡시-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-92):

용매로서 THF를 사용하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하도록 제조됨(98mg, 58% 수율). HPLC-방법 A, R_t 3.20 min (92%); ^{1}HNMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ 13.45 (1H, bs), 11.0 - 10.7(1H, bs), 8.25 (1H, m), 7.75-7.60 (5H, m), 7.50 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.95 (1H, m) 4.0 (3H, s); MS (m/z) 454.2 (M+H).

실시예 93

(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-[8-메톡시-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-93):

용매로서 THF를 사용하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하도록 제조됨(36% 수율). HPLC-방법 A, R_t 3.27 min. (95%); ^{1}HNMR (DMSO-d6, 500 MHz): 13.65 (1H, bs), 11.0 - 10.7(1H, bs), 8.22 (1H, m), 7.75-7.60 (5H, m), 7.40 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.19 (1H, m), 4.0 (3H, s); MS (m/z) 472.2 (M+H).

실시예 94

[2-(2-클로로-피리딘-3-일)-퀴나졸린-4-일]-(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민(II-94):

DMF에서 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 13.62 (br s, 1H, 11.06-10.71 (m, 1H), 8.16-7.70 (m, 4H), 7.60-7.09 (m, 3H); LC-MS (ES+) 409.14 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.89 min.

실시예 95

[2-(2-클로로-4-니트로-페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민(II-95):

THF에서 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 13.35 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.05Hz, 1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 8.07-7.60 (m, 4H), 7.53-7.10 (m, 2H). LC-MS (ES+) 453.15 (M+H); HPLC-방법 D, R_t 3.63 min.

실시예 96

[2-(4-아미노-2-클로로-페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민 (II-96):

에탄올(2ml) 중의 화합물(II-95)(8mg, 0.018mmol) 및 염화주석 이수화물(22mg, 0.1mmol)의 용액을 100℃에서 24시간 동안 가열한다. 이 반응물을 EtOAc(10ml)로 희석시키고, 1N NaOH 용액(2x10ml), 염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시켜 조 생성물을 수득한다. 실리카 겔(CH_2Cl_2 중의 1 내지 3% MeOH로 용출시킴) 상에서 섬광 크로마토그래피함으로써 정제한다. 표제 화합물을 담황색 고체(1.2mg, 16% 수율)로서 분리한다. LC-MS (ES+) 423.12 (M+H), HPLC-방법 C, R_t 13.78 min.

실시예 97

(4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (II-97):

34% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.58 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.54 (m 2H), 7.63 (m, 3H), 7.71 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.99 (s, 1H), 12.09 (s, 1H); EI-MS 410.2 (M+1); HPLC-방법 A, R_t 3.05 min.

실시예 98

(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(II-98):

DMF에서 황색 고체로서 제조됨(37% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.1 (s, br, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.47 (dd, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 407.18 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.77 min.

실시예 99

(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (II-99):

DMF에서 제조됨(45% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.5 (s, br, 1H), 11.3 (s, br, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H) ppm. MS (ES+) 407.16 (M+H), (ES-) 405.16 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 2.80 min.

실시예 100

(6-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (II-100):

DMF에서 제조됨(11% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.2 (s, br, 1H), 10.8 (s, br, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 2.44 (s, 3H, buried by DMSO), 2.20 (s, 3H) ppm. LC-MS (ES+) 435.22 (M+H), (ES-) 433.25 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 2.94 min.

실시예 101

(6-옥소-5-페닐-5,6-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리다진-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민II-101:

DMF에서 제조됨(6% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.6 (s, 1H), 11.0 (s, br, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.40 (s, 3H), 7.22 (s, 2H), 6.61 (s, 1H) ppm. LC-MS (ES+) 500.21 (M+H), (ES-) 498.16 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.00 min.

실시예 103

[6-메틸-2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-피리미딘-4-일]-(5-페닐-2H-피라졸-3-일)-아민(II-103):

MS 412.13 (M+H); HPLC-방법 E R_t 1.248 min.

실시예 104

(5-푸란-2-일-2H-피라졸-3-일)-[6-메틸-2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-피리미딘-4-일]-아민 (II-104):

MS 402.12 (M+H); HPLC-방법 E, R_t 1.188 min.

실시예 105

[6-에틸-2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (II-105):

MS 364.14 (M+H); HPLC-방법 E, R_t 1.112 min.

실시예 106

[2-(2-클로로-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (II-106):

^{1}HNMR (500 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.73-7.47 (m, 7H), 6.72 (s, 1H), 2.21 (s, 3H). MS: (M+H) 337.02. HPLC-방법 A, R_t 2.783 min.

실시예 107

(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-아민 (II-107):

68% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.16 (t, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 7.21 (td, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 10.22 (br. s, 1H), 12.99 (br. s, 1H); EI-MS 414.2 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.92 min.

실시예 108

(1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민 (II-108):

HPLC-방법 A, R_t 2.78 min. (95%); ^{1}HNMR (DMSO-d6, 500 MHz): 12.95 (1H, bs), 11.45 d 11.15(1H, bs), 9.20 (2H, m), 7.85-7.70 (2H, m), 7.70-7.55 (4H, m), 7.50 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.05 (1H, m); MS (m/z) 407.03 (M+H).

실시예 109

(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민 (II-109):

황색 디-TFA 염 (25% 수율). HPLC (방법 A) 3.10 min. (95%); ^{1}HNMR (DMSO-d6, 500 MHz): 13.8-13.6 (1H, bs), 11.4 - 11.2(1H, bs), 9.15 (2H, m), 7.85-7.75 (2H, m), 7.75-7.62 (3H, m), 7.32 (2H, m); MS (m/z) 442.98 (M+H).

실시예 110

[2-(2-클로로-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민 (II-110):

2-아미노니코틴산 및 2-클로로벤조일 클로라이드로부터 제조하여 표제 화합물을 디-TFA 염으로서 수득한다(28% 수율). HPLC-방법 A, R_t 2.85 min. (95%); ^{1}HNMR (DMSO-d6, 500 MHz): 12.90 (1H, s), 11.10 - 10.90 (1H, bs), 9.05 (2H, m), 7.75-7.60 (2H, m), 7.51 (1H, m), 7.45-7.25 (5H, m), 6.95 (1H, m); MS (m/z) 372.99(M+H).

실시예 111

(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-사이클로옥타피리미딘-4-일]-아민 (II-111):

43% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.46 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 10.5 (m, 1H), 13.05 (br s, 1H); EI-MS 456.2 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 11.93 min.

실시예 112

[2-(2-클로로-페닐)-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민 (II-112):

67% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.18 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 7.24 (td, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.49 (td, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 10.50 (br. s, 1H), 13.06 (br. s, 1H); EI-MS 380.1 (M+1); HPLC-방법 C, R_t 9.68 min.

실시예 113

(1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-아민 (II-113):

37% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.65 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 10.37 (br. s, 1H), 12.91 (br. s, 1H); EI-MS 396.1 (M+H); HPLC-방법 B, R_t 9.88 min.

실시예 114

(7-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-아민 (II-114):

40% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.15 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 6.99 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 10.21 (br. s, 1H), 13.40 (br. s, 1H); EI-MS 414.1 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 9.99 min.

실시예 115

(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-아민 (II-115):

방법 C에 따라서 52% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.16 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.29 (td, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 10.16 (br. s, 1H), 13.55 (br. s, 1H); EI-MS 432.1 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 10.09 min.

실시예 116

[2-(2-클로로-페닐)-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민 (II-116):

56% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.16 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 10.39 (br. s, 1H), 12.91 (s, 1H); EI-MS 362.1 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.09 min.

실시예 117

[2-(2-클로로-페닐)-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-(7-플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민 (II-117):

63% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.15 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 7.01 (td, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 10.35 (br. s, 1H), 13.45 (br. s, 1H); EI-MS 380.1 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.15 min.

실시예 118

[2-(2-클로로-페닐)-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민 (II-118):

60% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.18 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.33 (td, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 10.35 (br. s, 1H), 13.45 (br. s, 1H); EI-MS 398.1 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.24 min.

실시예 119

(1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-사이클로옥타피리미딘-4-일]-아민 (II-119):

36% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.47 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 3.06 (t, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.81 (d, 1H), 10.52 (m, 1H), 12.97 (br. s, 1H); EI-MS 438.2 (M+1); HPLC-방법 A, R_t 3.37 min.

실시예 120

(7-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-사이클로옥타피리미딘-4-일]-아민 (II-120):

40% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.46 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 7.00 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 10.5 (m, 1H), 13.49 (br s, 1H); EI-MS 456.1 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.43 min.

실시예 121

(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-사이클로옥타피리미딘-4-일]-아민 (II-121):

48% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.46 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 10.5 (m, 1H), 13.62 (br. s, 1H); EI-MS 475.1 (M+1); HPLC-방법 A, R_t 3.52 min.

실시예 122

[6-사이클로헥실-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민 (II-122):

45% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500 MHz, CDCl3) δ 1.30 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.61 (1H, br m), 7.08 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.27 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.35 (1H, t, J= 7.1 Hz), 7.50 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.58 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.66 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.0 (1H, br), 9.87 (1H, br) ppm; HPLC-방법 D, R_t 3.57 min; LC-MS 438.17 $(M+H)^+$

실시예 123

[6-(2-플루오로-페닐)-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민 (II-123):

8% 수율로 제조됨. ^{1}HNMR (500 MHz, $CDCl_3$) d 7.18 (3H, m), 7.37 (1H, m), 7.43 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.51 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.55 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.65 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.79 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.85 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.19 (2H, m), 8.70 (1H, d, J= 8.5 Hz) ppm; HPLC-방법 D, R_t 4.93 min; LC-MS 450.13 $(M+H)^+$

실시예 124

(6-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (II-124):

DMF에서 황색 고체로서 제조됨(87% 수율). ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.0 (s, 1H), 11.1 (s, br, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.62 (m, 4H), 7.21 (dd, 1H), 6.84 (td, 1H) ppm. LC-MS (ES+) 424.15 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.05 min.

실시예 125

3-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일아미노]-1H-인다졸-5-카복실산 메틸 에스테르 (II-125):

DMF(2ml) 중의 화합물 II-79(100 mg 0.21 mmol)의 용액에 MeOH(1 ml), DIEA(54 uL, 0.31 mmol) and $PdCl_2$(dppf)(4 mg, 0.005 mmol)을 가한다. 이 플라스크를 CO로 3회 플러싱한 다음, CO 발룬을 채운다. 반응 혼합물을 80℃에서 14시간 동안 가열한 다음, 물에 붓는다. 이로써 생성된 침전물을 수집하고, 물로 세척한다. 조 생성물을 섬광 칼럼(실리카 겔, 헥산 중의 50% 에틸 아세테이트)에 의해 먼저 정제한 다음, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 II-125(23%)를 황색 고체로서 수득한다. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.3 (s, 1H), 11.3 (s, br, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.71 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 3.75 (s, 3H) ppm; LC-MS (ES+) 464.13 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.12 min.

실시예 208

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(2-나프틸-1-일)-퀴나졸린-4-일]-아민 (II-208):

^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.95 (m, 3H), 7.62 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 2.32 (s, 3H); MS 352.2 (M+H).

실시예 209

[2-(2-클로로-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-(7-플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민 (II-214):

4-클로로-2-(2-클로로-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘(100mg, 0.36mmol) 및 7-플루오로-1H-인다졸-3-일아민(108mg, 0.72mmol)로부터 제조됨. 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색의 디-TFA 염(93mg, 46% 수율)으로서 수득한다. HPLC-방법 A, R_t 3.04 min; ^{1}H NMR (DMSO, 500 MHz): δ 13.67 (1H, s), 11.40-11.25 (1H, bs), 9.35-9.25 (2H, m), 7.95 (1H, m), 7.80-7.47 (5H, m), 7.35(1H, m), 7.15 (1H, m); MS (m/z), MH^+ 391.1.

실시예 210

[2-(2-클로로-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민 (II-215):

4-클로로-2-(2-클로로-페닐)-피리도[2,3-d] 피리미딘(100mg, 0.36mmol) 및 5-플루오로-1H-인다졸-3-일아민(108mg, 0.72mmol)으로부터 제조됨. 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색의 디-TFA 염(45mg, 22% 수율)으로서 수득한다. HPLC-방법 A, R_t 3.00 min; ^{1}H NMR (DMSO, 500 MHz): δ 13.0 (1H, s), 10.90(1H, bs), 9.15-9.05 (2H, m), 7.70 (1H, m), 7.60-7.30 (6H, m), 7.20 (1H, m); MS (m/z), MH^+ 391.1.

실시예 211

[2-(2-클로로-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민 (II-216):

4-클로로-2-(2-클로로-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘(100mg, 0.36mmol) 및 7-디플루오로-1H-인다졸-3-일아민(112mg, 0.66mmol)으로부터 제조됨. 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색의 디-TFA 염(130mg, 62% 수율)으로서 수득한다. HPLC-방법 A, R_t 3.12 min; ^{1}H NMR (DMSO, 500 MHz): 13.80-13.60 (1H, bs), 11.30-11.10 (1H, bs), 9.20-9.10 (2H, m), 7.80 (1H, m), 7.60-7.30 (6H, m); MS (m/z), MH^+ 409.1.

실시예 212

[2-(2-클로로-페닐)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민 (II-217):

4-클로로-2-(2-클로로-페닐)-피리도[3,4-d]피리미딘(100 mg, 0.36mmol) 및 1H-인다졸-3-일아민(88mg, 0.66mmol)으로부터 제조됨. 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색의 디-TFA 염(72mg, 33% 수율)으로서 수득한다. HPLC-방법 A, R_t 3.21 min; ^{1}H NMR (DMSO, 500 MHz): δ 12.95 (1H, s), 10.90 (1H, bs), 9.25 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.55 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.50-7.30 (5H, m), 7.00(1H, m); MS (m/z), MH^+ 373.1.

실시예 213

[2-(2-클로로-페닐)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-일]-(7-플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민 (II-218):

4-클로로-2-(2-클로로-페닐)-피리도[3,4-d]피리미딘(100mg, 0.36mmol) 및 7-플루오로-1H-인다졸-3-일아민(108mg, 0.72mmol)으로부터 제조됨. 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색의 디-TFA 염(48.7mg, 22% 수율)으로서 수득한다. HPLC-방법 A, R_t 3.35 min; ^{1}H NMR (DMSO, 500 MHz): δ 12.95 (1H, s), 10.90 (1H, bs), 9.25 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.55 (1H, m), 7.70-7.35 (5H, m), 7.25(1H, m), 6.95 (1H, m),; MS (m/z), MH^+ 391.08.

실시예 214

[2-(2-클로로-페닐)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-일]-(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민 (II-219):

4-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로-1H-인다졸-3-일아민(108mg, 0.72mmol)으로부터 제조됨. 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색의 디-TFA 염(57.2mg, 26% 수율)으로서 수득한다. HPLC-방법 A, R_t 3.27 min; ^{1}H NMR (DMSO, 500 MHz): δ 13.05 (1H, s), 10.95 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.55 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.50-7.30 (5H, m), 7.25(1H, m); MS (m/z), MH^+ 391.1.

실시예 215

[2-(2-클로로-페닐)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-일]-(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민 (II-220):

4-클로로-2-(2-클로로-7-디플루오로-1H-인다졸-3-일아민(112mg, 0.66mmol)으로부터 제조됨. 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색의 디-TFA 염(57.2mg, 26% 수율)으로서 수득한다. HPLC-방법 A, R_t 3.45 min; ^{1}H NMR (DMSO, 500 MHz): δ 13.65 (1H, s), 11.0 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.80 (1H, m), 8.50 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.50-7.30 (5H, m); MS (m/z), MH^+ 409.1.

실시예 216

6-플루오로-1H-인다졸-3-일아민 (A1):

^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.4 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.75 (td, 1H), 5.45 (s, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 152.03 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.00 min.

실시예 217

5-플루오로-1H-인다졸-3-일아민 (A2):

^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.3 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.29 (s, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 152.01 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 1.93 min.

실시예 218

5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일-아민 (A3):

^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.22 (dd, J=2.0, 8.45Hz, 1H), 7.04-6.87 (m, 1H); LC-MS (ES+) 169.95 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 2.94 min

실시예 219

7-플루오로-1H-인다졸-3-일아민 (A4):

^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.8 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.40 (s, 2H) ppm; LCMS (ES+) 152.01 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.00 min.

실시예 220

7-플루오로-6-트리플루오로메틸-1H-인다졸-3-일아민 (A5):

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.5 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.85 (m, 1H) ppm; MS (FIA) 220.0 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.899 min.

실시예 221

6-브로모-1H-인다졸-3-일아민 (A6):

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.5 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.45 (br s, 1H) ppm; MS (FIA) 213.8 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.441 min.

실시예 222

4-플루오로-1H-인다졸-3-일아민 (A7):

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.7 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.7 (br, 1H), 6.60 (dd, 1H), 5.20 (br s, 2H) ppm; MS (FIA) 152.0 (M+H); 방법 A, R_t 2.256 min.

실시예 223

5-브로모-1H-인다졸-3-일아민 (A8):

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.55 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.45 (br s, 2H) ppm; MS (FIA) 213.8 (M+H); 방법 A, R_t 2.451 min.

실시예 224

5-니트로-1H-인다졸-3-일아민 (A9):

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.15 (br s, 1H) ppm; 방법 A, R_t 2.184 min

실시예 225

4-피롤-1-일-1H-인다졸-3-일아민 (A10):

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.20 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.30 (d, 1H) ppm ; 방법 A, R_t 2.625 min.

실시예 226

4-클로로-5,6-디메틸-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘 (B1):

무색 오일로서 75% 수율로 제조됨.^{1}H-NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.70 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.5 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 287.0 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.891 min.

실시예 227

4-클로로-2-(2-클로로-페닐)-5,6-디메틸-피리미딘 (B2):

황색-오렌지색 오일로서 71% 수율로 제조됨.^{1}H-NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.73 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.45 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 253.0 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 4.156 min.

실시예 228

4-클로로-6-메틸-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘 (B3):

담황색 오일로서 68% 수율로 제조됨.^{1}H-NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.72 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.57 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 2.54 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 273.0 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.746 min.

실시예 229

4-클로로-6-사이클로헥실-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘 (B4):

황색 오일로서 22% 수율로 제조됨.^{1}H-NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.70 (m, 2H), 7.57 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 1.2 (m, 2H) ppm; MS (FIA) 341.0 (M+H).

실시예 230

4-클로로-6-페닐-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘 (B5):

황색 오일로서 53% 수율로 제조됨. ^{1}H-NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.08 (dd, J=7.9, 1.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.47 (m, 3H) ppm; MS (FIA) 335.0 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 4.393 min.

실시예 231

4-클로로-2-(2,4-디클로로-페닐)-5,6-디메틸-피리미딘 (B6):

백색 고체로서 91% 수율로 제조됨. ^{1}H-NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.62 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 287, 289 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 4.140 min.

실시예 232

4-클로로-6-(2-클로로-페닐)-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘 (B7):

황색 오일로서 52% 수율로 제조됨. ^{1}H-NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.75 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.36 (m, 2H) ppm; MS (FIA) 369.1 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 4.426 min.

실시예 233

4-클로로-6-(2-플루오로-페닐)-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘 (B8):

황색 오일로서 95% 수율로 제조됨. ^{1}H-NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.24 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.23 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H) ppm; MS (FIA) 353.0 (M+H).

실시예 234

4-클로로-6-피리딘-2-일-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘 (B9):

담황색 고체로서 50% 수율로 제조됨. ^{1}H-NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.68 (m, 1H), 8.48 (dd, J=7.9, 0.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.62 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H) ppm; MS (FIA) 336.0 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 4.575 min.

실시예 235

6-벤질-4-클로로-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[4,3-d]피리미딘 (B10):

^{1}HNMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.80 (t, 2H) ppm; LCMS (ES+) 404.17 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.18 min.

실시예 236

7-벤질-4-클로로-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[3,4-d]피리미딘 (B11):

^{1}HNMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.79 (t, 2H) ppm. MS (ES+) 404.18 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.12 min.

실시예 237

4-클로로-2-(4-플루오로-2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린 (B12):

^{1}HNMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.43 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.20-8.05 (m, 2H), 8.05-7.82 (m, 2H), 7.71-7.51 (m, 2H). LC-MS (ES+) 327.09 (M+H). HPLC-방법 D, R_t 4.56 min.

실시예 238

4-클로로-2-(2-클로로-5-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린 (B13):

LC-MS (ES+) 342.97 (M+H). HPLC-방법 D, R_t 4.91 min.

실시예 239

4-클로로-2-(2-클로로-4-니트로-페닐)-퀴나졸린 (B14):

LC-MS (ES+) 319.98 (M+H). HPLC-방법 D, R_t 4.45 min.

실시예 240

4-클로로-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린 (B15):

57% 수율로 제조됨. 백색 고체.^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.79 (t, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.94 (m, 3H), 8.15 (dd, 1H), 8.20 (td, 1H), 8.37 (m, 1H); EI-MS 308.9 (M).

실시예 241

4-클로로-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타피리미딘 (B16):

22% 수율로 제조됨.^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.19 (m, H), 3.01 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.71 (d, 1H). EI-MS 299.0 (M+H).

실시예 242

4-클로로-2-(2-클로로-페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타피리미딘 (B17):

방법 C에 따라서 82% 수율로 백색 고체로서 제조됨.^{1}HNMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 1.67 (m 4H), 1.87 (m 2H), 3.02 (m 4H), 7.28 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.65 (m, 1H); EI-MS 293.0 (M+1).

실시예 243

4-클로로-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-사이클로옥타피리미딘 (B18):

갈색 오일로서 38% 수율로 제조됨.^{1}HNMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (m 2H), 1.41 (m 2H), 1.76 (m 4H), 2.96 (m, 4H), 7.48 (t, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.70 (d, 1H); EI-MS 341.0 (M+1).

실시예 244

4-클로로-8-메톡시-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린 (B19):

8-메톡시-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-3H-퀴나졸린-4-온(1.0g, 3.12mmol), 트리에틸아민 하이드로클로라이드(472mg, 3.43mmol) 및 $POCl_3$으로부터 제조됨. 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 백색 고체(89% 수율)를 수득한다. HPLC-방법 A, R_t 4.10 min, (98%), MS (m/z) 258.08 (M+H).

실시예 245

2-(4-클로로-퀴나졸린-2-일)-벤조니트릴 (B20):

황색 고체로서 1.5% 수율로 제조됨. ^{1}H-NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.47 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.07 (불순물), 7.94 (t, 1H), 7.92 (불순물), 7.86 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.65 (불순물), 7.54 (불순물), 7.49 (t, 1H), 4.2 (불순물), 1.05 (불순물) ppm; MS (LC/MS) 266.05 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.88 min.

실시예 246

6-메틸-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-3H-피리미딘-4-온 (D3):

황색 고체로서 50% 수율로 제조됨. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.7 (br s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 6.3 (s, 1H), 2.21 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 255.0 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.578 min.

실시예 247

6-사이클로헥실-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-3H-피리미딘-4-온 (D4):

미백색 고체로서 54% 수율로 제조됨. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.9 (br s, 1H), 7.9 (m, 4H), 6.3 (s, 1H), 2.5 (m, 1H), 1.9 (m, 5H), 1.4 (m, 5H) ppm; MS (FIA) 323.1 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.842 min.

실시예 248

2-(2-클로로-5-트리플루오로메틸-페닐)-3H-퀴나졸린-4-온 (D10):

^{1}HNMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.25 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91-7.72 (m, 1H), 7.66-7.55 (m, 1H). LC-MS (ES+) 325.01 (M+H). HPLC-방법 D, R_t 3.29 min.

실시예 249

2-(4-플루오로-2-트리플루오로메틸-페닐)-3H-퀴나졸린-4-온 (D14):

^{1}HNMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, 8.0Hz, 1H), 7.94-7.84 (m, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 2H). LC-MS (ES+) 309.06 (M+H). HPLC-방법 D, R_t 2.88 min.

실시예 250

2-(4-니트로-2-클로로-페닐)-3H-퀴나졸린-4-온 (D15):

LC-MS (ES+) 302.03 (M+H). HPLC-방법 D, R_t 2.81 min.

실시예 251

2-(5-플루오로-2-트리플루오로메틸-페닐)-3H-퀴나졸린-4-온 (D17):

^{1}HNMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, R_t J=8.05Hz, 1H), 7.96 (dd, J=5.05, 8.55Hz, 1H), 7.89 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.78-7.69 (m,1H), 7.66-7.46 (m, 3H). LC-MS (ES+) 309.14 (M+H). HPLC-방법 D, R_t 2.90 min.

실시예 252

(1H-인다졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-1):

DMF에서 방법 A에 의해 담황색 고체로서 70mg(50% 수율) 제조됨. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.1 (s, br, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.76 (br, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.86 (t, 1H) ppm. MS (ES+) 338.07 (M+H); (ES-) 336.11 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 2.88 min.

실시예 253

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일)-아민(III-7):

방법 A에 따라서 제조됨.^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.1 (s, br, 1H), 8.70 (s, br, 1H), 8.37 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.54 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.90 (s, br, 4H); MS 306.1 (M+H).

실시예 254

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타피리미딘-4-일)-아민(III-8):

MS 320.48 (M+H); HPLC-방법 E, R_t 1.124 min.

실시예 255

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-피리딘-4-일-퀴나졸린-4-일)-아민(III-9):

황색 고체, mp 286-289 °C,^{1}H NMR (DMSO) δ 2.35 (3H, s), 6.76 (1H, s), 7.61 (1H, m), 7.89 (2H, m), 8.32 (2H, d), 8.70 (1H, d), 8.78 (2H, d), 10.56 (1H, br s), 12.30 (1H, br s); IR (고체) 1620, 1598, 1571, 1554, 1483, 1413, 1370, 1328; MS 303.2 $(M+H)^+$

실시예 256

(7-클로로-2-피리딘-4-일-퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(III-28):

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 2.35 (3H,s), 6.75 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.93 (1H, s), 8.30 (2H, d), 8.73 (1H, d), 8.79 (2H, d), 10.69 (1H, s), 12.33 (1H, s); MS m/z 337.2 $(M+H)^+$.

실시예 257

(6-클로로-2-피리딘-4-일-퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(III-29):

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 2.31 (3H, s), 6.74 (1H,s), 7.89 (1H, s), 8.30 (2H, d), 8.80 (2H, d), 8.91 (1H, s), 10.63 (1H, s), 12.29 (1H, s); MS 337.2 $(M+H)^+$.

실시예 258

(2-사이클로헥실-퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(III-30):

^{1}H NMR (DMSO) δ 2.35 (3H, s), 1.70 (3H, m), 1.87 (2H, d), 1.99 (2H, d), 2.95 (1H, t), 6.72 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.83 (1H, s), 11.95 (1H, s), 12.70 (1H, s); MS 308.4 (M+H)$^+$.

실시예 259

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민(III-31):

mp 246°C; ^{1}H NMR (400MHz) δ2.35 (3H, s), 6.70 (1H, br s), 7.51-7.57 (4H, m), 7.83-7.84 (2H, d), 8.47-8.50 (2H, d), 8.65 (1H, d), 10.4 (1H, s), 12.2 (1H, bs); IR (고체) 3696, 3680, 2972, 2922, 2865; MS 302.1 (M+H)+.

실시예 260

[2-(4-요오도페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(III-32):

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 2.34 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.56 (1H, d), 7.84 (2H, d), 7.93 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.65 (1H, s), 10.44 (1H, s), 12.24 (1H, s); MS 428.5 (M+H)+.

실시예 261

[2-(3,4-디클로로페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-33):

옥시염화인(4ml) 중의 2-(3,4-디클로로-페닐)-3H-퀴나졸린-4-온(1g, 3.43mmol)의 현탁액을 110℃에서 3시간 동안 교반시킨다. 용매를 증발시켜 제거하고 잔사를 찬 수성 포화 $NaHCO_3$로 조심스럽게 처리한다. 이로써 생성된 고체를 여과시켜 수집하고 에테르로 세척하여 4-클로로-2-(3,5-디클로로-페닐)-퀴나졸린을 백색 고체(993mg, 93%)로서 수득한다. THF(30ml) 중의 상기 화합물(400mg, 1.29mmol)에 3-아미노-5-메틸 피라졸(396mg, 2.58mmol)을 가하고 이로써 생성된 혼합물을 65℃에서 밤새 가열한다. 용매를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트로 연마하며, 여과시키고, 최소량의 에탄올로 세척하여 화합물 III-33을 백색 고체(311 mg 65%)로서 수득한다: mp 274℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.60 (1H, m), 7.84 (1H, d), 7.96 (2H, d), 8.39 (1H, dd), 8.60 (1H, d), 8.65 (1H, d), 10.51 (1H, s), 12.30 (1H, s); IR (고체) 1619, 1600, 1559, 1528, 1476, 1449, 1376, 1352, 797, 764, 738; MS 370.5 (M+H)$^+$.

실시예 262

[2-(4-브로모페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(III-34):

mp 262-265℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 2.34 (3S, s), 6.73 (1H, s), 7.55 (1H, m), 7.74 (2H, d), 7.83 (2H, m), 8.40 (2H, d), 8.65 (1H, d), 10.44 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (고체) 1603, 1579, 1546, 1484, 1408, 1365; MS 380.1/382.1 (M+H)+.

실시예 263

[2-(4-클로로페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(III-35):

mp > 300℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.53-7.62 (3H, m), 7.84 (2H, d), 8.47 (2H, d), 8.65 (1H, d), 10.44 (1H, s), 12.26 (1H, s); IR (고체) 1628, 1608, 1584, 1546, 1489, 1408, 1369, 1169; MS 336.2 (M+H)+.

실시예 264

[2-(3,5-디클로로페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(III-36):

mp 228℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.96 (1H, d), 8.21 (3H, m), 8.56 (1H, d), 8.60 (2H, d), 10.51 (1H, s), 12.30 (1H, s); IR (고체) 1546, 1331, 802, 763, 729, 658, 652; MS 370.5 (M+H)+.

실시예 265

[2-(4-시아노페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(III-37):

mp 263℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.61 (1H, d), 7.88 (2H, s), 8.04 (2H, d), 8.63 (2H, d), 8.67 (1H, s), 10.52 (1H, s), 12.27 (1H, s); IR (고체) 1739, 1436, 1366, 1229, 1217; MS 327.2 (M+H)+.

실시예 266

[2-(3-요오도페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(III-38):

mp 234-235℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 2.35 (3H, s), 6.73 (1H, s), 7.35 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.85 (3H, m), 8.47 (1H, m), 8.65 (1H, m), 8.86 (1H, s), 10.49 (1H, s), 12.28 (1H, br s); IR (고체) 1560, 1541, 1469, 1360; MS 428.1 (M+H)+.

실시예 267

[2-(4-에틸설파닐페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(III-39):

mp 229-231℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 1.29 (3H, t), 2.35 (3H, s), 3.07 (2H, q), 6.76 (1H, s), 7.43 (2H, d), 7.51 (1H, m), 7.81 (2H, m), 8.41 (2H, d), 8.64 (1H, d), 10.38 (1H, s), 12.24 (1H, br s); IR (고체) 1587, 1574, 1555, 1531, 1484, 1412, 1369; MS 362.1 (M+H)+.

실시예 268

(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민(III-40):

mp 218-219℃; ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 0.70-0.80(2H, m), 0.90-1.00 (2H, m), 6.70 (1H, s), 7.45-7.55 (4H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 8.45-8.55 (2H, m), 8.65 (1H, d), 10.40 (1H, s), 12.27 (1H, s); IR (고체) 1624, 1605, 1591, 1572, 1561, 1533, 1479, 1439, 1419, 1361, 1327, 997, 828, 803, 780, 762, 710; MS 328.2 $(M+H)^+$.

실시예 269

[2-(4-3급-부틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(III-41):

mp > 300℃; ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1.35 (9H, s), 2.34 (3H, s), 6.79 (1H, s), 7.55 (3H, d), 7.85 (2H, d), 8.39 (2H, d), 8.62 (1H, d), 10.35 (1H, s), 12.22 (1H, s); IR (고체) 1603, 1599, 1577, 1561, 1535, 1481, 1409, 1371, 1359, 998, 841, 825, 766, 757; MS 358.3 $(M+H)^+$.

실시예 270

[2-(4-클로로페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민(III-42):

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 0.77 (4H, br m) ,2.05 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.85 (2H, d), 7.91 (2H, d), 8.22 (2H, d), 8.65 (1H, s), 10.51 (1H,s), 12.33 (1H,s); MS 362.1 (M+H)$^+$.

실시예 271

(2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-43):

^{1}H NMR (DMSO) δ 2.33 (3H, s), 6.13 (2H, s), 6.78 (1H,s), 7.11 (1H, d), 7.80 (1H, t), 7.94 (1H, s), 8.09 (3H, m), 8.25 (1H, d), 10.34 (1H, s), 12.21 (1H, s); MS 346.5 (M+H)$^+$.

실시예 272

[2-(4-디메틸아미노페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(III-44):

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 2.02 (6H, s), 2.39 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.71 (1H, d), 7.98 (2H, s), 8.04 (2H, d), 8.33 (2H, d), 8.67 (1H, s), 11.82 (1H, s), 12.72 (1H, s); MS 345.3 (M+H)$^+$.

실시예 273

[2-(3-메톡시페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(III-45):

mp 226℃;^{1}H NMR (DMSO) δ 2.34 (3H,s), 3.92 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.57 (1H, t), 7.79 (1H, t), 8.02 (3H, m), 8.14 (1H, s), 8.79 (1H, d), 10.39 (1H,s), 12.22 (1H, s); IR (고체) 1599, 1572, 1538, 1478, 1427, 1359, 833, 761, 661; MS 332.2 (M+H)$^+$.

실시예 275

(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3,4-디클로로페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (III-46):

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 0.86 (2H, d), 1.02 (2H, d), 1.69 (1H, m), 6.56 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.84 (4H, m), 8.40 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.64 (1H, s), 10.53 (1H, s), 12.36 (1H, s); MS 396.0 (M+H)$^+$.

실시예 276

(2-비페닐-4-일-퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(III-47):

THF:물(1:1, 4ml) 중의 [2-(4-브로모-페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-34) (196 mg, 0.51 mmol)과 페닐붕소산(75mg, 0.62mmol)의 혼합물에 Na_2CO_3 (219mg, 2.06mmol), 트리페닐포스핀(9mg, 1/15 몰%) 및 팔라듐 아세테이트(1mg, 1:135 몰%)를 가한다. 이로써 생성된 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하고, 용매를 증발시키며, 잔사를 섬광 크로마토그래피(디클로로메탄:MeOH 구배)함으로써 정제하여 III-21를황색 고체(99mg, 51%)로서 수득한다: ^{1}H NMR (DMSO) δ 2.37 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.39-7.57 (4H, m), 7.73-7.87 (6H, m), 8.57 (2H, d), 8.67 (1H, d), 10.42 (1H, s), 12.27 (1H, s); MS 378.2 (M+H)$^+$.

실시예 277

[2-(4-에티닐페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-48):

DMF(2ml) 중의 [2-(4-브로모-페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-34)(114mg, 0.3mmol) 및 트리메틸실릴아세틸렌(147mg, 1.5mmol)의 혼합물에 CuI(1.1mg, 1:50 몰%), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4.2mg, 1:50 몰%) 및 트리에틸아민(121mg, 0.36mmol)을 가한다. 이로써 생성된 혼합물을 120℃에서 밤새 가열하고 용매를 증발시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트로 연마하고, 생성된 침전물을 여과시켜 수집한다. 이와 같이 수집된 고체를 THF(3ml)에 현탁시키고 TBAF(THF 중의 1M, 1.1당량)를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고 용매를 증발시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, DCM:MeOH 구배)함으로써 정제하여 III-48을 백색 고체(68mg, 70%)로서 수득한다: ^{1}H NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 4.36 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.55 (1H, m), 7.65 (2H, d), 7.84 (2H, m), 8.47 (2H, d), 8.65 (1H, d), 10.43 (1H, s), 12.24 (1H, s); MS 326.1 $(M+H)^+$.

실시예 278

[2-(3-에티닐페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(III-49):

mp 204-207℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 4.28 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.55-7.63 (3H, m), 7.83-7.87 (2H, m), 8.49 (1H, d), 8.57 (1H, s), 8.65 (1H, d), 10.46 (1H, s), 12.27 (1H, s); IR (고체) 1598, 1574, 1541, 1489, 1474, 1422, 1365; MS 326.1 $(M+H)^+$.

실시예 279

[2-(3-메틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-50):

$POCl_3$ (60mL, 644mmol) 중의 1H-퀴나졸린-2,4-디온(10.0g, 61.7mmol) 및 N,N-디메틸아닐린(8mL, 63.1mmol)의 현탁액을 환류하에 2시간 동안 가열한다. 과량의 $POCl_3$을 진공하에 제거하고, 잔사를 얼음에 부으며, 이로써 생성된 침전물을 여과시켜 수집한다. 조 고체 생성물 2,4-디클로로-퀴나졸린(6.5g, 53% 수율)을 물로 세척하고, 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하기 위해 진공하에 건조시킨다. 무수 에탄올(150ml) 중의 상기 2,4-디클로로-퀴나졸린(3.3g, 16.6mmol)의 용액에 5-메틸-1H-피라졸-3-일 아민(3.2g, 32.9mmol)을 가하고, 이로써 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시킨다. 이로써 생성된 침전물을 여과시켜 수집하고, 에탄올로 세척하며 진공하에 건조시켜 (2-클로로-퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-아민 4.0g(93% 수율)을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다. DMF(1.0ml) 중의 (2-클로로-퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-아민(50mg, 0.19mmol)의 용액에 m-톨릴 붕소산(0.38mmol), 2M Na_2CO_3 (0.96mmol), 및 트리-t-부틸포스핀(0.19mmol)을 가한다. 이 플라스크를 질소로 플러싱하고 촉매 $PdCl_2$(dppf)(0.011mmol)를 한 분획으로 가한다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃에서 10시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키며 물(2ml)에 붓는다. 이로써 생성된 침전물을 여과시켜 수집하고, 물로 세척하며, HPLC에 의해 정제하여 III-50을 담황색 고체(61mg, 75%)로서 수득한다: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.3 (br s, 1H), 10.4 (br s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MS 316.1 (M+H).

실시예 280

[2-(3,5-디플루오로페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-51):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.3 (br s, 1H), 10.8 (br s, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 6.59 (s, 1H), 2.27 (s, 3H); MS 338.1 (M+H).

실시예 281

[2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-52):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.4 (br s, 1H), 10.8 (br s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.30 (s, 3H); MS 354.1 (M+H).

실시예 282

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-트리플루오로메틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (III-53):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.2 (br, 1H), 10.45(br, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 2.03 (s, 3H); MS 370.2 (M+H).

실시예 283

[2-(3-시아노페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-54):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.01 (s, 1H), 8.96 (m, 2H), 8.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.16 (s, br, 2H), 8.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 6.96 (S, 1H), 2.58 (s, 3H); MS 327.1 (M+H).

실시예 284

[2-(3-이소프로필페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-55):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.81 (t, br, 1H), 7.67 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 6H); MS 344.2 (M+H).

실시예 285

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-피리딘-3-일-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-56):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.50 (s, 1H), 8.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.28 (s, 3H); MS 303.1 (M+H).

실시예 286

[2-(3-아세틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-57):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.80 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (s, br, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); MS 344.1 (M+H).

실시예 287

[2-(3,5-디트리플루오로메틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(III-58):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.7 (s, br, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.58 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.26 (s, 3H); MS 438.1 (M+H).

실시예 288

[2-(3-하이드록시메틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-59):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (s, br, 1H), 7.95 (s, br, 1H), 7.89 (s, br, 1H), 7.62 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.28 (s, 3H); MS 332.1 (M+H).

실시예 289

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-페녹시페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (III-60):

mp 231-232℃; ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 2.21 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.10-7.22 (4H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.81 (2H, s), 8.09 (1H, s), 8.27 (1H, m), 8.64 (1H, m), 10.40 (1H, s), 12.20 (1H, s); IR (고체); IR (고체) 1589, 1560, 1541, 1536, 1484, 1360, 1227; MS 394.7 $(M+H)^+$.

실시예 290

(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-페녹시페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (III-61):

mp 193-195℃; ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 0.67 (2H, m), 0.93 (2H, m),1.87 (1H,m), 6.56 (1H, s), 7.06-7.20 (4H, m), 7.40-7.43 (2H, m), 7.55-7.59 (2H, m), 7.81 (2H, s), 8.11 (1H, s), 8.27 (1H, m), 8.63 (1H, m), 10.43 (1H, s), 12.26 (1H, s); IR (고체); IR (고체) 1589, 1574, 1527, 1483, 1369, 1226; MS 420.7 $(M+H)^+$.

실시예 291

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-티오펜-3-일-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-62):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.78 (s, br, 1H), 8.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 7.9, 7.5 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.30 (s, 3H); MS 308.1 (M+H).

실시예 292

(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-(2H-피라졸-3-일)-아민 (III-63):

mp 247-249℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 6.99 (1H, br s), 7.49-7.58 (5H, m), 7.81 (1H, br s), 7.83 (2H, m), 8.47-8.49 (2H, m), 8.66 (1H, d), 10.54 (1H, s), 12.59 (1H, s); IR (고체) 3145, 2922, 1622, 1597; MS 288.2 $(M+H)^+$.

실시예 293

(2H-피라졸-3-일)-(2-피리딘-4-일-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-64):

mp 285-286℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 6.99 (1H, br s), 7.65 (1H, m), 7.81-7.94 (3H, m), 8.3-8.35 (2H, m), 8.73 (1H, d), 8.84-8.90 (2H, m), 10.76 (1H, s), 12.6 (1H, s); IR (고체) 3180, 2972, 1600, 1574; MS 289.2 $(M+H)^+$.

실시예 294

5-에틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-65):

mp 221-222℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 1.31 (3H, t), 2.68 (2H, d), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 8.45-8.55 (2H, m), 8.65-8.75 (1H, m), 10.44 (1H,s), 12.27 (1H,s); IR (고체) 3190, 1622, 1595, 1575, 1533, 1482, 1441, 1420, 1403, 1361, 758, 711; MS 316.2 $(M+H)^+$.

실시예 295

(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-(5-프로필-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-66):

mp 204-205℃; ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1.02 (3H, t), 1.66-1.75 (2H, m), 2.69 (2H, t), 6.80 (1H, s), 7.45-7.60 (4H,m), 7.80-7.88 (2H, m), 8.45-8.50 (2H, m), 8.65 (1H, d), 10.39 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (고체) 1621, 1560, 1572, 1533, 1479, 1441, 1421, 1363, 1328, 999, 827, 808, 763, 709, 697; MS 330.2 $(M+H)^+$.

실시예 296

(5-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민(III-67):

mp 218-219℃; ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1.36 (6H, d), 3.05 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.48-7.59 (4H, m), 7.80-7.88 (2H, m), 8.49-8.58 (2H, m), 8.66 (1H, d), 10.47 (1H, s), 12.30 (1H, s); IR (고체) 3173, 2968, 1619, 1593, 1573, 1533, 1478, 1438, 1413, 1398, 1363, 1329, 995, 822, 798, 761, 707, 666, 659; MS 330.2 $(M+H)^+$.

실시예 297

(5-3급-부틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-68):

mp 136-137℃; ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1.38 (9H, s), 6.87 (1H, br s), 7.51-7.57 (4H, m), 7.84-7.85 (2H, m), 8.49-8.51 (2H, m), 8.65 (1H, d), 10.43 (1H, s), 12.21 (1H, br s); IR (고체) 3162, 2963, 1621, 1590, 1572; MS 344.2$(M+H)^+$.

실시예 298

(5-3급-부틸-2H-피라졸-3-일)-(2-피리딘-4-일-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-69):

mp > 300℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 1.38 (9H, s), 6.82 (1H, br s), 7.63 (1H, m), 7.86-7.91 (2H, m), 8.32-8.33 (2H, d), 8.69 (1H, d), 8.75-8.76 (2H, d), 10.60 (1H, s), 12.31 (1H, br s); IR (고체) 3683, 3149, 2963, 1621; MS 345.2$(M+H)^+$.

실시예 299

(5-사이클로펜틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-70):

mp 240-241℃; ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1.68-1.89 (6H, m), 2.03-2.17 (2H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.80-7.89 (2H, m), 8.45-8.52 (2H, m), 8.67 (1H, d), 10.52 (1H, s), 12.26 (1H, s); IR (고체) 2957, 1621, 1591, 1571, 1531, 1476, 1438, 1405, 1370, 1325, 999, 951, 801, 775, 761, 747, 710695, 668, 654; MS 356.2(M+H)+.

실시예 300

(5-페닐-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-71):

mp 207-209℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 7.38-7.40 (1H, m), 7.50-7.58 (6H, m), 7.82-7.88 (4H, m), 8.51 (2H, m), 8.67 (1H, s), 10.58 (1H, s), 13.11 (1H, br s); IR (고체) 3345, 3108, 1627, 1612; MS 364.2 $(M+H)^+$.

실시예 301

(5-카복시-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민(III-72):

(5-메톡시카보닐-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민(III-73)(345mg, THF 중의 1mmole, 6ml)을 NaOH(1M, 4.0ml)로 처리하고, 50℃에서 5시간 동안 교반시키며, 실온으로 냉각시킨 다음, 1M HCl를 사용하여 중화시킨다. 혼합물을 진공하에 농축시켜 THF를 제거한 다음, 물로 희석시키고 생성된 침전물을 여과시킨다. 잔류 고체를 진공 하 80℃에서 건조시켜 III-72를 미백색 고체(312mg, 94%)로서 수득한다: mp 289-291℃ (분해); ^{1}H NMR (DMSO) δ 7.45 (1H, br s), 7.50-7.60 (5H, m), 7.80-7.88 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 8.60-8.70 (1H, d), 10.70 (1H, s), 13.00-13.80 (2H, br s); IR (고체) 1699, 1624, 1607, 1570,1539, 1506, 1486, 1398, 1333, 1256, 1177, 1004, 827, 764, 705; MS 332.3$(M+H)^+$.

실시예 302

(5-메톡시카보닐-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-73):

mp 271-273℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 3.95 (3H, s), 7.50-7.65 (5H, m), 7.80-7.98 (2H, m), 8.40-8.50 (2H, m), 8.65-8.73 (1H, m), 10.80 (1H, s), 13.80 (1H, s); IR (고체) 3359, 1720, 1624, 1597, 1561, 1538, 1500, 1475, 1435, 1410, 1358, 1329, 1283, 1261, 1146, 1125, 1018, 1010, 944, 827, 806, 780, 763, 703, 690, 670; MS 346.3$(M+H)^+$.

실시예 303

(5-하이드록시메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민(III-74):

무수 THF(10ml) 중의 (5-메톡시카보닐-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민(III-73)(345mg, 1mmol)의 용액을 65℃에서 5시간 동안 수소화붕소리튬(125mg, 5.75mmol)으로 처리한다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 2M HCl 및 에틸 아세테이트와 합한다. 고체 탄산수소나트륨을 가하여 pH 8를 달성시키고, 이로써 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 이 추출물을 황산마그네슘 상으로 건조시키고 농축시킨다. 섬광 크로마토그래피(SiO_2, 메탄올-디클로로메탄 구배)함으로써 정제하여 III-74(95mg, 30%)를 미백색 고체로서 수득한다: mp 238-239℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 4.58 (2H, d, CH2), 5.35 (1H, s, OH), 6.94 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.85-7.90 (2H, m), 8.48-8.54 (2H, m), 8.69 (1H, 1H), 10.40 (1H, s), 12.48 (1H, s); IR (고체) 1652, 1621, 1603, 1575, 1558, 1539, 1532, 1480, 1373, 1320, 1276, 1175, 1057, 1037, 1007, 951, 865, 843, 793, 780, 7124; MS 318.2$(M+H)^+$.

실시예 304

(5-메톡시메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-75):

mp 190-191℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 3.34 (3H, s), 4.45 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.50-7.62 (4H, m), 7.82-7.90 (2H, m), 8.45-8.52 (2H, m), 8.65 (1H, br s), 10.50 (1H, s), 12.30 (1H, s); IR (고체) 3177, 1606, 1589, 1530, 1479, 1441, 1406, 1374, 1363, 1329, 1152, 1099, 999, 954, 834, 813, 766, 707, 691; MS 332.3$(M+H)^+$.

실시예 305

[5-(3-하이드록시프로프-1-일)-2H-피라졸-3-일]-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-76):

톨루엔(4ml) 및 아세토니트릴(8ml) 중의 (5-벤질옥시프로필-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민(III-78)(200mg, 0.46mmol)의 용액을 55℃에서 3시간 동안 트리메틸실릴 요오다이드(0.64ml, 4.6mmol)와 함께 교반시켜 호박색 용액을 수득한다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트 및 수성 탄산수소나트륨으로 희석시킨다. 이로써 생성된 층을 분리시키고, 유기 층을 황산마그네슘 상으로 건조시키며, 진공하에 농축시킨다. 섬광 크로마토그래피(SiO_2, 메탄올-디클로로메탄 구배)함으로써 정제하여 황색 오일(115mg)을 수득한다. 디클로로메탄으로 연마하여 III-76을 미백색 고체로서 수득하고, 이를 진공 하 75℃에서 건조시킨다(83mg, 52%): mp 164-165℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 1.80-1.90 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 4.59 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.82-7.90 (2H, m), 8.48-8.53 (2H, m), 8.63 (1H, s), 10.40 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (고체) 1622, 1587, 1574, 1562, 1528, 1480, 1440, 1421, 1368, 1329, 1173, 1052, 1030, 1006, 952, 833, 762, 734, 706, 690, 671, 665; MS 346.0(M+H)$^+$.

실시예 306

[5-(3-메톡시프로프-1-일)-2H-피라졸-3-일]-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-77):

mp 169-170℃; ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1.86-1.97 (2H, m), 2.75 (2H, t), 3.30 (3H, s), 3.45 (2H, t), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.45-8.55 (2H, m), 8.67 (1H, d), 10.30 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (고체) 1620, 1591, 1572, 1532, 1476, 1425, 1408, 1373, 1326, 1117, 1003, 831, 764, 714, 695; MS 360.3(M+H)$^+$.

실시예 307

[5-(3-벤질옥시프로프-1-일)-2H-피라졸-3-일]-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-78):

mp 177-178℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 1.92-2.03 (2H, m), 3.76-3.85 (2H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 4.51 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.28-7.40 (5H, m), 7.46-7.58 (4H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 8.47-8.52 (2H, m), 8.66 (1H, d), 10.45 (1H, s); IR (고체) 1621, 1591, 1562, 1532, 1479, 1454, 1426, 1408, 1374, 1101, 1006, 835, 766, 738, 712, 696; MS 436.3(M+H)$^+$.

실시예 308

[5-(3-아미노프로프-1-일)-2H-피라졸-3-일]-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-79):

0℃에서 디클로로메탄(3ml) 중의 [5-(3-3급-부톡시카보닐아미노프로프-1-일)-2H-피라졸-3-일]-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민(III-80)(250mg, 0.56mmol)의 용액을 TFA(2ml)로 처리한다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 진공하에 농축시킨다. 잔사를 연마시키고 디클로로메탄(3 x 5ml) 및 에테르로부터 농축시킨 다음, 디클로로메탄으로 연마하여 TFA 염을 결정화시킨다. 이로써 생성된 고체를 여과시켜 수집하고, 이를 에탄올(3ml)과 물(3ml)의 혼합물에 용해시킨다. 탄산칼륨을 적가하여 pH 8을 달성한 다음, 혼합물을 결정화시킨다. 생성물을 여과시켜 수집하고, 진공하 80℃에서 건조시켜 III-79를 미백색 분말(122mg, 63%)로서 수득한다: mp 205-207℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 1.68-1.83 (2H, m), 2.65-2.80(4H, m), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.45-8.53 (2H, m), 8.65 (1H, d), 10.45 (1H, br s); IR (고체) 1621, 1598, 1568, 1533, 1484, 1414, 1364, 1327, 1169, 1030, 951, 830, 776, 764, 705, 677; MS 345.3(M+H)$^+$.

실시예 309

[5-(3-3급-부톡시카보닐아미노프로프-1-일)-2H-피라졸-3-일]-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-80):

mp 199-200℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 1.37 (9H, s), 1.71-1.82 (2H,m), 2.67 (2H, t), 3.00-3.11 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 8.48-8.52 (2H, m), 8.63 (1H, d), 10.40 (1H, s), 12.26 (1H, m); IR (고체) 2953, 1687, 1622, 1594, 1573, 1535, 1481, 1441, 1419, 1364, 1327, 1281, 1252, 1166, 1070, 1028, 998, 951, 848, 807, 768, 740, 728, 710,693; MS 445.3 $(M+H)^+$.

실시예 310

5-이소프로필카바모일-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-81):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 4.13 (m, 1H), 7.42 (br. s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.0, 7.7 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.39 (m, 1H), 8.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 11.41 (br. s, 1H); EI-MS 373.2 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 14.09 min.

실시예 311

(5-알릴카바모일-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민(III-82):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 4.02 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.94 (m, 1H), 7.45 (br. s, 1H), 7.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.43 (m 2H), 8.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.84 (br. s, 1H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 371.2 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 13.67 min.

실시예 312

[5-(2-메톡시에틸카바모일)-2H-피라졸-3-일]-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-83):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 3.32 (s, 3H), 3.48 (m, 4H), 7.36 (br. s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.41 (dd, J = 1.4, 7.0, 2H), 8.70 (m, 2H), 11.30 (br. s, 1H); EI-MS 389.2 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 12.37 min.

실시예 313

(5-벤질카바모일-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-84):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 4.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.38 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.43 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.23 (br. s, 2H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 421.2 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 16.76 min.

실시예 314

(5-사이클로헥실카바모일-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-85):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.16 (m, 1H), 1.34 (m, 4H), 1.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 2.2, 5.4, 8.2 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.35 (m, 1H), 8.43 (dd, J = 1.4, 7.2 Hz, 2H), 8.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 413.5 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 17.18 min.

실시예 315

(5-디에틸카바모일-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민(III-86):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.18 (br. s, 3H), 1.25 (br. s, 3H), 3.49 (br. s, 2H), 3.69 (b. s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.59 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.39 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.37 (br. s, 1H); EI-MS 387.2 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 14.50 min.

실시예 316

[5-(벤질-메틸-카바모일)-2H-피라졸-3-일]-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-87):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 3.33 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.58 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.95 (m, 3H), 8.26 (m, 1H), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.75 (m, 1H), 11.2 (br. s, 1H); EI-MS 435.2 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 16.77 min.

실시예 317

(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-(5-프로필카바모일-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-88):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.57 (m, 2H), 3.24 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 7.39 (br. s, 1H), 7.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.71 (br. t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.42 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.61 (br. s, 1H), 8.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 373.3 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 13.51 min.

실시예 318

[5-(에틸-이소프로필-카바모일)-2H-피라졸-3-일]-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-89):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 7.53 (br. s, 1H), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.23 (br. d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 401.2 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 15.51 min.

실시예 319

(5-사이클로프로필카바모일-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-90):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 0.60 (m, 2H), 0.74 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 7.34 (br. s, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.63 (br. s, 1H), 8.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 11.35 (br. s, 1H); EI-MS 371.2 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 12.64 min.

실시예 320

(5-이소부틸카바모일-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-91):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.88 (m, 1H), 3.12 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.45 (br. s, 1H), 7.58 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.64 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.44 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 2H), 8.62 (br. s, 1H), 8.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 11.33 (br. s, 1H); EI-MS 387.2 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 14.70 min.

실시예 321

{5-[(3S)-3-메톡시메틸-피롤리딘-1-카보닐]-2H-피라졸-3-일}-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-93):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.00 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.45 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 3.2, 9.3 Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 7.45 (br. s, 1H), 7.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 11.38 (br. s, 1H); EI-MS 429.2 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 13.84 min.

실시예 322

(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-(5-m-톨릴카바모일-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-94):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.33 (s, 3H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (m, 7H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.46 (dd, J = 2.0, 7.9 Hz, 2H), 8.71 (m, 1H), 10.29 (s, 1H), 11.31 (br. s, 1H); EI-MS 421.2 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 17.11 min.

실시예 323

(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-(5-p-톨릴카바모일-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-95):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.30 (s, 3H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (m, 5H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.46 (dd, J = 1.8, 7.0 Hz, 2H), 8.72 (m, 1H), 10.31 (s, 1H), 11.36 (br. s, 1H); EI-MS 421.2 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 16.95 min.

실시예 324

(5-메틸카바모일-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-96):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.82 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 7.31 (br. s, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.59 (br. s, 1H), 8.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 11.30 (br. s, 1H); EI-MS 345.1 (M+H); HPLC-방법 C, R_t 11.02 min.

실시예 325

[5-(모르폴린-4-카보닐)-2H-피라졸-3-일]-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-97):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 3.33 (m, 4H), 3.83 (m 4H), 7.34 (br. s, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.86 (m, 2H), 8.43 (m, 2H), 8.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 13.56 (s, 1H); EI-MS 401.2 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.68 min.

실시예 326

[5-(1-메틸피페라진-4-카보닐)-2H-피라졸-3-일]-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-98):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.25 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 3.87 (m 4H), 7.33 (br. s, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.87 (m, 2H), 8.45 (m, 2H), 8.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 13.30 (s, 1H); EI-MS 414.2 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.38 min.

실시예 327

[5-(2-하이드록시에틸카바모일-2H-피라졸-3-일]-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-99):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 3.36 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.83 (m, 2H), 8.50 (m, 4H), 10.52 (br. s, 1H), 13.25 (s, 1H); EI-MS 375.1 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.51 min.

실시예 328

(5-카바모일-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-100):

DMF(20ml) 중의 5-(2-페닐-퀴나졸린-4-일아미노)-1H-피라졸-3-카복실산 2,5-디옥소-피롤리딘-1-일 에스테르(270mg, 0.63mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중의 암모니아(0.5M, 10ml)의 용액을 가한다. 이로써 생성된 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반시킨다. 용매를 농축시킨 후, 잔사를 물(20ml)에 가한다. 이로써 생성된 침전물을 수집하여 III-100(168mg, 80%)을 황색 고체로서 수득한다. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.77-7.51 (m, 6H), 7.86 (br s, 2H), 8.11 (m, 1H), 8.50 (m, 2H), 8.63 (m, 1H), 10.52 (s, 1H), 11.25 (s, 1H); EI-MS 331.1 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.52 min.

실시예 329

(4-브로모-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-101):

방법 A에 따라서 황색 고체로서 제조됨, mp 189℃; ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 7.44-7.46 (3H, m), 7.58 (1H, m), 7.87 (2H, d), 8.15 (1H, s), 8.31-8.34 (2H, m), 8.49 (1H, d), 10.08 (1H, s), 13.13 (1H, s); IR (고체) 3286, 2969, 1738, 1632; MS 366.2/368.2(M+H)$^+$.

실시예 330

(4-브로모-5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-102):

mp 183-185℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 2.33 (3H, br s), 7.44-7.46 (3H, m), 7.57 (1H, m), 7.84-7.87 (2H, m), 8.31-8.34 (2H, m), 8.48 (1H, d), 10.05 (1H, s), 12.91 (1H, br s); IR (고체) 3362, 3065, 2831, 1619, 1578; MS 380.2/382.2(M+H)$^+$.

실시예 331

(4-시아노-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-103):

mp > 250℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 7.47-7.49 (3H, m), 7.64 (1H, m), 7.91 (2H, m), 8.40-8.43 (2H, m), 8.53 (1H, d), 8.71 (1H, d), 10.61 (1H, s), 13.60 (1H, s); IR (고체) 3277, 3069, 2855, 2231, 1625; MS 313.2(M+H)$^+$.

실시예 332

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-모르폴린-4-일-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-104):

mp 223-224℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 2.26(3H, s), 3.65(4H, m), 3.75(4H, m), 6.44(1H, s), 7.12(1H, d), 7.33(1H, d), 7.56(1H, t), 8.37(1H, d), 10.01(1H, s), 12.13(1H, br s); IR (고체) 1621, 1578, 1537, 1475, 1434, 1385; MS 311.0 (M+H)$^+$.

실시예 333

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-피페라진-1-일-퀴나졸린-4-일)-아민(III-105):

mp 179-181℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 2.26(3H, s), 2.74 (4H, br s), 3.71(4H, br s), 6.43(1H, s), 7.08(1H, t), 7.30(1H, d), 7.53(1H, t), 8.34(1H, d), 9.50(1H, s), 12.08(1H, br s); IR (고체) 2853, 1619, 1603, 1566, 1549, 1539; MS 310.0 (M+H)$^+$

실시예 334

[2-(4-메틸피페리딘-1-일)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-106):

mp 148-150℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 1.06(3H, d), 1.03(2H, m), 1.51-1.70(3H, m), 2.26(3H, s), 2.86(2H, m), 4.73(2H, d), 6.44(1H, s), 7.06(1H, d), 7.29(1H, d), 7.52(1H, t), 8.32(1H, d), 9.92(1H, s), 12.09(1H, br s); IR (고체) 2917, 2840, 1629, 1593, 1562, 1546, 1486; MS 323.0 (M+H)$^+$.

실시예 335

[2-(4-메틸피페라진-1-일)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-107):

mp 105-107℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 2.21(3H, s), 2.26(3H, s), 2.34(4H, m), 3.75(4H, m), 6.45(1H, s), 7.09(1H, t), 7.31(1H, d), 7.54(1H, t), 8.34(1H, d), 9.96(1H, s), 12.12(1H, br s); IR (고체) 2934, 2844, 2804, 1620, 1593, 1572, 1536, 1476; MS 324.0 (M+H)$^+$.

실시예 336

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-피페리딘-1-일-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-108):

mp 294℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 1.45-1.58 (4H, m), 1.63 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.79 (4H, m), 6.45 (1H, br s), 7.06 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.33 (1H, d), 9.92 (1H, s), 12.11 (1H, br s); IR (고체) 2929, 2847, 1632, 1591, 1500, 1482, 1437, 1382; MS 309.3 (M+H)$^+$.

실시예 337

(2-아제판-1-일)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-109):

mp 269℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 1.50 (4H, br s), 1.76 (4H, br s), 2.25 (3H, s), 3.78 (4H, t), 6.55 (1H, br s), 7.03 (1H, t), 7.28 (1H, d), 7.50 (1H, t), 8.33 (1H, d), 9.92 (1H, s), 12.09 (1H, br s); IR (고체) 3427, 2963, 2927, 2909, 2872, 2850, 1623, 1595, 1586, 1568, 1504, 1486, 1468, 1386, 1427; MS 323.3 (M+H)$^+$.

실시예 338

[2-(4-(2-하이드록시에틸피페리딘-1-일)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-110):

mp 175℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 1.08 (2H, m), 1.38 (2H, m), 1.57-1.83 (3H, m), 2.26 (3H, s), 2.85 (2H, t), 3.47 (2H, m), 4.38 (1H, t), 4.75 (2H, d), 6.45 (1H, br s), 7.06 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.32 (1H, d), 9.93 (1H, s), 12.12 (1H, br s); IR (고체) 3365, 3073, 2972, 2868, 1622, 1604, 1586, 1568, 1486, 1463, 1440, 1394; MS 353.2 (M+H)$^+$.

실시예 339

(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(4-메틸피페리딘-1-일)-퀴나졸린-4-일]-아민(III-111):

3급-부탄올(3.0ml) 중의 (5-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-(2-클로로-퀴나졸린-4-일)-아민(118mg, 0.41mmol)의 용액에 4-메틸피페리딘(0.49ml, 4.1mmol)을 가하고 반응 혼합물을 밤새 환류하에 가열한다. 이 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 혼합물 EtOH:물(1:3, 4ml)에 용해시킨다. 탄산칼륨(57mg, 0.41mmol)을 가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 이로써 생성된 현탁액을 여과시키고, 물로 세척하며(x2), Et_2O로 세정하여(x2) III-111을 백색 고체(123mg, 85%)로서 수득한다: mp 190℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 0.66 (2H, s), 0.93 (5H, br s), 1.07 (2H, d), 1.66 (3H, s), 1.91 (1H, s), 2.85 (2H, t), 4.72 (2H, d), 6.33 (1H, s), 7.06 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.31 (1H, d), 9.95 (1H, s), 12.18 (1H, br s); IR (고체) 2925, 2852, 1622, 1590, 1581, 1558, 1494, 1481, 1453, 1435, 1394; MS 349.2 $(M+H)^+$.

실시예 340

[2-(1,4-디옥사-8-아자-스피로[4,5]데크-8-일)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-112):

mp 191℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 1.65 (4H, s), 2.26 (3H, s), 3.90 (4H, s), 3.93 (4H, s), 6.43 (1H, br s), 7.09 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.54 (1H, t), 8.35 (1H, d), 9.99 (1H, br s), 12.13 (1H, br s); IR (고체) 3069, 2964, 2927, 2868, 1618, 1581, 1568, 1540, 1495, 1481, 1435, 1390; MS 367.3 $(M+H)^+$.

실시예 341

[2-(4-사이클로펜틸아미노-피페리딘-1-일)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-113):

mp 191℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 1.33 (2H, d), 1.65 (4H, s), 1.87 (2H, d), 2.20 (1H, s), 2.26 (3H, s), 2.49 (2H, s), 3.00 (2H, t), 3.36 (2H, s), 4.61 (2H, d), 6.45 (1H, br s), 7.07 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.52 (1H, s), 8.33 (1H, d), 9.94 (1H, br s), 12.12 (1H, br s); IR (고체) 3371, 2943, 1622, 1600, 1581, 1545, 1509, 1463, 1440, 1390; MS 378.2 $(M+H)^+$.

실시예 342

[2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (III-114):

mp 123℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 1.34 (2H, d), 1.80 (2H, d), 2.26 (3H, s), 3.24 (2H, t), 3.72 (1H, br s), 4.39 (2H, d), 4.70 (1H, d), 6.44 (1H, br s), 7.07 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.53 (1H, t), 8.33 (1H, d), 9.94 (1H, br s), 12.11 (1H, br s); IR (고체) 3265, 3151, 2927, 2863, 1622, 1600, 1572, 1540, 1504, 1476, 1440, 1390, 1349, 1066, 1098; MS 325.3 $(M+H)^+$.

실시예 343

(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-퀴나졸린-4-일]-아민 (III-115):

mp 131℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 0.64 (2H, q), 0.93 (2H, q), 1.68 (2H, d), 1.83-1.97 (3H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 4.69 (2H, d), 5.11 (1H, s), 6.37 (1H, br s), 7.08 (1H, t), 7.20 (1H, t), 7.31 (3H, t), 7.49 (2H, d), 7.53 (1H, t), 8.33 (1H, d), 9.98 (1H, br s), 12.18 (1H, br s); IR (고체) 3362, 2952, 2934, 2911, 2870, 2825, 1618, 1584, 1570, 1559, 1536, 1481, 1459, 1431, 1372, 1336, 1213, 994; MS 427.6 $(M+H)^+$.

실시예 344

(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-퀴나졸린-4-일]-아민 (III-116):

방법 E 내지 I에 따라서 미백색 고체로서 제조됨, mp 237℃; ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 0.79 (2H, s), 1.00 (2H, d), 1.99 (1H, m), 4.92 (4H, d), 6.72 (1H, br s), 7.13 (1H, t), 7.33 (2H, s), 7.30-7.48 (3H, m), 7.58 (1H, t), 8.40 (1H, d), 10.12 (1H, s), 12.17 (1H, s); IR (고체) 3449, 3318, 2850, 1623, 1595, 1577, 1541, 1509, 1482, 1432, 1391, 1359, 1141, 1027, 877, 814; MS 369.4 (M+H)$^+$.

실시예 345

(2-아제판-1-일)-퀴나졸린-4-일]-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민(III-117):

mp 199-200℃; ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 0.60-0.70 (2H, m), 0.90-1.00 (2H, m), 1.45-1.57 (4H, m), 1.70-1.85 (4H, m), 1.88-1.97 (1H, m), 3.75-3.87 (4H, m), 6.42 (1H, s), 7.02 (1H, t), 7.27 (1H, d), 7.49 (1H, t), 8.29 (1H, d), 9.91 (1H, s), 12.19 (1H, br s); IR (고체) 2929, 1624, 1595, 1581, 1563, 1542, 1498, 1482, 1440, 1426, 1397, 1356, 1305, 1000, 825, 754; MS 349.2 (M+H)$^+$.

실시예 346

(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-퀴나졸린-4-일]-아민 (III-118):

mp 182-184℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 0.75 (2H, d), 1.02 (2H, d), 1.96 (1H, m), 2.89 (2H, m), 4.05 (2H, m), 4.94 (2H, s), 6.46 (1H, s), 7.10 (1H, t), 7.21 (4H, d), 7.37 (1H, d), 7.55 (1H, d), 8.36 (1H, d), 10.05 (1H, s), 12.23 (1H, br s); IR (고체) 1621, 1581, 1560, 1537, 1479, 1456, 1426, 1396, 1374, 1341, 1222; MS 383.3 (M+H)$^+$.

실시예 347

(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(2,3-디하이드로-인돌-1-일)-퀴나졸린-4-일]-아민 (III-119):

mp 150-153℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 0.74 (2H, d), 0.98 (2H, d), 1.96 (1H, m), 3.15 (2H, t), 4.25 (2H, t), 6.45 (1H, br s), 6.88 (1H, t), 7.09 (1H, t), 7.20 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.65 (1H, t), 8.43 (2H, br s), 10.09 (1H, s), 12.28 (1H, br s); IR (고체) 1621, 1588, 1577, 1564, 1537, 1487, 1455, 1425, 1386, 1259; MS 369.3 (M+H)$^+$.

실시예 348

(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(4-하이드록시메틸피페리딘-1-일)-퀴나졸린-4-일]-아민 (III-120):

mp 142℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 0.67 (2H, d), 0.96 (2H, d), 1.10 (2H, q), 1.55-1.70 (3H, m), 1.91 (1H, m), 2.85 (2H, t), 3.28 (2H, s), 4.48 (1H, s), 4.76 (2H, d), 6.34 (1H, s), 7.06 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.31 (1H, d), 9.96 (1H, s), 12.19 (1H, s); IR (고체) 3363, 3000, 2927, 2854, 1618, 1604, 1573, 1536, 1509, 1477, 1436, 1395, 1354, 1314, 1241, 1186, 1091, 995, 941, 823; MS 365.8 (M+H)$^+$.

실시예 349

(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-퀴나졸린-4-일]-아민 (III-121):

mp 137-145℃; ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 0.55 (2H, d), 0.88 (2H, d), 1.78 (1H, m), 1.92 (2H, t), 2.75 (2H, t), 4.04 (2H, t), 6.20 (1H, br s), 6.97 (1H, t), 7.14 (1H, m), 7.19 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.61 (1H, t), 7.67 (1H, d), 8.43 (1H, d), 10.04 (1H, s), 12.21 (1H, br s); IR (고체) 1622, 1572, 1539, 1493, 1454, 1420, 1373, 1249; MS 383.3 $(M+H)^+$.

실시예 350

(5-메톡시카보닐-2H-피라졸-3-일)-[2-(피페리딘-1-일)-퀴나졸린-4-일]-아민 (III-122):

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 1.7-1.8(6H, m), δ 3.8 (4H, m), δ 3.9 (3H, s), δ 5.5 (1H, s), δ7.15 (1H, t), δ 7.4 (1H, d), δ 7.6 (1H, t), δ 8.0 (1H, d). HPLC-방법 B, (95% H_2O로 출발함) R_t7.4 min; MS (ES+) 353.24 (M+H).

실시예 351

[5-(피페리딘-1-카보닐)-2H-피라졸-3-일]-[2-(피페리딘-1-일)-퀴나졸린-4-일]-아민 (III-123):

HPLC-방법 B, (95% H_2O:0.1% TFA로 출발함) R_t8.0 min; MS (ES+) 406.30, (ES-) 404.30.

실시예 352

(5-하이드록시메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(피페리딘-1-일)-퀴나졸린-4-일]-아민 (III-124):

주위 온도에서 THF(6ml) 중의 III-122(10.0mg, 0.028mmol)의 용액에 THF 중의 $LiAlH_4$의 1M 용액(0.05ml, 0.05mmol)을 서서히 가한다. 15분 후, 상기 용액을 물 및 1N HCl로 급냉시킨다. 생성물을 EtOAc를 사용하여 수성 층으로부터 추출시킨다. 유기 층을 $MgSO_4$상으로 건조시키고, 여과시킨 다음 진공하에 농축시킨다. 잔사를 분취용 HPLC에 의해 정제하여 III-124(4.0mg, 44%)을 수득한다. HPLC-방법 B, (95% H_2O:0.1% TFA로 출발함) R_t6.1 min; MS (ES+) 325.13 (M+H), (ES-) 323.13 (M-H).

실시예 353

(5-카바모일-2H-피라졸-3-일)-[2-(피페리딘-1-일)-퀴나졸린-4-일]-아민 (III-125):

2.0M NH_3/MeOH(100ml) 중의 III-122(1.5g, 4.3mmol)의 용액을 110℃에서 2일 동안 가열한다. 암갈색 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 점성 오일을 수득하고, 이를 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 III-125 0.7g(50%) 수득한다. ^{1}H NMR (500MHz, CD3OD-d_3) δ 1.6 (4H, m), δ 1.7 (2H, m), δ 3.3 (1H, s), δ 3.8 (4H, m), δ 5.5 (1H, s), δ 7.15 (1H, t), δ 7.45 (1H, d), δ 7.55 (1H, t), δ 8.0 (1H, d); HPLC-방법 B, (95% H_2O:0.1% TFA로 출발함) R_t5.9 min; MS (ES+) 338.13, (ES-) 336.15.

실시예 354

(5-카바모일-2H-피라졸-3-일)-[2-(4-메틸피페리딘-1-일)-퀴나졸린-4-일]-아민 (III-126):

HPLC-방법 B, (95% H_2O:0.1% TFA로 출발함) R_t6.4 min; MS (ES+) 352.19, (ES-) 350.20.

실시예 355

(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-(2-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일)-아민 (III-127):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.7 (s, 1H), 10.3 (s, br, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.95 (br, 4H) ppm; MS (ES+) 378.24 (M+H); (ES-) 376.23 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.04 min.

실시예 356

(2-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일)-(5-트리플루오로메틸-1H-인다졸-3-일)-아민 (III-128):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.4 (s, 1H), 10.2 (s, br, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.35 (dd, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.90 (s, br, 4H) ppm; MS (ES+) 410.24 (M+H); (ES-) 408.23 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.19 min.

실시예 357

(7-플루오로-1H-인다졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-129):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.6 (s, 1H), 11.1 (s, br, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (t, 2H), 7.22 (dd, 1H), 6.99 (td, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 356.20 (M+H); HPLC-방법 A R_t 3.00 min.

실시예 358

(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-130):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.2 (s, 1H), 11.3 (s, br, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.28 (td, 1H) ppm. MS (ES+) 356.20 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.00 min.

실시예 359

(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-131):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.7 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 4H) ppm. MS (ES+): m/e= 374.17 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 3.07 min.

실시예 360

(1H-인다졸-3-일)-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (III-132):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.06 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 11.04 (br. s, 1H), 12.97 (s, 1H); EI-MS 406.1 (M+1); HPLC-방법 A, R_t 3.15 min.

실시예 361

(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-아민 (III-133):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.3 (s, br, 1H), 11.4 (s, br, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.86 (t, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.44 (t, 2H) ppm. MS (ES+) 339.11 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.63 min.

실시예 362

[5-(3-메톡시-페닐)-6-옥소-5,6-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리다진-3-일]-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민(III-134):

^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d4) δ8.65 (d, 1H), 8.17 (m, 3H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.64 (s, 3H) ppm. MS (ES+): m/e= 462.2(M+H).

실시예 363

(6-옥소-5-페닐-5,6-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리다진-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민(III-135):

^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d4) δ8.61 (d, 1H), 8.13 (m, 3H), 8.05 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 6.79 (s, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 432.2(M+H).

실시예 364

[5-(4-메톡시-페닐)-6-옥소-5,6-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리다진-3-일]-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-136):

MS (ES+) 462.2(M+H).

실시예 365

[5-(2,4-디클로로-페닐)-6-옥소-5,6-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리다진-3-일]-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민(III-137):

^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d4) δ8.63 (d, 1H), 8.17 (m, 4H), 7.89 (t, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.61 (t, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.84 (s, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 500.1(M+H).

실시예 366

[6-옥소-5-(3-트리플루오로메틸-페닐)-5,6-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리다진-3-일]-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민(III-138):

^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d4) δ8.55 (d, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.92 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.75 (s, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 500.2 (M+H).

실시예 367

[6-옥소-5-(4-페녹시-페닐)-5,6-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리다진-3-일]-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민(III-139):

MS (ES+) 524.3(M+H).

실시예 368

[5-(4-클로로-페닐)-6-옥소-5,6-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리다진-3-일]-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-140):

MS (ES+) 466.2(M+H).

실시예 369

(2-이미다졸-1-일-퀴나졸린-4-일)-(1H-인다졸-3-일)-아민 (III-141):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.10 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.50 (br. s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 13.06 (s, 1H); EI-MS 328.1 (M+1); HPLC-방법 A, R_t 2.93 min.

실시예 370

(1H-인다졸-3-일)-[2-(2-메틸-이미다졸-1-일-퀴나졸린-4-일]-아민 (III-142):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2.48 (s, 3H), 7.10 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.76 (td, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.01 (td, 1H), 8.72 (d, 1H), 11.15 (s, 1H), 13.10 (s, 1H); EI-MS 342.1 (M+1); HPLC-방법 A, R_t 3.06 min.

실시예 371

(1H-인다졸-3-일)-(2-피페리딘-1-일-퀴나졸린-4-일)-아민 (III-143):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.48 (m, 6H), 3.60 (m, 4H), 7.11 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 11.82 (br. s, 1H), 13.25 (s, 1H); EI-MS 345.1 (M+1); HPLC-방법 A, R_t 3.03 min.

실시예 372

(1H-인다졸-3-일)-[2-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-퀴나졸린-4-일]-아민 (III-144):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 0.6-1.9 (m, 13 H), 3.15 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 7.10 (t, 0.5H), 7.12 (t, 0.5H), 7.55 (m, 2H), 7.66 (d, 0.5 H), 7.69 (d, 0.5 H), 7.77 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 8.55 (d, 0.5 H), 8.59 (d, 0.5 H), 11.46 (s, 0.5 H), 11.54 (s, 0.5 H), 11.78 (s, 0.5 H), 11.84 (s, 0.5 H), 13.10 (s, 0.5 H), 13.12 (s, 0.5 H); EI-MS 399.3 (M+1); HPLC-방법 A, R_t 3.37 min.

실시예 373

(1H-인다졸-3-일)-[2-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-퀴나졸린-4-일]-아민 (III-145):

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1.0 (m, 6H), 4.0 (m, 6H), 7.12 (t, 1H), 7.41 (td, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 11.69 (s, 1H), 13.16 (s, 1H); EI-MS 375.3 (M+1); HPLC-방법 A, R_t 2.93 min.

실시예 374

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-피리미딘-4-일)-아민 (IV-1):

mp 245-246℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 2.26 (3H, s), 6.32 (1H, br s), 7.07 (1H, br s), 7.48-7.54 (3H, m), 8.33-8.39 (3H, m), 9.87 (1H, s), 12.03 (1H, s); IR (고체) 1628, 1589, 1579, 1522, 1479, 1441, 1393, 1336; MS 252.2 $(M+H)^+$.

실시예 375

[6-(4-아세트아미도페닐설파닐)-2-페닐-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IV-3):

n-부탄올(5ml) 중의 펜클로림(4,6-디클로로-2-페닐피리미딘)(0.1g, 0.44mmol), 3-아미노-5-메틸피라졸(0.045g, 0.47mmol), N, N-디이소프로필에틸아민(0.08ml, 0.47mmol) 및 요오드화나트륨(0.067g, 0.44mmol)의 현탁액을 117℃에서 18시간 동안 가열한다. 용매를 진공하에 제거하고, 조 생성물을 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 3:2 페트롤:EtOAc)함으로써 정제하여 (6-클로로-2-페닐-피리미딘-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 0.037g(29% 수율)을 미백색 고체로서 수득한다. 3급-부탄올 중의 상기 피리미딘(0.037g, 0.13mmol) 및 티오아세트아미도티오페놀(0.108g, 0.64mmol)의 현탁액을 질소하에 85℃에서 2일 동안 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 용매를 진공하에 제거한다. 이 농축물을 EtOAc에 용해시키고, $NaHCO_3$(포화, 수성)로 세척한다. 유기 층을 진공하에 농축시키고, 조 생성물을 분취용 HPLC한다. HPLC 후에도 상기 혼합물 내에 잔존하는 잔류 디설파이드를 EtOAc로부터 침전시킴으로써 제거한 다음 여과시킬 수 있다. 모액을 농축시켜 IV-3(7mg, 13% 수율)을 미백색 고체로서 수득한다: mp 235-236℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 2.10 (3H, s), 2.21 (3H, s), 6.33 (1H, br s), 7.50 (3H, m), 7.7-7.59 (2H, m), 7.76-7.78 (2H, m), 8.25 (2H, m), 9.72, 10.26 and 11.93 (3 H, 3 x br s); IR (고체) 1669, 1585, 1551, 1492, 1392, 1372, 1312, 1289, 1259, 1174, 1102, 1089, 1027, 1015, 984; MS 417.3 $(M+H)^+$.

실시예 376

[2-(4-메틸피페리딘-1-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(IV-4):

mp 215-216℃; ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 0.96 (3H, d), 1.16 (2H, m), 1.66 (3H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t), 4.58 (2H, m), 4.78 (2H, 교환된 양성자), 6.13 (2H, m), 7.83 (1H, d); IR (고체) 1593, 1550, 1489, 1436, 1331, 1246, 1231; MS 273.1 $(M+H)^+$.

실시예 377

[2-(4-메틸피페리딘-1-일)-5-니트로피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(IV-5):

mp 185-187℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 0.93 (3H, d), 1.06-1.18 (2H, m), 1.68-1.80 (3H, m), 2.26 (3H, s), 3.01-3.12 (2H, m), 4.63 (1H, d), 4.80 (1H, d), 6.39 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.41 (1H, s), 12.36 (1H, s); IR (고체) 1589, 1517, 1479, 1446, 1346, 1317, 1246, 1222, 1055; MS 318.2 $(M+H)^+$.

실시예 378

[5-아미노-2-(4-메틸피페리딘-1-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IV-6):

에탄올(2.0ml) 중의 IV-5(48mg, 0.151mmol)의 용액에 이염화주석 이수화물(171mg, 0.756mmol)를 가하고 이로써 생성된 혼합물을 환류하에 3시간 동안 가열한다. 이 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1M NaOH:디클로로메탄:프로판올의 혼합물(18:8:4ml)에 따라 부은 다음 15분 동안 교반시킨다. 상기 층을 분리시키고, 수성 층을 디클로로메탄으로 2회 추출한다. 합한 유기 층을 진공하에 농축시키고, 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄:MeOH 구배)함으로써 정제하여 IV-6을 회색 고체(27mg, 63%)로서 수득한다: ^{1}H NMR (DMSO) δ 0.88-1.04 (5H, m), 1.55-1.62 (3H, m), 2.21 (3H, s), 2.70 (2H, m), 3.36 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.37 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.40 (1H, s), 11.92 (1H, br s); MS 288.2 $(M+H)^+$.

실시예 379

[5-아미노-6-메틸-2-(4-메틸피페리딘-1-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(IV-7):

mp 172-175℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 0.90 (3H, d), 1.03 (2H, m), 1.52-1.62 (3H, m). 2.13 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.69 (2H, m), 3.92 (2H, br s), 4.44 (2H, d), 6.35 (1H, s), 8.41 (1H, s), 11.85 (1H, br s); IR (고체) 1612, 1589, 1489, 1446, 1317; MS 302.5 (M+H)$^+$.

실시예 380

[6-메틸-2-(4-메틸-페닐)-피리미딘-4-일]-(5-페닐-2H-피라졸-3-일)-아민 (IV-10):

MS 342.34 (M+H); HPLC-방법 E, R_t 1.334 min.

실시예 381

[2-(4-클로로-페닐)-6-메틸-피리미딘-4-일]-(5-푸란-2-일-2H-피라졸-3-일)-아민(IV-11):

MS 352.11 (M+H); HPLC 방법 E, R_t 1.194 min.

실시예 382

5-푸란-2-일-2H-피라졸-3-일)-(6-메틸-2-페닐-피리미딘-4-일)-아민(IV-12):

MS 318.21 (M+H); HPLC-방법 E, 1.192 min.

실시예 383

[6-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘-4-일]-(5-페닐-2-일-2H-피라졸-3-일)-아민(IV-13):

MS 396.24 (M+H); HPLC-방법 E, R_t 1.419 min.

실시예 384

(5-푸란-2-일-2H-피라졸-3-일)-[6-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘-4-일]-아민(IV-14):

MS 386.08 (M+H); HPLC-방법 E 1.347 min.

실시예 385

[2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-6-메틸-피리미딘-4-일]-(5-푸란-2-일-2H-피라졸-3-일)-아민(IV-15):

MS 376.18 (M+H); HPLC-방법 E, R_t 1.181 min.

실시예 386

[2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-6-에틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(IV-16):

MS 338.17 (M+H); HPLC-방법 E, R_t 1.082 min.

실시예 387

(6-에틸-2-페닐-피리미딘-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IV-17):

MS 280.18 (M+H); HPLC-방법 E, R_t 1.024 min.

실시예 388

(6-메틸-2-페닐-피리미딘-4-일)-(5-페닐-2H-피라졸-3-일)-아민 (IV-19):

MS 328.51 (M+H); HPLC-방법 E, R_t 1.192 min.

실시예 389

[6-에틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(IV-20):

MS 348.5 (M+H); HPLC-방법 E, R_t 1.224 min.

실시예 390

(5-푸란-2-일-2H-피라졸-3-일)-[6-메틸-2-(4-메틸-페닐)-피리미딘-4-일]-아민(IV-21):

MS 332.23 (M+H); HPLC-방법 E, R_t 1.139 min.

실시예 391

(6-메톡시메틸-2-페닐-피리미딘-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(IV-22):

MS 296.31 (M+H); HPLC-방법 E, R_t 0.971 min.

실시예 392

(5,6-디메틸-2-페닐-피리미딘-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(IV-23):

MS 280.2 (M+H); HPLC-방법 E, R_t 0.927 min.

실시예 393

(6-메틸-2-페닐-피리미딘-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(IV-24):

MS 266.18 (M+H); HPLC-방법 E, R_t 0.925 min.

실시예 394

[6-에틸-2-(4-메틸-페닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(IV-25):

MS 294.46 (M+H); HPLC-방법 E, R_t 1.174 min.

실시예 395

[2-(4-클로로-페닐)-6-에틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(IV-26):

MS 314.42 (M+H); HPLC-방법 E R_t 1.213 min.

실시예 396

(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-(6-메틸-2-p-톨릴-피리미딘-4-일)-아민(IV-27):

MS 280.45 (M+H); HPLC-방법 E, R_t 1.135 min.

실시예 397

(1H-인다졸-3-일)-(6-메톡시메틸-2-페닐-피리미딘-4-일)-아민 (IV-28):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 3.57 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.23 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.52 (1H, J=7.6 Hz, t), 7.63 (4H, m), 7.75 (1H, br), 8.13 (1H, J=5.5 Hz, br d), 8.44 (1H, J=5.7 Hz, br d), 10.6 (1H, br), 12.8 (1H, br s) ppm; HPLC-방법 A, R_t 2.944 min; MS (FIA) 332.1 $(M+H)^+$.

실시예 398

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-피리딘-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)-아민 (IV-29):

^{1}H NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.66 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.32 (2H, d), 8.70 (2H, d); MS 309.6 $(M+H)^+$.

실시예 399

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-아민 (IV-30):

mp 225℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 2.35 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.50-7.63 (3H, m), 8.45-8.52 (2H, m), 8.54 (1H, d), 8.62 (1H, d), 9.20 (1H, s), 10.79 (1H, s), 12.38 (1H, br s); IR (고체) 2958, 2917, 2852, 1593, 1565, 1524, 1467, 1450; MS 303.2 $(M+H)^+$.

실시예 400

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민 (IV-31):

THF(15ml) 중의 4-클로로-2-페닐-피리도[2,3-d]피리미딘[참조: J. Pharm. Belg., 29, 1974, 145-148)](109mg, 0.45mmol)의 용액에 3-아미노-5-메틸 피라졸(48mg, 0.5mmol)을 가하고, 이로써 생성된 혼합물을 65℃에서 밤새 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 현탁액을 여과시키며 Et_2O로 세척한다. 고체를 혼합물 EtOH:물에 용해시키고, pH를 7로 조정한다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 층을 건조시키며($MgSO_4$), 여과시킨 다음 진공하에 농축시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(SiO_2, DCM-MeOH 구배)함으로써 정제하여 IV-31을 미백색 고체(69mg, 50%)로서 수득한다: mp 234℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 2.14 (3H, s), 5.99 (1H, s), 7.20-7.40 (3H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 8.60 (1H, d), 8.79 (1H, d), 12.82 (1H, br s); IR (고체) 2957, 2921, 2857, 1644, 1560, 1459, 1427; MS 303.2 $(M+H)^+$.

실시예 401

(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-아민 (IV-32):

미백색 고체, mp 232-233℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 0.70-0.85 (2H, m), 0.90-1.05 (2H, m), 1.05-2.07 (1H, m), 6.75 (1H, s), 7.50-7.75 (3H, m), 8.40-8.70 (4H, m), 9.20 (1H, s), 10.80 (1H, s), 12.41 (1H); IR (고체) 3178, 1601, 1573, 1532, 1484, 1452, 1409, 1367, 1328, 802, 781, 667; MS 329.2 (M+H)$^+$.

실시예 402

[2-(4-메틸피페리딘-1-일)-푸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IV-33):

무수 에탄올(10ml) 중의 2,4-디클로로-푸린(2.0g, 10.6mmol)의 현탁액에 5-메틸-1H-피라졸-3-일 아민(2.05 g, 21.2mmol)을 가한다. 이로써 생성된 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반시킨다. 생성된 침전물을 여과시켜 수집하고, 에탄올로 세척하며, 진공하에 건조시켜 (2-클로로-푸린-4-일)-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-아민 1.524 g(58% 수율)을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다. (2-클로로-푸린-4-일)-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-아민(200mg, 0.80mmol)의 용액에 4-메틸피페리딘(4ml, 8.01mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 환류하에 밤새 가열한다. 용매를 증발시키고 잔사를 혼합물 EtOH:물(1:3, 4ml)에 용해시킨다. 탄산칼륨(57mg, 0.41mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 이로써 생성된 현탁액을 여과시키고, 물로 세척하며(x2) Et$_2$O로 세정하여(x2) IV-33을 백색 고체(225mg, 90%)로서 수득한다: mp > 300℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 0.91 (3H, d), 1.10 (2H, m), 1.65 (3H, m), 2.24 (3H, s), 2.84 (2H, m), 4.60 (2H, m), 6.40 (1H, s), 7.87 (1H, m), 9.37-9.59 (1H, m), 12.03-12.39 (2H, m); IR (고체) 1651, 1612, 1574, 1484, 1446, 1327, 1317, 1255, 1203; MS 313.3 (M+H)$^+$.

실시예 403

(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(4-메틸피페리딘-1-일)-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-일]-아민 (IV-34):

백색 고체;^{1}H NMR (DMSO) δ 0.65 (2H, m), 0.91-0.96 (5H, m), 1.08 (2H, m), 1.58-1.64 (3H, m), 1.89 (1H, m), 2.77 (2H, t), 4.57 (2H, d), 6.09 (1H, s), 6.38 (1H, s), 7.33 (1H, s), 9.42 (1H, s), 10.65 (1H, s), 12.02 (1H, br s); MS 338.3 (M+H)$^+$.

실시예 404

[6-벤질-2-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민 (IV-35):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.0 (s, 1H), 10.4 (s, br, 1H), 9.73 (s, 1H, TFA-OH), 8.00 (d, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.41 (t, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.14 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.35 (br, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.17 (s, 2H) ppm. MS (ES+): m/e= 451.30 (M+H); HPLC-방법 A, T_{ret} 2.96 min.

실시예 405

(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-(2-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-아민 (IV-36):

실온에서 12시간 동안 MeOH 중의 4.4% HCOOH 중의 등중량의 Pd/C(10%)로 처리함으로써 IV-35(0.13mmol)로부터 제조된다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 조 생성물을 HPLC에 의해 정제하여 IV-36을 황색 고체로서 35% 수율로 수득한다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.9 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.72 (m, 2H) ppm. MS (ES+): m/e= 361.20 (M+H); HPLC-방법 A, T_{ret} 2.68 min.

실시예 406

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(3-페닐-이소퀴놀린-1-일)-아민 (V-1):

DMF(무수, 5ml) 중의 1-클로로-3-페닐이소퀴놀린[참조: J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128](0.33g, 1.37mmol)의 용액에 3-아미노-5-메틸피라졸(0.27g, 2.74mmol) 및 탄산칼륨(0.57g, 4.13mmol)을 가하고, 이로써 생성된 혼합물을 환류하에 6시간 동안 가열한다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고 용매를 진공하에 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하며, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시킨 다음 진공하에 농축시킨다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피(SiO_2, 구배 DCM-MeOH)함으로써 정제하여 V-1을 무색 오일로서 수득한다; ^{1}H NMR (MeOD) d 2.23 (3H, s), 5.61 (1H, s), 7.41 (1H, m), 7.52(2H, m), 7.62(1H, m), 7.81(1H, m), 8.07(1H, d), 8.19(2H, m), 8.29(1H, s), 8.54 (1H, d); MS 301.2 $(M+H)^+$.

실시예 407

(1H-인다졸-3-일)-[3-(2-트리플루오로메틸-페닐)-이소퀴놀린-1-일]-아민 (V-2):

에탄올(3ml) 중의 1-클로로-3-(2-트리플루오로메틸-페닐)-이소퀴놀린(100mg, 0.326mmol) 및 1H-인다졸-3-일아민(86 mg, 0.651mmol)의 용액을 160℃에서 가열하고 용매를 질소 스트림하에 증발시킨다. 이어서, 잔여 오일을 160℃에서 18시간 동안 질소하에 가열한다. 이로써 생성된 용융물을 5% 메탄올:디클로로메탄(50ml)에 용해시키고, 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하며(1 x 25ml) 이어서 황산마그네슘 상으로 건조시킨다. 실리카 겔 크로마토그래피(25% 내지 50% 헥산:에틸 아세테이트)함으로써 정제하여 V-2를 황색 고체(35mg, 27%)로서 수득한다. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 9.78 (br s, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.9-7.85 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 5.76 (s, 1H); LC-MS (ES+) m/e= 405.18 (M+H); HPLC-방법 D R_t 2.74 min.

실시예 408

(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-[3-(2-트리플루오로메틸-페닐)-이소퀴놀린-1-일]-아민 (V-3):

5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일아민으로부터 제조하여 화합물 V-3을 황색 고체(90mg, 63%)로서 수득한다. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 13.25 (s, 1H), 9.92 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.81-7.49 (m, 6H), 7.26-7.2 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H); LC-MS (ES+) m/e= 441.16 (M+H); HPLC-방법 D, R_t 3.58 min.

실시예 409

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐-퀴놀린-4-일)-아민 (V-4):

디페닐에테르(5ml) 중의 4-클로로-2-페닐퀴놀린[참조: J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128](0.53g, 2.21mmol)의 혼합물에 3-아미노-5-메틸피라졸(0.43g, 4.42mmol)을 가하고, 이로써 생성된 혼합물을 200℃에서 교반시키면서 밤새 가열한다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 석유 에테르(20ml)를 가하며, 생성된 침전물을 여과시켜 분리시킨다. 조 고체를 섬광 크로마토그래피(SiO_2, 구배 DCM-MeOH)함으로써 정제하여 V-4를 백색 고체로서 수득한다: mp 242-244℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 2.27(3H, s), 6.02(1H, s), 7.47(2H, d), 7.53-7.40(2H, br m), 7.67(1H, m), 7.92(1H, m), 8.09(2H, d), 8.48(2H, m), 9.20(1H, s), 12.17(1H, br s); IR (고체) 1584, 1559, 1554, 1483, 1447, 1430, 1389; MS 301.2 $(M+H)^+$.

실시예 410

(1H-인다졸-3-일)-(2-페닐-퀴놀린-4-일)-아민 (V-5):

^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.60-7.40 (m, 6H), 7.15-7.10 (m, 1H). LC-MS (ES+) m/e= 337.11 (M+H); HPLC-방법 D, R_t 2.10 min.

실시예 411

(2-페닐-퀴놀린-4-일)-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-아민 (V-6):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.6 (s, 1H), 11.4 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.12 (t, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 338.11 (M+H); HPLC-방법 A, HPLC-방법 D, R_t 2.91 min.

실시예 412

(1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴놀린-4-일]-아민 (V-7):

^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 12.68 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.83-7.70 (m, 3H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H); LC-MS (ES+) m/e= 405.15 (M+H); HPLC-방법 D R_t 2.25 min.

실시예 413

(5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴놀린-4-일]-아민 (V-8):

^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 13.31 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.70-8.67 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.85-7.66 (m, 7H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H). LC-MS (ES+) m/e= 441.18 (M+H); HPLC-방법 D R_t 2.39 min.

실시예 414

[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴놀린-4-일]-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-아민 (V-9):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.6 (s, 1H), 11.6 (s, br, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.12 (m, 3H), 7.97 (m, 2H), 7.86 (m, 3H), 7.49 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 406.20 (M+H); HPLC-방법 A R_t 2.91 min.

실시예 415

(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-(2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-아민 (IX-154):

미백색 고체, mp 266-267℃; ^{1}H NMR (DMSO) δ 7.50-7.70 (4H, m), 7.85-8.00 (2H, m), 8.15-8.25 (2H, m), 8.37-8.45 (2H, m), 8.58 (1H, d), 13.90 (1H, br s); IR (고체) 3344, 3059, 1630, 1609, 1570, 1557, 1543, 1501, 1495, 1445, 1411, 1355, 1326, 1267, 1182, 1053, 1038, 760, 676, 667, 654; MS 289.2 $(M+H)^+$.

실시예 416

(5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-(2-페닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (IX-155):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.59 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.79 (m, 4H), 8.03 (m, 2H), 7.74 (m, 4H), 2.51 (s, 3H) ppm. MS (ES+): m/e= 303.08 (M+H); HPLC-방법 A, R_t 2.64 min.

실시예 417

(2H-[1,2,4]-트리아졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IX-47):

담황색 고체(52% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.15 (s, br, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.76 (m, 3H), 7.66 (t, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 357.13 (M+H); (ES-): m/e= 355.15 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 2.81 min.

실시예 418

(5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IX-38):

담황색 고체(54% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (s, br, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 2.28 (s, 3H) ppm. MS (ES+): m/e= 371.14 (M+H); (ES-): m/e= 369.18 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 2.89 min.

실시예 419

(5-메틸설파닐-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸페닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IX-156):

담황색 고체(65% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.56 (br, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 2.51 (s, 3H, buried by DMSO) ppm. MS (ES+): m/e= 403.12 (M+H); (ES-): m/e= 401.16 (M-H); HPLC-방법 A, R_t 3.20 min.

실시예 420

(1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-[3-(2-트리플루오로메틸-페닐)-이소퀴놀린-1-일]-아민 (IX-175):

에탄올(3ml) 중의 1-클로로-3-(2-트리플루오로메틸-페닐)-이소퀴놀린(0.326mmol) 및 1H-[1,2,4]트리아졸-3-일아민(0.651mmol)의 용액을 160℃에서 가열하고, 용매를 질소 스트림하에 증발시킨다. 이어서, 잔여 오일을 160℃에서 18시간 동안 질소하에 가열한다. 이로써 생성된 용융물을 5% 메탄올/디클로로메탄(50ml)에 용해시키고, 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척한 다음(1 x 25ml) 황산마그네슘 상으로 건조시킨다. 실리카 겔 크로마토그래피함으로써 정제하여 IX-175를 무색 오일로서 수득한다(4% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 3H), 7.71-7.62 (m, 3H), 7.60-7.55 (m, 2H), 4.42-4.35 (m, 1H). LC-MS (ES+) 356.16 (M+H); HPLC-방법 D, R_t 3.55 min.

실시예 421

(2-페닐-퀴놀린-4-일)-(1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-아민 (IX-176):

담황색 고체(30% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 13.82 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70-8.65 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H). LC-MS (ES+) m/e= 288.11 (M+H); HPLC-방법 D, R_t 1.55 min.

실시예 422

(1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-퀴놀린-4-일]-아민 (IX-177):

담황색 고체(46% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 13.70 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.80-7.68 (m, 3H), 7.64-7.56 (m, 2H). LC-MS (ES+) m/e= 356.18 (M+H); HPLC-방법 D, R_t 1.68 min.

실시예 423

(1-H-인다졸-3-일)-[5-메틸-6-모르폴린-4-일-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘-4-일]-아민(II-251):

무색 필름; 2% 수율; ^{1}H-NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.84 (m, 2H), 7.71 (m, 3H), 7.41 (t, 2H), 7.14 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 1.24 (s, 3H) ppm; HPLC-방법 A R_t 3.26 min; MS (FIA) 455.1 (M+H).

생물학적 시험

당해 화합물의 단백질 키나제 억제제로서의 활성은 시험관내, 생체내 또는 세포주 내에서 검정할 수 있다. 시험관내 검정에는 활성화된 단백질 키나제의 인산화 활성 또는 ATPase 활성의 억제를 측정하는 검정이 포함된다. 또 다른 시험관내 검정은 해당 단백질 키나제와 결합하는 본 발명의 억제제의 능력을 정량화시켜 준다. 억제제 결합은, 결합에 앞서 억제제를 방사성 표지시키고, 억제제/단백질 키나제 복합체를 분리시킨 다음, 결합된 방사성 표지의 양을 결정함으로써 측정할 수 있다. 또 다른 한편, 억제제 결합은, 신규한 억제제를 공지된 방사성 리간드에 결합된 단백질 키나제와 함께 항온처리하는 경쟁 실험을 수행함으로써 결정할 수 있다.

생물학적 시험 실시예 1

GSK-3의 억제에 대한 K_i 결정

표준 커플링된 효소 시스템[참조: Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249]을 사용하여, 화합물을 GSK-3β (AA 1-420) 활성을 억제시키는 능력에 대해 스크리닝한다. 100mM HEPES(pH 7.5), 10mM $MgCl_2$, 25mM NaCl, 300μM NADH, 1mM DTT 및 1.5% DMSO를 함유하는 용액 중에서 반응을 수행한다. 본 검정에서의 최종 기질 농도는 20μM ATP(Sigma Chemicals, St Louis, MO) 및 300μM 펩티드(HSSPHQS(PO_3H_2)EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA)이다. 반응을 30℃ 및 20nM GSK-3β에서 수행한다. 상기 커플링된 효소 시스템의 성분들의 최종 농도는 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 300μM NADH, 30μg/ml 피루베이트 키나제 및 10μg/ml 락테이트 데하이드로게나제이다.

관심있는 시험 화합물과 ATP를 제외하고는 상기 열거된 시약 전부를 함유하는 검정용 스톡 완충액을 제조한다. 이러한 검정용 스톡 완충액(175μℓ)을 30℃에서 10분 동안 0.002μM 내지 30μM에 걸친 최종 농도에서 관심있는 시험 화합물 5μℓ와 함께 96 웰 플레이트에서 항온처리한다. 전형적으로, 딸(daughter) 플레이트에서 DMSO를 사용하여 시험 화합물의 일련의 희석물(10mM 화합물 스톡으로부터)을 제조함으로써 12 포인트 적정을 수행한다. ATP 20μℓ(최종 농도 20μM)을 부가함으로써 상기 반응을 개시한다. 몰레큘라 디바이시즈 스펙트라맥스(Molecular Devices Spectramax) 플레이트 판독기(Sunnyvale, CA)를 사용하여 30℃에서 10분에 걸쳐 반응율을 수득한다. 이러한 반응율 데이터로부터 억제제 농도의 함수로서 K_i값을 측정한다.

다음 화합물이 GSK-3에 대해 0.1μM 미만의 K_i값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: 화합물 II-1, II-105, II-33, II-34, II-36, II-39, II-38, II-39, II-40, II-41, II-42, II-46, II-57, II-59, II-60, II-61, II-62, II-63, II-64, II-66, II-67, II-69, II-70, II-53, II-71, II-99, II-73, II-74, II-75, II-76, II-77, II-7, II-8, II-9, II-10, II-24, II-19, II-78, II-54, II-79, II-80, II-81, II-82, II-83, II-84, II-56, II-86, II-20, II-25, II-26, II-85, II-21, II-27, II-28, II-87, II-88, II-29, II-11, II-12, II-30, II-31, II-13, II-14, II-15, II-16, II-17, II-18, II-79, II-23, II-2, II-90, II-91, II-92, II-93, II-3, II-4, II-5, II-6, II-94, II-95, II-96, II-107, II-108, II-109, II-110, II-124, II-125, II-111, II-112, II-113, II-114, II-115, II-116, II-117, II-118, II-119, II-120, II-121, II-208, III-8, III-7, III-9, III-37, III-38, III-39, III-40, III-42, III-45, III-46, III-47, III-48, III-49, III-51, III-52, III-53, III-54, III-55, III-56, III-57, III-58, III-59, III-60, III-61, III-62, III-63, III-30, III-65, III-66, III-67, III-70, III-73, III-31, III-75, III-76, III-77, III-33, III-34, III-106, III-108, III-109, III-111, III-35, III-116, III-117, III-118, III-119, III-120, III-121, III-127, III-128, III-141, III-130, III-131, IV-15, IV-16, IV-17, IV-20, IV-25, IV-26, IV-30, IV-34, V-3 및 IX-47.

다음 화합물이 GSK-3에 대해 0.1 내지 1.0μM의 K_i값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: 화합물 II-103, II-104, II-35, II-44, II-45, II-49, II-50, II-97, II-101, II-22, II-32, III-41, III-43, III-44, III-28, III-50, III-29, III-64, III-71, III-74, III-78, III-82, III-88, III-90, III-102, III-105, III-107, III-110, III-112, III-114, III-115, III-122, III-124, III-124, IV-1, III-1, III-138, III-140, III-142, III-129, III-132, III-134, III-135, III-136, IV-1, IV-10, IV-11, IV-12, IV-13, IV-14, IV-19, IV-21, IV-22, IV-23, IV-24, IV-3, IV-4, IV-6, IV-7, IV-8, IV-29, IV-31, IV-32, IV-33, IV-36, V-2, V-7, IX-38, IX-154 및 IX-177.

다음 화합물이 GSK-3에 대해 1.0 내지 20μM의 K_i값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: 화합물 II-43, II-65, II-48, II-47, II-51, II-68, II-52, II-72, II-100, II-98, II-89, III-68, III-81, III-83, III-91, III-94, III-95, III-96, III-97, III-98, III-99, III-100, III-101, III-103, III-123, III-137, III-139, III-143, III-145, III-146, V-4, V-8, IX-156 및 IX-176.

생물학적 시험 실시예 2

오로라-2의 억제에 대한 K_i측정

표준 커플링된 효소 검정[참조: Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249]을 사용하여, 화합물을 오로라-2를 억제시키는 능력에 대해 다음 방식으로 스크리닝한다.

0.1M HEPES(pH 7.5), 10mM $MgCl_2$, 1mM DTT, 25mM NaCl, 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 300mM NADH, 30mg/ml 피루베이트 키나제, 10mg/ml 락테이트 데하이드로게나제, 40mM ATP 및 800μM 펩티드(LRRASLE, American Peptide, Sunnyvale, CA)를 함유하는 검정용 스톡 완충액에 본 발명의 화합물의 DMSO 용액을 30μM의 최종 농도로 가한다. 이로써 생성된 혼합물을 30℃에서 10분 동안 항온처리한다. 오로라-2 모액 10㎕을 부가함으로써 상기 반응을 개시하여 본 검정에서 70nM의 최종 농도가 되게 한다. 바이오래드 울트라마크(BioRad Ultramark) 플레이트 판독기(Hercules, CA)를 사용하여 30℃에서 5분 간의 판독 시간에 걸쳐 340nm에서의 흡광도를 모니터함으로써 반응율을 수득한다. 이러한 반응율 데이터로부터 억제제 농도의 함수로서 K_i값을 측정한다.

다음 화합물이 오로라-2에 대해 0.1μM 미만의 K_i값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: 화합물 II-33, II-34, II-36, II-37, II-40, II-41, II-55, III-7, III-9, III-37, III-38, III-39, III-40, III-41, III-42, III-44, III-45, III-46, III-47, III-48, III-49, III-50, III-51, III-52, III-53, III-54, III-55, III-56, III-57, III-59, III-60, III-61, III-63, III-30, III-65, III-66, III-67, III-70, III-31, III-76, III-77, III-78, III-80, III-32, III-33, III-34, III-106, III-108, III-109, III-110, III-111, III-112, III-114, III-35, III-115, III-116, III-117, III-118, III-119, III-120, III-121, IV-7, IV-30, IV-32, 및 IV-34.

다음 화합물이 오로라-2에 대해 0.1 내지 1.0μM의 K_i값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: 화합물 II-1, II-105, II-35, II-38, II-39, II-42, II-64, II-70, II-53, II-99, II-77, II-79, II-86, II-20, II-93, II-94, III-28, III-58, III-64, III-71, III-73, III-74, III-75, III-102, III-105, III-107, III-113, III-124, III-1, III-130, IV-1, IV-3, IV-4, IV-6, IV-29, IV-33, 및 V-4.

다음 화합물이 오로라-2에 대해 1.0 내지 20μM의 K_i값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: 화합물 II-103, II-104, II-57, II-59, II-61, II-63, II-67, II-69, II-75, II-76, II-10, II-19, II-78, II-54, II-80, II-82, II-21, II-90, II-91, II-96, II-107, III-68, III-79, III-82, III-101, III-103, III-127, III-141, III-129, III-132, IV-31, V-2, IX-47, IX-154 및 IX-177.

생물학적 시험 실시예 3

CDK-2 억제 검정

표준 커플링된 효소 검정[참조: Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249]을 사용하여, 화합물을 CDK-2를 억제시키는 능력에 대해 다음 방식으로 스크리닝한다.

0.1M HEPES(pH 7.5), 10mM $MgCl_2$, 1mM DTT, 25mM NaCl, 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 300mM NADH, 30mg/ml 피루베이트 키나제, 10mg/ml 락테이트 데하이드로게나제, 100mM ATP 및 100μM 펩티드(MAHHHRSPRKRAKKK, American Peptide, Sunnyvale, CA)를 함유하는 검정용 스톡 완충액에 본 발명의 화합물의 DMSO 용액을 30μM의 최종 농도로 가한다. 이로써 생성된 혼합물을 30℃에서 10분 동안 항온처리한다.

CDK-2/사이클린 A 모액 10μℓ을 부가함으로써 상기 반응을 개시하여 본 검정에서 25nM의 최종 농도가 되게 한다. 바이오래드 울트라마크 플레이트 판독기(Hercules, CA)를 사용하여 30℃에서 5분 간의 판독 시간에 걸쳐 340nm에서의 흡광도를 모니터함으로써 반응율을 수득한다. 이러한 반응율 데이터로부터 억제제 농도의 함수로서 K_i값을 결정한다.

생물학적 시험 실시예 4

ERK 억제 검정

분광 광도 측정 커플링된 효소 검정[참조: Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249]을 사용하여, 화합물을 ERK2의 억제에 대해 검정한다. 본 검정에서는, 고정 농도의 활성화 ERK2(10nM)을 0.1M HEPES 완충제(pH 7.5), 10mM $MgCl_2$, 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 200μM NADH, 150μg/ml 피루베이트 키나제, 50μg/ml 락테이트 데하이드로게나제 및 200μM 에르크티드(erktide) 펩티드에서 30℃하에 10분 동안 DMSO(2.5%) 중의 다양한 농도의 당해 화합물과 함께 항온처리한다. 65μM ATP를 부가함으로써 상기 반응을 개시한다. 340nm에서의 흡광도 감소율을 모니터한다. 이러한 감소율 데이터로부터 억제제 농도의 함수로서 IC_{50} 값을 평가한다.

다음 화합물이 ERK-2에 대해 1μM 미만의 K_i값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: III-109, III-111, III-115, III-117, III-118, III-120, 및 IV-4.

다음 화합물이 ERK-2에 대해 1 내지 12μM의 K_i값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: III-63, III-40, 및 III-108.

생물학적 시험 실시예 5

AKT 억제 검정

표준 커플링된 효소 검정[참조: Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249]을 사용하여, 화합물을 AKT를 억제시키는 능력에 대해 스크리닝한다. 100mM HEPES(pH 7.5), 10mM $MgCl_2$, 25mM NaCl, 1mM DTT 및 1.5% DMSO의 혼합물에서 검정을 수행한다. 본 검정에서의 최종 기질 농도는 170μM ATP(Sigma Chemicals) 및 200μM 펩티드(RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA)이다. 검정을 30℃ 및 45nM AKT에서 수행한다. 상기 커플링된 효소 시스템의 성분들의 최종 농도는 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 300μM NADH, 30μg/ml 피루베이트 키나제 및 10μg/ml 락테이트 데하이드로게나제이다.

관심있는 시험 화합물, AKT 및 DTT를 제외하고는 상기 열거된 시약 전부를 함유하는 검정용 스톡 완충액을 제조한다. 이러한 검정용 스톡 완충액(56μℓ)을 384 웰 플레이트에 놓아둔 다음, 시험 화합물(최종 화합물 농도 30μM)을 함유하는 2mM DMSO 스톡 1μℓ을 가한다. 상기 플레이트를 30℃에서 약 10분 동안 예비 항온처리하고, 10μℓ의 효소(최종 농도 45nM) 및 1mM DTT를 부가함으로써 반응을 개시시킨다. 바이오래드 울트라마크 플레이트 판독기(Hercules, CA)를 사용하여 30℃에서 5분 간의 판독 시간에 걸쳐 반응율을 수득한다. 시험 화합물을 함유하지 않고 상기 검정용 혼합물과 DMSO를 함유하는 표준 웰에 비해 50% 이상의 억제를 나타내는 화합물을 적정하여 IC_{50} 값을 결정한다.

생물학적 시험 실시예 6

Src 억제 검정

방사능-이용 검정 또는 분광광도측정 검정을 이용하여, 당해 화합물을 사람 Src 키나제의 억제제로서 평가하였다.

Src 억제 검정 A: 방사능-이용 검정

당해 화합물을, 바큘로바이러스 세포로부터 발현 및 정제된 완전한 길이의 재조합 사람 Src 키나제(공급원: Upstate Biotechnology, 카탈로그 번호 14-117)의 억제제로서 검정한다. Src 키나제 활성은, ATP로부터의 ^{32}P를 Glu:Tyr=4:1 조성의 랜덤 폴리 Glu-Tyr 중합체 기질(Sigma, 카탈로그 번호 P-0275)의 티로신 내로 혼입함으로서 모니터한다. 다음은 검정 성분들의 최종 농도이다: 0.05M HEPES, pH 7.6, 10mM $MgCl_2$, 2mM DTT, 0.25mg/ml BSA, 10μM ATP(반응당 1 내지 2μCi ^{33}P-ATP), 5mg/ml 폴리 Glu-Tyr 및 재조합 사람 Src 키나제 1 내지 2단위. 전형적인 검정에서는, ATP를 제외한 모든 반응 성분들을 예비-혼합하고, 이의 분액을 검정용 플레이트 웰속에 넣는다. DMSO에 용해된 억제제를 상기 웰에 가하여 2.5%의 최종 DMSO 농도를 수득한다. 상기 검정용 플레이트를 30℃에서 10분 동안 항온처리한 후, ^{33}P-ATP와의 반응을 개시한다. 20분 동안 반응한 후, 상기 반응물을 20mM Na_3PO_4를 함유하는 10% 트리클로로아세트산(TCA) 150μℓ로 급냉시킨다. 이어서, 이와 같이 급냉시킨 샘플을, 필터 플레이트 진공 집합체 상에 설치된 96-웰 필터 플레이트(Whatman, UNI-필터 GF/G 유리 섬유 필터, 카탈로그 번호 7700-3310)에 옮긴다. 필터 플레이트를 20mM Na_3PO_4를 함유하는 10% TCA로 4회 세척한 다음, 메탄올로 4회 세척한다. 이어서, 신틸레이션 유체 200μℓ를 각 웰에 가한다. 상기 플레이트를 밀봉시키고, 필터와 연합된 방사능의 양을 탑카운드(TopCount) 신틸레이션 계수기 상에서 정량화한다. 혼입된 방사능을 억제제 농도의 함수로서 플롯팅한다. 상기 데이터를 경쟁적 억제 역학 모델에 맞추어 해당 화합물에 대한 K_i를 수득한다.

Src 억제 검정 B: 분광 광도 측정 검정

커플링된 효소 검정[참조: Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249]을 사용하여, 폴리 Glu-Tyr 기질의 사람 재조합 Src 키나제-촉매된 인산화에 의해 ATP로부터 생성된 ADP를 정량화한다. 이 검정에서는, NADH의 1개 분자를, 해당 키나제 반응에서 생성된 모든 ADP 분자마다 NAD로 산화시킨다. NADH의 소멸은 편의상 340nm에서 추적할 수 있다.

다음은 검정 성분들의 최종 농도이다: 0.025M HEPES, pH 7.6, 10mM $MgCl_2$, 2mM DTT, 0.25mg/ml 폴리 Glu-Tyr 및 25nM의 재조합 사람 Src 키나제. 상기 커플링된 효소 시스템의 성분들의 최종 농도는 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 200μM NADH, 30μg/ml 피루베이트 키나제 및 10μg/ml 락테이트 데하이드로게나제이다.

전형적인 검정에서는, ATP를 제외한 모든 반응 성분들을 예비-혼합하고, 이의 분액을 검정용 플레이트 웰 속에 넣는다. DMSO에 용해된 억제제를 상기 웰에 가하여 2.5%의 최종 DMSO 농도를 수득한다. 상기 검정용 플레이트를 30℃에서 10분 동안 항온처리한 후, 100μM ATP와의 반응을 개시한다. 시간에 따른 340nm에서의 흡광도 변화, 즉 반응율을, 몰레큘라 디바이시즈 플레이트 판독기 상에서 모니터한다. 억제제 농도 함수로서의 상기 반응율 데이터를 경쟁적 억제 역학 모델에 맞추어 해당 화합물에 대한 K_i를 수득한다.

다음 화합물이 SRC에 대해 100nM 미만의 K_i값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: III-31, III-32, III-33, III-34, III-35, III-47, III-65, III-66, III-37, III-38, III-39, III-40, III-42, III-44, III-48, III-49, III-70, III-45, III-78, III-76 및 IV-32.

다음 화합물이 SRC에 대해 100nM 내지 1μM의 K_i값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: III-63, III-71, III-75, III-73, III-72, III-74, III-80, III-50, 및 IV-30.

다음 화합물이 SRC에 대해 1 내지 6μM의 K_i값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: III-79, IV-1, 및 IV-31.

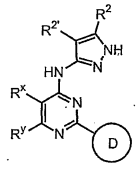
본 발명자들이 지금까지 본 발명의 수 많은 양태들을 제시하긴 하였지만, 본 발명의 기본 구성을, 본 발명의 화합물 및 방법을 활용하는 기타 양태를 제공하도록 변형시킬 수 있다는 것은 명백하다. 따라서, 본 발명의 범위는 예로써 제시된 구체적인 양태에 의해 규정되는 것이 아니라 첨부된 청구의 범위에 의해 규정되어야 한다는 것을 인지해야 할 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 III의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭.

화학식 III



위의 화학식 III에서,

환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5원 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는다]인데, 이러한 환 D는 치환 가능한 모든 환 탄소에서 옥소 또는 $-R^5$에 의해 치환되고 치환 가능한 모든 환 질소에서 $-R^4$에 의해 치환되는데, 단 환 D가 6원 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, $-R^5$는 환 D의 각 오르토 탄소 위치에서 수소이고;

R^x 및 R^y는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 융합된 포화 또는 부분 불포화 5원 내지 8원 카보사이클로 환을 형성하며, R^x 및 R^y에 의해 형성된 상기 융합된 환 상의 치환 가능한 모든 탄소가 옥소 또는 T-R^3에 의해 치환되고;

T는 원자가 결합 또는 C_{1-4} 알킬리덴 쇄이고;

R^2 및 $R^{2'}$ 는 -R 및 -T-W-R^6 중에서 독립적으로 선택되거나 또는 R^2 및 $R^{2'}$ 는 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 8원 환을 형성하며, R^2 및 $R^{2'}$ 에 의해 형성된 상기 융합된 환 상의 각각의 치환 가능한 탄소가 할로, 옥소, -CN, $-NO_2$, -R^7 또는 -V-R^6 에 의해 치환되고, R^2 및 $R^{2'}$ 에 의해 형성된 상기 환 상의 치환 가능한 모든 질소가 R^4 에 의해 치환되며;

R^3 은 -R, -할로, =O, -OR, -C(=O)R, $-CO_2R$, -COCOR, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, -CN, -S(O)R, $-S(O)_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, -OC(=O)R, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 선택되고;

R은 각각 독립적으로 수소이거나, C_{1-6} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴, 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이고;

R^4 는 각각, -R^7, $-COR^7$, $-CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-CON(R^7)_2$ 및 $-SO_2R^7$ 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 상의 2개의 R^4 가 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^5 는 각각, -R, -할로, -OR, -C(=O)R, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, -S(O)R, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, -OC(=O)R, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 및 $-OC(=O)N(R^4)_2$ 중에서 독립적으로 선택되며;

V는 -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, -CO-, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, 또는 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이고;

W는 $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, -CO-, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 또는 $-CON(R^6)-$ 이며;

R^6 은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^6 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 내지 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^7 은 각각, 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^7 그룹은 질소 원자와 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성한다.

청구항 2.

제1항에 있어서,

(a) 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 티에닐, 아제파닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 환 중에서 선택된 임의로 치환된 환인 것;

(b) R^x 및 R^y 가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 임의로 치환된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 7원 환을 형성하는 것; 그리고

(c) $R^{2'}$가 수소 또는 메틸이고 R^2가 T-W-R^6 또는 R[여기서, W는 $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 또는 $-CON(R^6)-$이고, R은 C_{1-6} 지방족 그룹 및 페닐 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이다]이거나, 또는 R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성하는 것으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 특징을 갖는 화합물.

청구항 3.

제2항에 있어서,

(a) 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 티에닐, 아제파닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 환 중에서 선택된 임의로 치환된 환인 것;

(b) R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 임의로 치환된 불포화 또는 부분 불포화 5원 내지 7원 환을 형성하는 것; 그리고

(c) $R^{2'}$가 수소 또는 메틸이고, R^2가 T-W-R^6 또는 R[여기서, W는 $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 또는 $-CON(R^6)-$이고, R은 C_{1-6} 지방족 그룹 및 페닐 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이다]이거나, 또는 R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 벤조, 피리도, 피리미도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성하는 것으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 특징을 갖는 화합물.

청구항 4.

제2항에 있어서,

(a) 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환인 것;

(b) R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, -R, 옥소, 할로, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 또는 $-OC(=O)N(R^4)_2$에 의해 임의로 치환된 5원 내지 7원 불포화 또는 부분 불포화 카보사이클로 환을 형성하는 것; 그리고

(c) R^5가 각각, 할로, 옥소, CN, NO_2, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, $-C(O)R$, 및 5원 내지 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 것으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 특징을 갖는 화합물.

청구항 5.

제4항에 있어서,

(a) 환 D가 페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 및 나프틸 중에서 선택된 임의로 치환된 환인 것;

(b) R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, -R, 옥소, 할로, -OR, -C(=O)R, -CO_2R, -COCOR, -NO_2, -CN, -S(O)R, -SO_2R, -SR, -$N(R^4)_2$, -$CON(R^4)_2$, -$SO_2N(R^4)_2$, -OC(=O)R, -$N(R^4)COR$, -$N(R^4)CO_2$(임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹), -$N(R^4)N(R^4)_2$, -C=$NN(R^4)_2$, -C=N-OR, -$N(R^4)CON(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2$R 또는 -$OC(=O)N(R^4)_2$에 의해 임의로 치환된 5원 내지 7원 불포화 또는 부분 불포화 카보사이클릭 환을 형성하는 것; 그리고

(c) R^5가 각각, 할로, 옥소, CN, NO_2, -$N(R^4)_2$, -CO_2R, -$CONH(R^4)$, -$N(R^4)COR$, -$SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2$R, -SR, -OR, -C(O)R, 및 5원 내지 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 것으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 특징을 갖는 화합물.

청구항 6.

제4항에 있어서,

(a) R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 할로, CN, 옥소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, (C_{1-6} 알킬)카보닐, (C_{1-6} 알킬)설포닐, 모노- 또는 디알킬아미노, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐옥시, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴에 의해 임의로 치환된 불포화 또는 부분 불포화 6원 카보사이클릭 환을 형성하는 것;

(b) R^5가 각각, 할로, -CN, -옥소, -SR, -OR, -$N(R^4)_2$, -C(O)R, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 것; 그리고

(c) $R^{2'}$가 수소이고 R^2가 T-W-R^6 또는 R[여기서, W는 -$C(R^6)_2O$-, -$C(R^6)_2N(R^6)$-, -CO-, -CO_2-, -$C(R^6)OC(O)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)CO$- 또는 -$CON(R^6)$-이고, R은 C_{1-6} 지방족 그룹 및 페닐 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이다]이거나, 또는 R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, -할로, -$N(R^4)_2$, -C_{1-4} 알킬, -C_{1-4} 할로알킬, -NO_2, -O(C_{1-4} 알킬), -CO_2(C_{1-4} 알킬), -CN, -SO_2(C_{1-4} 알킬), -SO_2NH_2, -$OC(O)NH_2$, -NH_2SO_2(C_{1-4} 알킬), -$NHC(O)$(C_{1-4} 알킬), -$C(O)NH_2$ 또는 -CO(C_{1-4} 알킬)[여기서, (C_{1-4} 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 알킬 그룹이다]에 의해 임의로 치환된 벤조, 피리도, 또는 부분 불포화 6원 카보사이클릭 환을 형성하는 것으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 특징을 갖는 화합물.

청구항 7.

제6항에 있어서,

(a) R^x 및 R^y가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 할로, CN, 옥소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, (C_{1-6} 알킬)카보닐, (C_{1-6} 알킬)설포닐, 모노- 또는 디알킬아미노, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐옥시 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴에 의해 임의로 치환된 불포화 또는 부분 불포화 6원 카보사이클릭 환을 형성하는 것;

(b) R^5가 각각, -할로, -CN, -옥소, -SR, -OR, -$N(R^4)_2$, -C(O)R, 및 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 것; 그리고

(c) $R^{2'}$가 수소이고 R^2가 T-W-R^6 또는 R[여기서, W는 -$C(R^6)_2O$-, -$C(R^6)_2N(R^6)$-, -CO-, -CO_2-, -$C(R^6)OC(O)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)CO$- 또는 -$CON(R^6)$-이고, R은 C_{1-6} 지방족 그룹 및 페닐 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹이다]이거나, 또는 R^2 및 $R^{2'}$가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, -할로, -$N(R^4)_2$, -C_{1-4} 알킬, -C_{1-4} 할로알킬, -NO_2, -O(C_{1-4} 알킬), -CO_2(C_{1-4} 알킬), -CN, -SO_2(C_{1-4} 알킬), -SO_2NH_2, -$OC(O)NH_2$, -NH_2SO_2(C_{1-4} 알킬), -$NHC(O)$(C_{1-4} 알킬), -$C(O)NH_2$ 또는 -CO(C_{1-4} 알킬)[여기서, (C_{1-4} 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 알킬 그룹이다]에 의해 임의로 치환된 벤조, 피리도 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성하는 것으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 특징을 갖는 화합물.

청구항 8.

제1항에 있어서, 표 2 중에서 선택되는 화합물.

청구항 9.

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 10.

제9항에 있어서, 제2의 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 11.

치료학적 유효량의 제9항에 따르는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3, 오로라 또는 Src 활성을 억제시키는 방법.

청구항 12.

제11항에 있어서, 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법.

청구항 13.

생물학적 샘플을 제1항에 따르는 화합물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플에게서 GSK-3, 오로라 또는 Src 활성을 억제시키는 방법.

청구항 14.

치료학적 유효량의 제9항에 따르는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, GSK-3 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법.

청구항 15.

제14항에 있어서, 환자에게 제2의 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 16.

제14항에 있어서, GSK-3 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병이 당뇨병인 방법.

청구항 17.

제14항에 있어서, GSK-3 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병이 알츠하이머병인 방법.

청구항 18.

제14항에 있어서, GSK-3 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병이 정신분열증인 방법.

청구항 19.

치료학적 유효량의 제9항에 따르는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코겐 합성을 증강시키는 방법.

청구항 20.

치료학적 유효량의 제9항에 따르는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 이러한 환자에게서 혈중 글루코즈 농도를 저하시키는 방법.

청구항 21.

치료학적 유효량의 제9항에 따르는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 이러한 환자에게서 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법.

청구항 22.

치료학적 유효량의 제9항에 따르는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 이러한 환자에게서 β-카테닌의 인산화를 억제시키는 방법.

청구항 23.

치료학적 유효량의 제9항에 따르는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 오로라 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법.

청구항 24.

제23항에 있어서, 환자에게 제2의 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 25.

제23항에 있어서, 오로라 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병이 암인 방법.

청구항 26.

치료학적 유효량의 제9항에 따르는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, Src 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법.

청구항 27.

제26항에 있어서, 환자에게 제2의 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 28.

제26항에 있어서, Src 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병이 과칼슘혈증, 골다공증, 골관절염, 또는 골 전이의 증상으로부터 선택되는 방법.

청구항 29.

제26항에 있어서, Src 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병이 암인 방법.

청구항 30.

$R^{2'}$ 가 수소이고 R^x 및 R^y 가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 벤조 환을 형성하는 제1항에 따르는 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 ERK 활성을 억제시키는 방법.

청구항 31.

$R^{2'}$ 가 수소이고 R^x 및 R^y 가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 벤조 환을 형성하는 제1항에 따르는 화합물을 생물학적 샘플과 접촉시킴을 포함하는, 생물학적 샘플에서 ERK 활성을 억제시키는 방법.

청구항 32.

$R^{2'}$ 가 수소이고 R^x 및 R^y 가 이들 사이에 삽입된 원자와 함께, 벤조 환을 형성하는 제1항에 따르는 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, ERK 억제제를 사용한 치료에 의해 완화되는 질병을 치료하는 방법.

청구항 33.

제32항에 있어서, 환자에게 제2의 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 34.

제32항에 있어서, ERK 억제제를 사용한 치료에 의해 완화되는 질병이, 암, 발작, 당뇨병, 간비대증, 심혈관계 질병, 알츠하이머병, 낭포성 섬유증, 바이러스성 질병, 자가면역 질병, 아테롬성 동맥경화증, 재협착증, 건선, 알레르기성 장애, 염증 및 신경학적 장애로부터 선택되는 방법.

청구항 35.

제34항에 있어서, ERK 억제제를 사용한 치료에 의해 완화되는 질병이 암인 방법.

청구항 36.

제34항에 있어서, ERK 억제제를 사용한 치료에 의해 완화되는 질병이 재협착증인 방법.